

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS-
IMUNOLOGIA E DOENÇAS INFECTO-PARASITÁRIAS

Daniele Maria Knupp Souza Sotte

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ETIOLÓGICOS E DA
SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE INFECÇÕES
BACTERIANAS DE VIAS AÉREAS INFERIORES EM UM
HOSPITAL TERCIÁRIO**

Juiz de Fora

2018

DANIELE MARIA KNUPP SOUZA SOTTE

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ETIOLÓGICOS E DA
SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE INFECÇÕES
BACTERIANAS DE VIAS AÉREAS INFERIORES EM UM
HOSPITAL TERCIÁRIO**

Tese de Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Área: Imunologia e Doenças Infecto-Parasitárias, para obtenção do Título de Doutor em Ciências Biológicas na área de Imunologia e Doenças Infecto-Parasitárias.

Orientadora: Profa. Dra. Vânia Lúcia da Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Cláudio Galuppo Diniz

Juiz de Fora

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Sotte, Daniele Maria Knupp Souza.

Aspectos epidemiológicos, etiológicos e da susceptibilidade aos antimicrobianos de infecções bacterianas de vias aéreas inferiores em um hospital terciário / Daniele Maria Knupp Souza Sotte. -- 2018. 124 f. : il.

Orientadora: Vânia Lúcia da Silva

Coorientador: Cláudio Galuppo Diniz

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Imunologia e Genética, 2018.

1. Resistência aos antimicrobianos. 2. Pneumonias. 3. Trato Respiratório Inferior. 4. IRAS. I. Silva, Vânia Lúcia da, orient. II. Diniz, Cláudio Galuppo, coorient. III. Título.

DESENVOLVIMENTO

Laboratório de Fisiologia e Genética Molecular Bacteriana
Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Juiz de Fora

COLABORAÇÃO

Hospital Regional João Penido – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (HRJP – FHEMIG)

Laboratório de Análises Clínicas - (HRJP – FHEMIG)
Juiz de Fora, MG

APOIO FINANCEIRO

FAPEMIG: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

DANIELE MARIA KNUPP SOUZA SOTTE

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ETIOLÓGICOS E DA
SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE INFECÇÕES
BACTERIANAS DE VIAS AÉREAS INFERIORES EM UM
HOSPITAL TERCIÁRIO**

Tese de Doutorado submetida à banca examinadora do Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – Ênfase em Imunologia e Doenças Infecto-Parasitárias, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Doutor em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 03/09/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Vânia Lúcia da Silva
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Cláudio Galuppo Diniz
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Thiago César Nascimento
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dra. Cláudia Oliveira Fontes
Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Avançado Governador Valadares

Prof^a. Dra. Alessandra Barbosa Ferreira Machado
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof^a. Dra. Vanessa Cordeiro Dias
FACSUM - Faculdade do Sudeste Mineiro

Peço licença à minha mãe, mas não posso deixar de dedicar esse trabalho ao meu amado e saudoso pai, Sebastião Salvador de Souza, que sempre foi meu porto seguro, meu maior incentivador, e hoje, meu anjo protetor. Obrigada por tudo! Saudades pra sempre!

AGRADECIMENTOS

Impossível não agradecer primeiramente à Deus! À Ele toda honra e toda glória! Meu amparo e minha fortaleza para que eu não desistisse diante dos obstáculos que surgiram durante a caminhada. Muito obrigada Deus!

Aos meus pais que sempre estiveram presente em todas as minhas conquistas e sempre primaram pela nossa educação. Abdicando muitas vezes de seus sonhos para que os meus e de minhas irmãs fossem realizados. Sou grata por cada cuidado, cada abraço. Gratidão e amor eternos à vocês!

Às minhas irmãs, Dayane e Débora, que sempre tiveram ao meu lado, incentivando para que eu concluísse meus objetivos. Amo vocês!

Ao meu esposo, Thalles, aquele que acredita em mim mais do que eu mesma. Quem me encoraja a seguir em frente, sempre com uma palavra de ânimo nos momentos difíceis, que não foram raros nos últimos anos. Sou grata por cada gesto, cada carinho, cada sorriso. Ansiosa para estar ao seu lado todos os dias, ainda mais agora, que temos o maior motivo, nosso maior amor, nossa Helena. Gratidão! Te amo!

À toda minha família pelas orações e presença nesta caminhada.

À Prof^a Dra. Vânia Lúcia da Silva, resumí-la como minha orientadora é muito pouco, por quem tenho um imenso carinho e respeito. Uma profissional ímpar, exemplo de competência. Muito obrigada pela oportunidade, pelos ensinamentos, pela confiança, amizade, orientação, e, sobretudo, por ter acreditado na minha capacidade de concluir esse trabalho apesar de todas as dificuldades que surgiram no decorrer desses anos e também a dupla jornada. Gratidão!!!

Ao Prof. Cláudio Galuppo Diniz, resumi-lo também apenas como co-orientador é muito pouco. Foi você quem despertou em mim o interesse pela vida acadêmica, ainda no 5º período da faculdade, lembro como se fosse hoje do seu entusiasmo em dar aula e passar conhecimento aos seus alunos, me espelho muito em você. Agradeço por ter me aberto as portas da vida acadêmica quando me aceitou como aluna voluntária de iniciação científica. Foi o primeiro passo, e desde então não mais parei. Obrigada pelo apoio científico, suporte técnico, amizade, e, sobretudo, pela confiança em meu trabalho e por acreditar na minha capacidade de finalizar os objetivos desse trabalho. Gratidão!!!

A todos os colegas do Laboratório de Fisiologia e Genética Molecular Bacteriana, não citarei nomes para não ser injusta, agradeço a todos que passaram pelo meu caminho, tanto professores, quanto técnicos e alunos por toda ajuda, por cada momento de trabalho em equipe e também pelos momentos de descontração.

À um amigo e padrinho especial que levarei por toda vida. Thiago, muito obrigada pela amizade, parceria, suporte técnico e incentivo. Você é um exemplo de profissional.

Ao Hospital Regional João Penido / FHEMIG, e o Laboratório de Análises Clínicas do HRJP e toda equipe, pela colaboração, convivência, parceria e oportunidade que me foi concedida.

À Família Matos Laier, pela acolhida, convivência e apoio. Gratidão!!!

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, pela oportunidade e aos funcionários e docentes do Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia pela cooperação técnica e infra-estrutura.

Aos todos os meus amigos que de uma forma ou outra me ajudaram nesta conquista. Gratidão!

*“Não é sobre ter
Todas as pessoas do mundo pra si
É sobre saber que em algum lugar
Alguém zela por ti
É sobre cantar e poder escutar
Mais do que a própria voz
É sobre dançar na chuva de vida
Que cai sobre nós*

*É saber se sentir infinito
Num universo tão vasto e bonito
É saber sonhar
E, então, fazer valer a pena cada verso
Daquele poema sobre acreditar*

*Não é sobre chegar no topo do mundo
E saber que venceu
É sobre escalar e sentir
Que o caminho te fortaleceu
É sobre ser abrigo
E também ter morada em outros corações
E assim ter amigos contigo
Em todas as situações*

*A gente não pode ter tudo
Qual seria a graça do mundo se fosse assim?
Por isso, eu prefiro sorrisos
E os presentes que a vida trouxe
Pra perto de mim*

*Não é sobre tudo que o seu dinheiro
É capaz de comprar
E sim sobre cada momento
Sorriso a se compartilhar
Também não é sobre correr
Contra o tempo pra ter sempre mais
Porque quando menos se espera
A vida já ficou pra trás*

*Segura teu filho no colo
Sorria e abraça Seus pais
Enquanto estão aqui
Que a vida é trem-bala, parceiro
E a gente é só passageiro prestes a partir “*

Ana Vilela

RESUMO

As infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) representam um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo. As infecções localizadas no Trato Respiratório Inferior (TRI) têm grande importância pela frequência em que ocorrem e pela morbidade associadas, sendo as pneumonias as mais importantes epidemiologicamente. A ausência de um padrão ouro para o diagnóstico, que possa ser usado de rotina, o uso indiscriminado de antimicrobianos e o tratamento empírico inadequado são fatores que alicerçam o permanente desafio do correto diagnóstico e tratamento. Este estudo teve como finalidade traçar o perfil epidemiológico e etiológico das infecções bacterianas do TRI dos pacientes internados em um hospital regional de Juiz de Fora; além da determinação do seu perfil de susceptibilidade dos isolados aos antimicrobianos, auxiliando assim, no desfecho do diagnóstico e na implantação do tratamento correto, buscando diminuir a seleção de microrganismos resistentes pelo uso empírico e indiscriminado de drogas antimicrobianas. Foram utilizadas amostras representativas do TRI de pacientes internados no Hospital Regional João Penido, escolhidas nos anos de 2014 a 2016. Foram obtidas no total de 431 amostras, de diversas alas do hospital. A idade dos pacientes variou de 20 dias a 95 anos, de ambos os sexos. As amostras foram enviadas ao laboratório com a requisição de cultura, e após qualificação pelo método do Gram, seguiu-se com o isolamento, identificação dos microrganismos e perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, de acordo com POPs do laboratório de análises clínicas e o recomendado pelo CLSI. Dos 431 espécimes clínicos, 45,2% (195/431) são da UTI Adulto, 13,9% (60/431) da UTI Pediátrica, 1,6% (07/431) da UTI Neonatal, 9,3% (40/431) da Unidade Intermediária, 7,9% (34/431) da Ala Feminina, 12,1% (52/431) da Ala Masculina, 4,6% (20/431) da Tisiologia e 5,3% (23/431) da Pediatria. Dentre as amostras, 209 foram classificadas como monomicrobianas, com o isolamento e identificação de apenas um microrganismo e 222 como polimicrobianas. Foram isolados no total, 732 microrganismos, 209 nas infecções monomicrobianas e 523 nas polimicrobianas. *Pseudomonas aeruginosa* foi o microrganismo mais isolado, com 25,9% (190/732), seguido do *Acinetobacter baumannii* com 25,7% (188/732), *Klebsiella pneumoniae* com 12,4% (91/732), *Staphylococcus aureus* com 9,2% (67/732), *S. maltophilia* com 5,9% (43/732) e outros com 20,9% (153/732). De acordo com o perfil de resistência, dos 732 patógenos isolados nos três anos estudados, 170 (23,2%) apresentaram fenótipos de resistência. Dentre eles, ESBL em 109 (64,1%); MRSA em 35 (20,6%), AmpC em 22 (12,9%) e detecção de MLSB em 4 (2,4%). O perfil de susceptibilidade às drogas mostrou patógenos multirresistentes tanto nos isolados de culturas monomicrobianas quanto polimicrobianas. Assim, nossos dados são altamente relevantes para os sistemas de vigilância e levantam discussões sobre estratégias para o cuidado, a contenção e o uso racional da quimioterapia.

Palavras chaves: IRAS. Trato Respiratório Inferior. Pneumonias. Resistência aos antimicrobianos.

ABSTRACT

Health-care-related infections (IRAS) represent one of the most important public health problems in the world. Those located in the Lower Respiratory Tract (TRI) are of great importance because of their frequency and associated morbidity, with pneumonia being the most important epidemiologically. The absence of a gold standard for diagnosis, which can be routinely used, the indiscriminate use of antimicrobials, and inadequate empirical treatment are factors that underlie the permanent challenge of correct diagnosis and treatment. This study has the purpose of tracing the epidemiological and etiological profile of the bacterial infections of the TRI of the patients hospitalized in a regional hospital of Juiz de Fora; in addition to the determination of its antimicrobial susceptibility profile, thus aiding in the diagnosis and the implementation of the correct treatment, aiming to reduce the selection of resistant microorganisms through the empirical and indiscriminate use of antimicrobial drugs. We used representative samples of the TRI from patients hospitalized at the Regional Hospital of João Penido, selected from 2014 to 2016. A total of 431 clinical specimens from several hospital wards were obtained. The patients' ages ranged from 20 days to 95 years, of both sexes. The samples were sent to the laboratory with the requisition of culture, and after qualification by the Gram method, followed by the isolation, identification of the microorganisms and antimicrobial susceptibility profile, according to POPs from the laboratory of clinical analyzes and the one recommended by the CLSI. Of the 431 samples, 45.2% (195/431) were from the UTI, 13.9% (60/431) from the Pediatric UTI, 1.6% (07/431) from the Neonatal UTI, 9.3% (40/431) of the Intermediate Unit, 7.9% (34/431) of the Female Wing, 12.1% (52/431) of the Male wing, 4.6% (20/431) of the Tisiology and 5.3% (23/431) of Pediatrics. Among the samples, 209 were classified as monomicrobial, with the isolation and identification of only one microorganism and 222 as polymicrobial. A total of 732 microorganisms were isolated, 209 in monomicrobial infections and 523 in polymicrobial infections. *Pseudomonas aeruginosa* was the most isolated microorganism, with 25.9% (190/732), followed by *Acinetobacter baumannii* with 25.7% (188/732), *Klebsiella pneumoniae* with 12.4% (91/732), *Staphylococcus aureus* with 9.2% (67/732), *S. maltophilia* with 5.9% (43/732) and others with 20.9% (153/732). According to the resistance profile, of the 732 pathogens isolated in the three years studied, 170 (23.2%) presented resistance phenotypes. Among them, ESBL in 109 (64.1%); MRSA at 35 (20.6%), AmpC at 22 (12.9%) and detection of MLSB at 4 (2.4%). The drug susceptibility profile showed multiresistant pathogens in both monomicrobial and polymicrobial isolates. Thus, our data are highly relevant to surveillance systems and raise discussions about strategies for the care, containment, and rational use of chemotherapy.

Key Words: IRAS; Lower Respiratory Tract; Pneumonia; Resistance to antimicrobials.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 01. Qualificação das amostras do TRI.....	59
Figura 01. Detecção fenotípica de ESBL	62
Figura 02. Detecção fenotípica de inibição da beta-lactamase AmpC	63
Figura 03. Detecção fenotípica de MRSA	63
Figura 04. Detecção fenotípica de MLSB.....	64
Figura 05. Evolução dos pacientes no período de 2014 a 2016	67
Figura 06. Qualificação das amostras totais pelo método de Gram no período de 2014 a 2016.....	68
Figura 07. Qualificação das amostras pelo método de Gram no período de 2014 a 2016	69
Figura 08. Número de isolados bacterianos provenientes de amostras do TRI no período de 2014 a 2016	69
Figura 09. Total de isolados bacterianos provenientes das amostras de infecção do TRI dos pacientes hospitalizados.....	70
Figura 10. Total de isolados bacterianos provenientes das culturas monomicrobianas de infecção do TRI dos pacientes hospitalizados	71
Figura 11. Total de isolados bacterianos provenientes das culturas polimicrobianas de infecção do TRI dos pacientes hospitalizados.....	71
Figura 12. Distribuição por unidades de internação, das amostras do TRI de pacientes hospitalizados no período estudado.....	72
Figura 13. Fenótipos de resistência nos isolados bacterianos de amostras do TRI dos pacientes em estudo.....	75
Figura 14. Distribuição dos fenótipos de resistência entre os isolados bacterianos de amostras do TRI dos pacientes em estudo.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Dados epidemiológicos por ano de estudo.....	67
Tabela 02. Percentual de microrganismos isolados em infecções monomicrobianas em amostras do TRI dos pacientes em estudo.....	73
Tabela 03. Percentual de microrganismos isolados em infecções polimicrobianas em amostras do TRI dos pacientes em estudo.....	74
Tabela 04. Distribuição dos fenótipos de resistência das amostras do TRI entre as unidades de internação dos pacientes em estudo.....	77
Tabela 05. Perfil de susceptibilidade às drogas dos microrganismos isolados de culturas monomicrobianas das amostras do TRI	78
Tabela 06. Perfil de susceptibilidade às drogas dos microrganismos isolados de culturas polimicrobianas das amostras do TRI.....	80
Tabela 07. Fenótipos de resistência dos isolados microbianos de culturas monomicrobianas nas diversas unidades de internação.....	84
Tabela 08. Fenótipos de resistência dos isolados microbianos de culturas polimicrobianas nas diversas unidades de internação	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AMC	Amoxicilina-ácido clavulânico
AMI	Amicacina
AMP	Ampicilina
APS	Ampicilina-Sulbactam
ATM	Aztreonam
AT	Aspirado Traqueal
BGNMF	Bastonete Gram-Negativo Não Fermentador de glicose
BGNF	Bastonete Gram-Negativo Fermentador de glicose
CAZ	Ceftazidima
CCIH	Comissões de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CFL	Cefalotina
CIP	Ciprofloxacino
CLI	Clindamicina
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CPM	Cefepime
CRO	Ceftriaxona
ERI	Eritromicina
ERT	Ertapenem
ESBL	β -lactamase de espectro estendido
GEN	Gentamicina
IH	Infecção Hospitalar
IMP	Imipenem
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de carbapenemase
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LBA	Lavado Broncoalveolar
LEV	Levofloxacino
LNZ	Linezolida
MPM	Meropenem
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilina resistente
MS	Ministério da Saúde
MULTIR	Multirresistente
OMS	Organização Mundial de Saúde
OXA	Oxacilina
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PAVM	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PEN	Penicilina
PIT	Piperacilina-tazobactam
PMN	Pneumonia
PNCIH	Programa Nacional de Controle das Infecções Hospitalares
PNPCIRAS	Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde
POL B	Polimixina B
SUT	Sulfazotrim

TAC	Ticarcilina-ácido clavulânico
TEI	Teicoplanina
TRI	Trato Respiratório Inferior
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAN	Vancomicina
VM	Ventilação Mecânica
VRE	Enterococo Resistente à Vancomicina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS)	19
2.2 Principais sítios de IRAS	24
2.2.1 Infecção do Trato Respiratório	25
2.3 Pneumonias: aspectos gerais e epidemiológicos.....	26
2.3.1 Etiologia das pneumonias nosocomiais	31
2.3.2 Diagnóstico e Tratamento de pneumonia nosocomial	32
2.4 Prevenção e Controle das IRAS	35
2.5 Resistência Bacteriana: situação emergente	39
2.6 Resistência Fenotípica.....	45
2.7 Abordagens microbiológicas x Perspectivas futuras	53
3. OBJETIVOS	56
3.1 Geral	56
3.2 Específicos.....	56
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	57
4.1 Origem das amostras.....	57
4.2 Espécime clínico	58
4.3 Qualificação e Semeadura das amostras	58
4.4 Identificação bacteriana	59
4.5 Perfil de susceptibilidade às drogas antimicrobianas.....	60
4.6 Resistências Fenotípicas	61
4.6.1 Detecção fenotípica de ESBL	61
4.6.2 Detecção fenotípica de AmpC	62

4.6.3 Detecção fenotípica de MRSA.....	63
4.6.4 Detecção fenotípica de MLSB	64
4.6.5 Detecção de resistência aos carbapenêmicos.....	64
4.6.6 Detecção fenotípica de VRE.....	65
4.7 Características sócio-epidemiológicas dos pacientes	65
5. RESULTADOS.....	66
6. DISCUSSÃO	105
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	112
8. CONCLUSÕES.....	113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
ANEXO A	124

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

As infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) são aquelas adquiridas durante a prestação dos cuidados de saúde, e representam um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS), com base em dados recentes, considera que 1,4 milhão de infecções ocorram a qualquer momento, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento.

A repercussão da alta frequência dessas infecções pode ser notada com o aumento da morbidade e mortalidade hospitalar, bem como com o prolongamento da internação e o aumento dos custos assistenciais.

Considerando-se as diferentes topografias associadas às infecções hospitalares, aquelas localizadas no Trato Respiratório Inferior (TRI) têm grande importância pela frequência em que ocorrem e pela morbidade associada. Estas infecções são classificadas basicamente em quadros de traqueobronquite e pneumonia, sendo as pneumonias as mais relevantes.

A pneumonia adquirida na comunidade se refere à doença adquirida fora do ambiente hospitalar ou de unidades especiais de atenção à saúde ou, ainda, que se manifesta em até 48 horas da admissão à unidade assistencial. A pneumonia de origem hospitalar é definida como aquela que aparece após um período maior ou igual a 48 horas de admissão e não está incubada no momento da hospitalização.

Estas infecções são responsáveis por 15% das IRAS e aproximadamente 25% de todas as infecções adquiridas nas unidades de terapia intensiva. Vários estudos demonstram que a incidência desta infecção aumenta com a duração da ventilação mecânica (VM). A mortalidade global nos episódios de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) varia de 20 a 60%, refletindo, em grande parte, a severidade da doença de base destes pacientes.

A patogênese da pneumonia relacionada à assistência à saúde envolve a interação entre patógeno, hospedeiro e variáveis epidemiológicas que facilitam esta dinâmica. Vários mecanismos contribuem para a ocorrência destas infecções, porém, o papel de cada um destes fatores permanece controverso, podendo variar

de acordo com a população envolvida e o agente etiológico, que, na grande maioria dos casos, é de etiologia bacteriana.

A pneumonia relacionada à assistência à saúde é geralmente de origem aspirativa, e, de maneira geral, os microrganismos podem alcançar o trato respiratório pela aspiração de secreções da orofaringe, pela inalação de aerossóis contendo bactérias, pela translocação de microrganismos do trato gastrointestinal ou pela disseminação hematogênica de um foco a distância.

Ainda, para que a infecção respiratória ocorra, é necessário existir a perda das defesas do hospedeiro, um inóculo suficiente para alcançar o trato respiratório ou a presença de um microrganismo altamente virulento.

Pode-se chegar ao diagnóstico microbiológico por meio de métodos invasivos, tais como a broncoscopia, ou por métodos não invasivos, como a aspiração traqueal. Os métodos invasivos exigem profissional habilitado e qualificado, podem ter complicações e não estão prontamente disponíveis, ao passo que os métodos não invasivos podem ser obtidos de forma menos complexa, além de serem relativamente eficazes ao custo e oferecerem menos danos aos pacientes. O ideal é que ambos os espécimes sejam submetidos à cultura quantitativa, com o objetivo de reduzir as taxas de tratamento inadequado e a seleção de microrganismos multirresistentes.

A crescente emergência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos tem gerado grande preocupação, seja pelo prolongamento do tempo de internação, aumento do custo do tratamento, redução do arsenal terapêutico e, ainda, pelo risco relacionado ao óbito dos pacientes. A disseminação de microrganismos resistentes ocorre tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade. Associado a isso, é importante ressaltar que os pacientes em cuidado crítico estão mais predispostos a infecções hospitalares variadas, especialmente por organismos multirresistentes, devido à natureza complexa dos cuidados, intervenções múltiplas e fatores relacionados ao próprio paciente. Além disso, esta evolução é facilitada principalmente por práticas terapêuticas inadequadas dos profissionais de saúde, que não levam em consideração as propriedades farmacológicas dos antimicrobianos, acelerando assim o desenvolvimento de resistência por patógenos.

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da resistência microbiana. No entanto, a sua prevenção depende da incorporação de práticas corretas às rotinas de assistência ao paciente, exigindo um esforço coordenado pelas partes envolvidas. Diminuir o impacto dos microrganismos portadores dessa resistência requer ações coordenadas envolvendo gestores de várias esferas, desde serviços de saúde públicos e particulares até autoridades de saúde pública.

Dessa forma, a pneumonia adquirida no hospital e a PAVM continuam a apresentar desafios de diagnóstico e de gestão muito significativos. A maior longevidade da população, a utilização de fármacos imunossupressores e o desenvolvimento de novos procedimentos médicos intervencionistas modificaram a interação microrganismo-hospedeiro, favorecendo a emergência de novos microrganismos e o desenvolvimento de patógenos resistentes. A ausência de um padrão ouro para o diagnóstico, que possa ser usado de rotina, o uso indiscriminado de antimicrobianos, e o tratamento empírico inadequado são fatores que também alicerçam este permanente desafio.

O dilema persistente quanto à sua causa é que a detecção de um microrganismo a partir de uma amostra do trato respiratório não significa, necessariamente, que ele seja o agente causador da pneumonia.

Assim, dentro da linha de pesquisa “Epidemiologia da resistência e resposta bacteriana aos antimicrobianos”, este estudo tem como finalidade delinear o perfil etiológico, do ponto de vista regional, bem como o perfil de susceptibilidade às drogas, dando suporte à correta terapia empírica destes quadros infecciosos, buscando diminuir a seleção de microrganismos resistentes pelo mau uso empírico e indiscriminado de drogas antimicrobianas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS)

A infecção hospitalar teve origem em 460-370 a. C., quando dados históricos descreviam que Hipócrates conhecia a importância da lavagem das mãos. Em 325 d. C., o Imperador Constantino convenceu os religiosos a criarem um estabelecimento, com o objetivo de albergar as pessoas doentes. No decorrer da história, outros relatos são encontrados, entre eles o de Ignaz Semmelweis, que se tornou o primeiro epidemiologista, em 1847, após identificar e calcular o número de infecções causadas nas puérperas que iam a óbito devido aos estudantes de medicina não lavarem as mãos após dissecarem cadáveres e fazerem o parto dessas mulheres. Outro nome de destaque é o de Florence Nightingale, que desenvolveu princípios de enfermagem, de higiene e técnicas assépticas, na sua participação na Guerra da Criméia. Assim, por eles e Joseph Lister, os danos infecciosos da assistência foram trazidos à tona durante a chamada “revolução pasteuriana” (LARSON, 1989).

Contudo, tanto na sociedade antiga, como na moderna, estas infecções sempre causaram impacto e preocupação na área médica, pelo seu alto índice de mortalidade. A introdução de procedimentos para melhorar as condições sanitárias e das práticas de higiene instituídas nos hospitais, ocorridas no final do século XIX, reduziram drasticamente as taxas de infecção hospitalar (SANTOS, 2004).

Ao longo do século XX, em consequência do suporte avançado de vida e de terapias imunossupressoras, observou-se a necessidade de medidas de controle nos hospitais. Assim, as infecções hospitalares passaram a ser combatidas de forma sistemática nos países desenvolvidos (SELWYN, 1991; NOGUEIRA et al., 2014).

A partir do momento em que os doentes passaram a ser tratados em hospitais, a transmissão de agentes infecciosos no ambiente hospitalar tornou-se motivo de preocupação. As infecções adquiridas nesses locais têm contribuído para aumentar o risco de morte entre os pacientes mais graves e aqueles

imunocomprometidos. A problemática das Infecções Hospitalares (IH) ainda é um grande desafio para a saúde pública em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento. Estas infecções prolongam o tempo de internação, aumentam os custos hospitalares e as taxas de mortalidade, além de contribuir para o sofrimento vivenciado pelo paciente e seus familiares. A IH é definida como aquela adquirida após as primeiras 72 horas de internação do paciente e que se manifesta durante a internação ou mesmo após 72 horas de alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares. A cada ano, aproximadamente, dois milhões de hospitalizações resultam em infecção hospitalar (BRASIL, 1998; SANTOS, 2004; ALLEGRANZI et al., 2011; RIBEIRO E CORTINA, 2016).

No Brasil, as primeiras Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) surgiram na década de 1960. Com as ações destas CCIH e o movimento contínuo de profissionais envolvidos na área, evoluiu-se gradativamente para a concepção das IRAS como um problema de saúde pública, e em 1988 foi instituído o Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar, por meio da Portaria nº. 232/98, no âmbito do Ministério da Saúde. Em decorrência deste, foi criada a Divisão Nacional de Controle de Infecção Hospitalar (Portaria no. 666/90) (BRASIL, 2013).

Desde meados da década de 1990, o termo “Infecções Hospitalares” vem sendo substituído pelo termo “Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde” (IRAS), sendo essa designação uma ampliação conceitual que incorpora infecções adquiridas e relacionadas à assistência em qualquer ambiente, no qual a prevenção e o controle das infecções passam a ser considerados para todos os locais onde se presta o cuidado e a assistência à saúde. Sendo assim, o hospital não é o único local onde se pode adquirir uma infecção, podendo o risco estar associado a algum procedimento assistencial, seja ele terapêutico ou diagnóstico, como serviços de hemodiálise, casas de repouso para idosos, instituições para doentes crônicos, assistência domiciliar (“home care”), clínicas odontológicas, entre outros. Infelizmente, a definição é a única coisa simples sobre esse quadro. Seu impacto nos pacientes, profissionais da assistência à saúde e hospitais pode ser complexo, de difícil alcance e significativo (PEREIRA et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2012).

Segundo Prade e colaboradores (1995), um estudo realizado no Brasil em 1994 avaliou 8.624 pacientes com mais de 24 horas de internação e tempo médio de permanência de 11,8 dias, e identificou 1.129 pacientes com IH, representando uma taxa de 15,5%, com diferenças regionais importantes: Sudeste (16,4%), Nordeste (13,1%), Norte (11,5%), Sul (9,0%) e Centro - Oeste (7,2%). Mesmo sendo problema de saúde antigo, dados de IH ainda são pouco divulgados no Brasil, e nos hospitais, em geral, ainda existem falhas na sistematização de todos os dados, dificultando o conhecimento do panorama nacional (NOGUEIRA et al., 2009).

A OMS, com base em dados recentes, considera que 1,4 milhão de infecções ocorram a qualquer momento, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 2 milhões de IRAS ocorram anualmente, resultando entre 60 e 90 mil mortes e com um custo aproximado de, pelo menos, 17 a 29 bilhões de dólares. No Brasil, apesar de não haver uma sistematização dos dados, estima-se que as IRAS ocorram em aproximadamente 5 a 15% dos pacientes hospitalizados, o que corresponde a 1,18 episódios de infecção por cliente internado com IH nos hospitais brasileiros (BRASIL, 2004; MOURA et al., 2007; WHO, 2009). Além disso, é considerado um agravante o fato das instituições de saúde pública possuírem a maior taxa de prevalência de IH no país (18,4%) (MOURA et al., 2007).

Apesar das lacunas existentes nas informações, as IH estão entre as seis principais causas de óbito no Brasil, ao lado das doenças cardiovasculares, neoplasias, doenças respiratórias e as doenças infecciosas. Entre os pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), estima-se que 25 a 35% adquiram algum tipo de IRAS, sendo elas, em geral, a quarta causa de mortalidade. No entanto, cabe lembrar que o índice de IH varia significativamente, pois está diretamente relacionado com o nível de atendimento e complexidade de cada hospital (BRASIL, 2004; MOURA et al., 2007; WHO, 2009; OLIVEIRA et al., 2012).

Os custos das IRAS podem ser classificados como diretos, indiretos e preventivos. O custo direto é aquele gasto no diagnóstico e tratamento do paciente. O custo indireto é o mais imprevisível, no qual inclui a demanda reprimida de leitos, acentuada pela maior permanência hospitalar, os gastos com eventuais processos jurídicos e propagandas publicitárias para a imagem institucional e até mesmo com a

dor e outros valores incalculáveis ao se estimar o sofrimento, a diminuição da produtividade e até mesmo a morte (FERNANDES et al., 2000).

Sabe-se que a minoria das pessoas expostas a um microrganismo com potencial patogênico desenvolve uma infecção. A grande maioria das infecções é causada quando há um desequilíbrio entre a microbiota humana residente e os mecanismos de defesa do hospedeiro. Isto pode ocorrer devido à própria patologia de base do paciente, procedimentos invasivos e alterações da população microbiana, geralmente induzida pela pressão seletiva do uso de antimicrobianos. Os microrganismos predominantes raramente causam infecções em outras situações, apresentam baixa virulência, mas em decorrência do seu inóculo e da queda de resistência do hospedeiro, o processo infeccioso desenvolve-se e se instala (WEBER, 1997; PEREIRA et al., 2005).

As IRAS podem ser diagnosticadas na presença de sinais e sintomas clássicos de infecção sistêmica (febre, dor, instabilidade hemodinâmica e alteração de exames bioquímicos e hematológicos), além de resultados positivos de culturas microbiológicas. Fatores intrínsecos e extrínsecos são preditores de vulnerabilidade para ocorrência de IRAS, e a maioria manifesta-se como complicações de pacientes gravemente enfermos, em consequência da realização de procedimentos invasivos ou imunossupressores, idade avançada, déficit imunológico, estado nutricional, diabetes, tabagismo e tempo de internação, características comumente observadas no âmbito das unidades de terapia intensiva (UTI) (SANTOS, NETO E FREITAS, 2016).

Algumas infecções são evitáveis ou preveníveis, e outras não. Infecções preveníveis são aquelas em que se pode interferir na cadeia de transmissão dos microrganismos. A interrupção dessa cadeia pode ser realizada por meio de medidas reconhecidamente eficazes, como a lavagem das mãos, o correto processamento dos artigos e superfícies, a utilização dos equipamentos de proteção individual, no caso do risco laboral, e a observação das medidas de assepsia. Já as não preveníveis são aquelas que ocorrem mesmo com todas as precauções adotadas, como em pacientes imunocomprometidos, originárias a partir da sua microbiota (PEREIRA et al., 2005).

Segundo Goldmann e colaboradores (1983), apesar dos pacientes com IH terem maior probabilidade de morrer, as infecções tendem a ocorrer em pacientes que já possuem um risco potencial de óbito pela doença de base. O grau de morbidade da IH relaciona-se à gravidade da doença de base que acomete o doente, bem como à qualidade da assistência prestada.

Costa e colaboradores (2018) sugere que seja dado valor à segurança do paciente, principalmente nos hospitais, onde profissionais trabalham para que os pacientes tenham o melhor, mas que, devido à elevada complexidade, estes podem estar em risco, só pelo fato de estarem hospitalizados. Neste ambiente, é maior a chance de erros acontecerem pelo fato de que a prestação de serviços está ligada às complexas interações entre pessoas, instalações, equipamentos e medicamentos.

O fato de existirem infecções evitáveis (aproximadamente 50%) exige da equipe de saúde e das instituições responsabilidade ética, técnica e social, no sentido de prover os serviços e condições de prevenção para os profissionais, revelando-se em um dos pontos fundamentais em todo o processo (PEREIRA et al., 2005).

Até há pouco tempo, muitos profissionais na assistência à saúde acreditavam que as IRAS eram uma consequência lamentável, mas inevitável, da complexa assistência a pacientes muito doentes. Em outras palavras, era um dano colateral no exercício da medicina. Felizmente, organizações voltadas para segurança em todo mundo, incluindo a *Joint Commission*, o *Institute of Medicine*, os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDCs), os *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMSs), a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology* (APIC), não têm essa visão. As organizações citadas acreditam que a maioria das IRAS pode ser evitada e que todas as instituições de assistência à saúde devem ter “objetivo zero”, ou seja, o objetivo deve ser zerar as IRAS (SLAVISH, 2012).

O número de publicações em periódicos internacionais sobre a ocorrência de IRAS é grande e abordam diferentes vertentes, desde aspectos epidemiológicos, até novas tecnologias para prevenção e controle. E, ao mesmo tempo, as IRAS têm despertado interesse no meio científico, não somente em decorrência da substancial

contribuição para morbidade e mortalidade dos pacientes, por um elevado custo econômico e social, como também devido à relativa simplicidade de procedimentos importantes para o seu controle, tais como: a higiene das mãos, o uso criterioso de antimicrobianos, e as ações corretas de precauções padrão, dentre outras (OLIVEIRA, DAMASCENO E RIBEIRO, 2009).

Dados nacionais e internacionais comprovam que as taxas de infecção reduzem significativamente com a implantação de um programa de medidas de prevenção de infecção, o qual já é obrigatório em nosso país. É importante que se adotem medidas de boas práticas na assistência prestada ao paciente, com o intuito de se evitar ou diminuir os riscos de adquirir uma infecção (BRASIL, 2013).

Apesar do avanço do conhecimento por meio de ações educativas, das medidas óbvias de prevenção e controle serem conhecidas e reconhecidas como importantes pela maioria dos profissionais da saúde, infelizmente ainda não são plenamente executadas. Assim, verifica-se que muitos desafios ainda estão presentes no cotidiano dos controladores de infecções e dos profissionais que se dedicam à assistência direta aos pacientes.

2.2 Principais sítios de IRAS

A estimativa nos Estados Unidos é de que cerca de 2 milhões de IRAS ocorram anualmente, resultando entre 60 e 90 mil mortes, com um custo aproximado de, pelo menos, 17 a 29 bilhões de dólares. Em média, de 5% a 15% de todos os pacientes internados desenvolvem IRAS. No Brasil, não se dispõe de estimativas precisas, em razão da ausência de sistematização de informações (OLIVEIRA, DAMASCENO E RIBEIRO, 2009).

Entre os tipos mais frequentes de IRAS destacam-se as infecções do trato respiratório, trato urinário, corrente sanguínea e de sítio cirúrgico. Como exemplo, as infecções do trato urinário associadas a cateter, infecções causadas por organismos multirresistentes (MULTIR), infecções por *Clostridium difficile* e infecções da corrente sanguínea associadas a cateter central e no trato respiratório, e as pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAVM) (SANTOS, NETO E FREITAS, 2016).

2.2.1 Infecção do trato respiratório

Dentre as infecções nosocomiais do trato respiratório, as pneumonias são as mais importantes epidemiologicamente. Segundo, Silva, Nogueira e Peixoto (2002), as infecções pulmonares são responsáveis por aproximadamente 20% de todas as IRAS, e, além disso, apresentam alta taxa de morbidade e mortalidade.

As infecções do trato respiratório são divididas da seguinte forma: pneumonia (Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica – PAVM; pneumonia relacionada à assistência à saúde; pneumonia por bactérias ou fungos filamentosos; pneumonia por vírus, *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* ou outros agentes etiológicos atípicos); trato respiratório superior (faringite; laringite; sinusite; epiglote em pacientes sem ventilação mecânica invasiva); trato respiratório inferior (traqueobronquite, bronquite, bronquiolite, traqueíte sem evidência de pneumonia) (BRASIL, 2009).

A cada ano ocorrem nos Estados Unidos entre 5 e 10 episódios de pneumonia relacionada à assistência à saúde por 1.000 admissões. Estas infecções são responsáveis por 15% das IRAS e aproximadamente 25% de todas as infecções adquiridas nas unidades de terapia intensiva (BRASIL, 2013).

Em um estudo realizado no Rio Grande do Sul, observou-se que dentre outras causas, 57% das IH estavam associadas à intubação e à ventilação mecânica (NETO et al., 2009).

Outros estudos brasileiros que focaram os aspectos epidemiológicos da síndrome séptica e não exatamente das infecções em ambiente de UTI, mostraram que o pulmão foi o foco de infecção mais importante, e os bastonetes Gram-negativos e cocos Gram-positivos foram os principais agentes responsáveis por estas infecções (MARINHO, COSTA E VASCONCELOS, 2010; LOPES, 2018).

As infecções respiratórias sempre foram bastante frequentes nos serviços de saúde no Brasil. Nos Estados Unidos, está entre as cinco mais frequentes em pessoas acima de 65 anos, e é ainda considerada a principal causa de morte nos países em desenvolvimento. Além da mortalidade, o impacto das infecções do trato

respiratório, especialmente da PAVM, traduz-se no prolongamento da hospitalização e aumento dos custos (SILVA et al., 2011).

2.3 Pneumonias: aspectos gerais e epidemiológicos

Considerando-se as diferentes topografias associadas às IHs, as localizadas no TRI têm grande importância, pela frequência em que ocorrem e pela morbidade associada. Estas infecções são classificadas basicamente em quadros de traqueobronquite e pneumonia.

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma infecção aguda do parênquima pulmonar, potencialmente grave, constituindo-se na principal causa de óbito entre as doenças infecciosas. Ocorre em pacientes fora de ambiente hospitalar ou de unidades de assistência à saúde, ou ainda, que se manifesta em até 48 h da admissão à unidade assistencial, característica que, do ponto de vista prático, a diferencia da pneumonia hospitalar (CHAUVET, COSTA E FARIA, 2010).

A pneumonia associada ou relacionada a assistência à saúde, anteriormente conhecida como pneumonia nosocomial ou hospitalar, é definida como aquela que aparece após um período maior ou igual a 48 horas de admissão e não está incubada no momento da hospitalização (DIRETRIZES, 2007).

A pneumonia relacionada à assistência à saúde é geralmente de origem aspirativa, sendo a principal fonte as secreções das vias aéreas superiores, seguida pela inoculação exógena de material contaminado ou pelo refluxo do trato gastrointestinal. Estas aspirações são, mais comumente, microaspirações silenciosas; raramente há macroaspirações, e quando acontecem, trazem um quadro de insuficiência respiratória grave e rapidamente progressiva (LOPES E LÓPEZ, 2009).

A maioria destas infecções está associada à ventilação mecânica, e há mais dados epidemiológicos sobre este tipo de pneumonia adquirida no ambiente hospitalar. Dados do estado de São Paulo, em 2008, mostraram que a mediana da incidência de PAVM foi de 16,25 casos por 1.000 dias de ventilação mecânica em UTI adulto, mas alcançou até 21,06 casos por 1.000 dias de uso de ventilação mecânica em UTI coronariana (BRASIL, 2013). De acordo com Lopes (2018), em 2016, no estado de Goiás, mostrou que das IRAS notificadas em UTIs Pediátricas, a

maior parte delas (11%) foi PAVM. Em 2008, a incidência de PAVM nas UTIs clínico-cirúrgicas de hospitais de ensino nos EUA foi de 2,3 casos por 1.000 dias de uso de ventilador e de 1,2 casos por 1.000 dias de uso de ventilador em UTIs coronarianas. E, de acordo com o CDC (2012), em 2011, nos EUA, cerca de 157.000 pneumonias associadas a cuidados de saúde ocorreram em hospitais de cuidados agudos, e destas, 39% foram PAVM.

Estes números sugerem que a incidência nacional pode ser mais elevada do que a desejada. Os dados epidemiológicos sobre a pneumonia relacionada à assistência a saúde são imprecisos, porque há falta de critérios de diagnóstico uniformes e claros, devido à falta de uma coleta sistemática e padronizada em todos os estados (BRASIL, 2013).

A patogênese da pneumonia relacionada à assistência a saúde envolve a interação entre patógeno, hospedeiro e variáveis epidemiológicas que facilitam esta dinâmica. Vários mecanismos contribuem para a ocorrência destas infecções, porém o papel de cada um destes fatores ainda permanece controverso, podendo variar de acordo com a população envolvida e o agente etiológico (BRASIL, 2013).

Dentro do grupo de doenças respiratórias, a pneumonia é a segunda causa de óbito no Brasil. Assim como a incidência e a taxa de internação, a taxa de mortalidade por pneumonia também é maior nos extremos de idade, chegando a 8,4% em menores de 5 anos e 61% em maiores de 70 anos no Brasil. A mortalidade geral da PAC gira em torno de 1%, subindo para 5% a 12% entre os que necessitam de internação, podendo chegar a 50% entre os que precisam de tratamento em UTI (CHAUVET, COSTA E FARIA, 2010, BRASIL, 2016b).

Nos Estados Unidos, a pneumonia está entre as cinco IRAS mais frequentes em pessoas acima de 65 anos, e é ainda considerada a principal causa de morte nos países em desenvolvimento. A pneumonia é a segunda principal infecção nosocomial, e em UTIs, quando associada à ventilação mecânica, é a infecção que mais acomete os pacientes internados, sendo que sua incidência pode variar de 9 a 68%, dependendo do método diagnóstico utilizado e da população estudada. Essa informação está em conformidade com os achados de estudo que determinou a incidência de IRAS em UTI adulto brasileira, em que a pneumonia representou 25,6% dos casos (SILVA et al., 2011).

Estudos demonstram que a VM é um fator predisponente ao desenvolvimento de pneumonias, visto que os tubos traqueais reduzem a eficácia dos mecanismos de defesa naturais das vias aéreas superiores e pulmonares, permitindo o acesso de microrganismos ao TRI. Associados ao seu uso são necessários determinados procedimentos, que, por sua vez, se não bem desenvolvidos, podem contribuir ainda mais para seu desenvolvimento, como por exemplo, a aspiração traqueal. A PAVM é uma complicação comum da ventilação mecânica, com significativa taxa de mortalidade, especialmente quando associada a microrganismos resistentes a antibióticos (CORREA et al., 2014).

No Brasil, a pneumonia é a infecção hospitalar mais incidente em UTIs, sendo que 80% das pneumonias nestas unidades ocorrem em pacientes com via aérea artificial, denominando-se nesse caso de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM). Deve-se levar em consideração o tempo de permanência, a terapia medicamentosa em uso, bem como as doenças de base e os procedimentos aos quais foi submetido, e não somente o fato de a unidade ser um local de alto risco (DIRETRIZES, 2007).

A incidência varia de acordo com as características do paciente e os métodos diagnósticos empregados. O risco é maior na primeira semana de VM, sendo 3% ao dia, e diminuindo progressivamente, com a duração da intubação, para 2% ao dia na segunda semana, e 1% ao dia da terceira semana em diante. Vários fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonias têm sido estudados. O desenvolvimento de PAVM é primariamente devido à aspiração de secreções de orofaringe, do condensado formado no circuito do respirador, ou do conteúdo gástrico colonizado por bactérias patogênicas. Sua importância é evidente, pelo fato de constituir-se em um determinante independente de mortalidade e falência múltipla de órgãos nos pacientes criticamente enfermos. Vários fatores de risco específicos que predispõem ao desenvolvimento de pneumonias têm sido identificados, dentre eles, uso prévio de antibióticos, administração de antiácidos, necessidade de reintubação, posição supina, uso de cânula nasogástrica, presença de traqueostomia e transporte dentro do hospital (DIRETRIZES, 2007).

A invasão microbiana ocasiona uma resposta local que pode deter ou não o processo infeccioso. A defesa pulmonar é constituída pelos macrófagos

alveolares, que fagocitam as partículas inaladas e as eliminam por meio do movimento mucociliar ou pelo tecido linfóide. Os produtos desta digestão microbiana amplificam a resposta inflamatória e recrutam neutrófilos, monócitos e linfócitos para os alvéolos. Os macrófagos alveolares também estimulam processos de reparação e contribuem para a resolução da inflamação. As bactérias e seus produtos, tais como os lipopolissacarídeos, desencadeiam a liberação de citocinas. Para balancear este processo, algumas destas citocinas promovem a ação inflamatória contra os patógenos e outras evitam a agressão tecidual excessiva (BRASIL, 2013).

Além das medidas gerais, como a higiene das mãos, a ANVISA elaborou normas que sugerem orientações fundamentais, que devem ser adotadas em conjunto, também denominadas *bundles*, para a prevenção das pneumonias hospitalares e da mortalidade, relacionadas à VM, que são: manter os pacientes com a cabeceira elevada entre 30° e 45°; avaliar diariamente a sedação e diminuir sempre que possível; aspirar a secreção acima do balonete (subglótica); e higiene oral com antissépticos (clorexidina, veículo oral) (BRASIL, 2013).

A mortalidade global nos episódios de PAVM varia de 20 a 60%, refletindo, em grande parte, a severidade da doença de base destes pacientes. Estimativas da mortalidade atribuídas a esta infecção variam nos diferentes estudos, mas aproximadamente 33% dos pacientes com PAVM morrem em decorrência direta desta infecção. Alguns estudos classificam especialmente a PAVM como uma das principais causas do prolongamento da hospitalização, em torno de 12 dias, e do custo de tratamento, em torno de 40.000 dólares por episódio (LOPES E LÓPEZ, 2009).

Visto que dados epidemiológicos nacionais sobre infecções do trato respiratório são insuficientes, desde 2008 a ANVISA cria manuais que abordam diferentes questões voltadas às principais síndromes infecciosas relacionadas à assistência à saúde, incluindo suas definições, indicadores, medidas e estratégias de prevenção. Em 2009, um Grupo de Trabalho multiprofissional, que atua no controle de infecção e na assistência direta aos pacientes com infecções do trato respiratório, reuniu-se para a elaboração dos Critérios Nacionais de Infecção do Trato Respiratório, procurando padronizar os conceitos epidemiológicos desta infecção e desenvolver instrumentos que possibilitem aos profissionais que atuam

na área o desenvolvimento de um trabalho de qualidade, além do acompanhamento do perfil epidemiológico das infecções, tanto em nível local quanto nacional (BRASIL, 2009).

Desde 2010, os indicadores de infecção de corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter venoso central em unidades UTI, são de notificação obrigatória no âmbito nacional, para alguns estabelecimentos de saúde de todo território nacional, públicos e/ou privados. Progressivamente, outros indicadores de IRAS, como trato respiratório, sítio cirúrgico, trato urinário e outros, serão objetos de vigilância nacional. Esta notificação é feita através da CCIH, que é o órgão de assessoria à autoridade máxima da instituição e de execução das ações de controle de infecção hospitalar (BRASIL, 2013).

Esta coleta de dados tende a melhorar, pois desde 2015, com a criação do Plano de Ação Global em Resistência Microbiana pela Assembléia Mundial de Saúde, a resistência microbiana ganhou destaque, porém, para planejar ações específicas de controle da resistência microbiana é preciso conhecer o cenário geral do país. E para tal, a ANVISA começou a receber notificações eletrônicas desde 2010 e publica esses dados em forma de boletins anuais, bem como desenvolve projetos como o da sub-rede analítica de resistência microbiana em serviços de saúde, composta por um grupo do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), cujo objetivo é subsidiar ações de vigilância e monitoramento da resistência microbiana em serviços de saúde, por meio da identificação e tipagem molecular de microrganismos multirresistentes em situações de surtos (BRASIL, 2016b).

Até 2015, os dados publicados dizem respeito às das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) e Infecção de Sítio Cirúrgico – Parto Cirúrgico: Cesariana (ISC – PC), e mapeamento da resistência microbiana. E para o quadriênio 2016-2020, foi criado o Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – PNPCIRAS (2016- 2020) que estabelece metas e ações estratégicas para redução a nível nacional da incidência das IRAS, ampliando e fortalecendo as metas já existentes até 2015, estabelecendo que a partir de 2016 também fossem reportados os dados de infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) associada a cateter venoso central (CVC) e o perfil fenotípico dessas infecções, infecção do trato urinário (ITU) associada a cateter

vesical de demora (CVD), PAVM de todos os hospitais com leitos de UTI (adulto, pediátrico ou neonatal) (BRASIL, 2016b).

2.3.1 Etiologia das pneumonias nosocomiais

As bactérias são as principais causas de pneumonia nosocomial. Os agentes frequentes são encontrados de acordo com a subclassificação: Pneumonia Hospitalar de Início Precoce e Pneumonia Hospitalar de Início Tardio (DIRETRIZES, 2007).

A pneumonia de início precoce é a que aparece em até cinco dias de internação ou intubação. Geralmente, decorre da aspiração da orofaringe, e são provocadas principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Gram-negativos da comunidade e *Staphylococcus aureus* sensíveis a oxacilina (ENCORI E HUGHES, 2006).

Segundo Teixeira e colaboradores (2004), as pneumonias tardias surgem com mais de 5 dias de internação ou de intubação e relacionam-se principalmente à própria VM, sendo secundárias à colonização das vias aéreas superiores e à aspiração de secreções contaminadas, frequentemente causadas por enterobactérias (*Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Serratia* spp), *Pseudomonas aeruginosa* e/ou *Acinetobacter* spp. Em alguns hospitais ou em determinados grupos de pacientes (pacientes neurocirúrgicos, diabéticos, renais crônicos), os *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina são agentes etiológicos frequentes.

Infecções polimicrobianas também são comuns (até 60%) nas pneumonias nosocomiais. A possibilidade de bactérias multirresistentes, como as produtoras de beta-lactamase de espectro ampliado (ESBL), produtoras de beta-lactamase do tipo AmpC, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, assim como as KPC (produtoras de carbapenemase de amplo espectro) devem ser consideradas, principalmente nas pneumonias tardias, se houve uso prévio de

antimicrobiano de largo espectro e em pacientes com intubação prolongada (KALIL et al., 2016).

Apesar da grande importância da pneumonia no âmbito hospitalar, o diagnóstico etiológico correto apresenta muitas dificuldades, principalmente nas PAVMs. Os critérios diagnósticos utilizados na maioria das instituições são baseados nas condições clínicas do paciente, nos achados laboratoriais e radiológicos e outras evidências de infecção.

2.3.2 Diagnóstico e tratamento de pneumonia nosocomial

A pneumonia adquirida no hospital, especialmente quando associada à VM, representa um grande desafio diagnóstico e terapêutico, a despeito de todo o progresso da medicina atual. A maior longevidade da população, a utilização de fármacos imunossupressores e o desenvolvimento de novos procedimentos médicos intervencionistas modificaram a interação microrganismo-hospedeiro, favorecendo a emergência de novos microrganismos e o desenvolvimento de patógenos resistentes. Este permanente desafio se deve ao fato de que não há ainda um padrão ouro para diagnóstico desta infecção, uma vez que, a maioria das definições utilizadas não possui sensibilidade e especificidade suficientes para o estabelecimento do diagnóstico. Este fato assumiu maior importância nos últimos anos em virtude da discussão acerca do impacto da implementação das medidas de prevenção específicas para esta infecção e a possibilidade de manutenção de taxa zero para pneumonia associada à ventilação (DIRETRIZES, 2007; BRASIL, 2017).

Segundo Carvalho e colaboradores (2005), os critérios clínicos convencionais incluem febre, leucocitose, presença de expectoração purulenta e o aparecimento de um novo e persistente infiltrado pulmonar à radiografia de tórax. Entretanto, estes achados clínicos, laboratoriais e radiológicos são pouco específicos. Várias condições clínicas podem apresentar manifestações indistinguíveis da pneumonia, especialmente no paciente hospitalizado, como dispnéia, taquipnéia, tosse, febre, dor tipo pleural e aparecimento de infiltrado

pulmonar, o que torna o diagnóstico baseado exclusivamente em critérios clínico/radiológicos, muitas vezes de difícil interpretação.

Pode-se chegar ao diagnóstico microbiológico de PAVM por meio de métodos invasivos, tais como a broncoscopia com escovado protegido (BEP) e lavado broncoalveolar (LBA), ou por métodos não invasivos, como a aspiração traqueal (AT). No entanto, ainda não há evidências robustas a favor de um desses métodos no tratamento de pacientes com PAVM. Em geral, culturas de aspirado isoladamente não são úteis para o diagnóstico etiológico de pneumonia hospitalar. Não obstante, a identificação microbiana pode contribuir para o correto tratamento de pacientes com PAVM por meio do reconhecimento da microbiota local e do aumento das taxas de terapia adequada. O ideal é que ambos os espécimes sejam submetidos à cultura quantitativa, com o objetivo de reduzir as taxas de tratamento inadequado e a seleção de microrganismos multirresistentes (CORREA et al., 2014).

A insuficiência de laboratórios de referência para dar suporte, em tempo oportuno, à crescente necessidade de investigação microbiológica, especialmente a resposta rápida nas situações de surto, é um desafio a ser superado com prioridade. Considerando que pesquisas de alto nível em microbiologia têm sido realizadas nas universidades brasileiras, é um paradoxo que a maior parte desses resultados não tenha sido direcionada às prioridades da saúde pública no País (ROSSI, 2011; PADOVEZE E FORTALEZA, 2014).

Correa e colaboradores (2014) não encontraram diferenças nas taxas de mortalidade ou outros desfechos clínicos, que poderiam estar ligados aos métodos diagnósticos usados para a confirmação da PAVM. Em um estudo de Carvalho e colaboradores (2004), a cultura de AT foi considerada um método diagnóstico útil por ser semelhante à LBA no que tange ao diagnóstico microbiano e aos desfechos clínicos, especialmente quando o AT é submetido à cultura quantitativa. A adoção de estratégias invasivas ou não invasivas não resultou em diferenças claras em desfechos quando se realizam culturas quantitativas. Como ainda não há um padrão ouro para o diagnóstico de PAVM, as modificações terapêuticas não se basearam exclusivamente nos resultados microbiológicos. Portanto, a cultura quantitativa de AT pode ser considerada uma ferramenta viável para o diagnóstico microbiológico de PAVM.

O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda que não se administre agentes antimicrobianos de forma sistêmica e habitual para prevenir pneumonia hospitalar. O uso indevido destes agentes são fatores predisponentes importantes na aquisição de microrganismos resistentes causadores de pneumonia (CDC, 2012).

É de fundamental importância ter bem claro que o conceito de antibioticoterapia empírica adequada baseia-se num critério microbiológico que, na maioria das vezes, somente estará disponível ao redor do quarto ou quinto dia de tratamento, em aproximadamente 40 a 70% dos pacientes. Portanto, para adequação do tratamento, torna-se imprescindível o conhecimento da prevalência dos agentes bacterianos mais frequentes na unidade, e seus perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos (DIRETRIZES, 2007).

Dessa forma, pode-se dividir os pacientes em dois grupos: pacientes com baixo risco para patógenos potencialmente resistentes e pacientes com alto risco de patógenos resistentes (DIRETRIZES, 2007).

No primeiro grupo estão incluídos pacientes que estão internados por um período menor do que cinco dias, sem uso de antibiótico por mais de 24h nos últimos 15 dias, e sem outros fatores de risco para colonização da orofaringe por patógenos multirresistentes. Considera-se como agentes etiológicos prováveis: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* sensível à oxacilina, e enterobactérias sensíveis (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Serratia marcescens*). Esta lista de prováveis agentes pode ser modificada em função de características epidemiológicas locais (DIRETRIZES, 2007).

A elaboração do esquema empírico para esta situação pode incluir um betalactâmico + inibidor de betalactamases sem ação contra *Pseudomonas* sp. (amoxicilina-sulbactam, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato) ou uma fluoroquinolona (levofloxacino ou moxifloxacino). Embora as cefalosporinas de terceira geração possam ser utilizadas neste grupo, recomenda-se definir esta estratégia com a CCIH, uma vez que o risco de *K. pneumoniae* e *E. coli* produtoras de betalactamases de espectro estendido tem aumentado nos últimos anos, especialmente com o uso abusivo de cefalosporinas. Caso a decisão junto à CCIH for utilizá-la, cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos não

antipseudomonas (ertapenem) são boas escolhas (DIRETRIZES, 2007; ENNE et al., 2014).

O segundo grupo são os pacientes internados por um período de cinco dias ou mais; aqueles que utilizaram antibióticos por mais de 24h nos últimos 15 dias e que apresentam outros fatores de risco para colonização da orofaringe, tais como: neurocirurgia, uso de corticóide (ou outro estado clínico ou medicação imunossupressiva) e VM prolongada. Considera-se como agentes etiológicos prováveis, além dos citados anteriormente, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, enterobactérias resistentes e *S. aureus* Oxa-R. O esquema de tratamento empírico deve incluir agentes anti-pseudomonas (Betalactâmicos + inibidores de betalactamases; cefalosporinas de 4ª Geração; carbapenêmicos; quinolona anti-pseudomonas – ciprofloxacino; aminoglicosídeos e monobactâmicos), podendo-se ou não associar um agente anti-estafilocócico, dependendo do contexto clínico e da unidade onde o paciente está sendo tratado. Os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina), as oxazolidonas (linezolida), e as estreptograminas (quinupristin/dalfopristin), não mais comercializadas no Brasil, são as opções de tratamento para *S. aureus* Oxa-R (DIRETRIZES, 2007; ENNE et al., 2014).

O tratamento empírico inicial pode ser alterado após a identificação do microrganismo, levando a um tratamento mais direcionado com a possibilidade de diminuir o espectro de antimicrobianos utilizados. O uso inadequado de antimicrobianos leva à resistência bacteriana, dificultando o tratamento da infecção respiratória baixa, aumentando o tempo de internação do paciente, a mortalidade e os custos hospitalares. É importante que antimicrobianos apropriados sejam administrados em doses terapêuticas adequadas, evitando o surgimento de linhagens resistentes (GARNER et al., 2006).

2.4 Prevenção e Controle das IRAS

Até alguns anos atrás, acreditava-se que IH era resultado inerente a algumas intervenções ou tratamentos de saúde, como internações em UTI e outros setores críticos. Estudos de segurança do paciente mostram a possibilidade de se

alcançarem taxas baixíssimas de IH, como também os eventos evitáveis, que representam um sério problema para o cuidado hospitalar no Brasil. Dessa forma, ocorre a implementação de conjuntos de práticas baseadas em evidências, que algumas instituições denominam *bundles*; termo que designa pacote, ou seja, pacote de intervenções capaz de melhorar os resultados e até reduzir taxas desfavoráveis de alguns cuidados realizados em saúde (PEDREIRA E HARADA, 2009, COSTA et al. 2018).

Não existem no Brasil provas que permitam uma avaliação adequada das infecções hospitalares em pacientes criticamente enfermos, as quais forneçam dados que favoreçam a avaliação de fatores de risco, morbi/mortalidade e microrganismos mais comumente envolvidos, permitindo que se detectem variabilidades regionais e a melhor estratégia no controle deste problema (BRASIL, 2009).

Os avanços tecnológicos relacionados aos procedimentos invasivos, diagnósticos e terapêuticos, e o aparecimento de microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos usados rotineiramente na prática hospitalar tornaram as IHS um problema de saúde pública mundial. No Brasil, na década de 1950, surgiram os primeiros relatos de IHS relacionados à esterilização de material hospitalar (1956) e sobre o uso indiscriminado de antibióticos (1959), que foram publicados na Revista Paulista de Hospitais (RODRIGUES, 2006).

Em 1963, no Hospital Ernesto Dorneles em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, foi criada a primeira CCIH, sendo um marco de uma iniciativa institucional na implantação de controle de infecção hospitalar. Embora as primeiras CCIHs tenham surgido na década de 1960, as ações governamentais programáticas no Brasil tiveram início nos últimos anos da ditadura militar, por meio de normativas do Ministério da Saúde (MS) (RODRIGUES, 2006; PADOVEZE E FORTALEZA, 2014).

Contudo, a partir da década de 1980, a preocupação com a IH efetivamente aumentou no país, com a morte do Presidente eleito Tancredo Neves, que teve sua condição clínica agravada devido à uma infecção hospitalar. A partir desse fato, incentivaram-se as ações governamentais e teve início a publicação de guias técnicos nacionais, os quais tratavam o tema no âmbito da avaliação sanitária de estrutura, sendo ainda incipiente o uso de métodos epidemiológicos. Inclusive,

nessa década, o tema passou a ser pauta das autoridades sanitárias, e o MS implementou um programa de treinamento e capacitação para 14 mil profissionais. Entretanto, o impacto dessa iniciativa não foi mensurado e o projeto foi descontinuado (PADOVEZE E FORTALEZA, 2014).

A década de 80 foi muito importante para o desenvolvimento do controle das IH no Brasil. Começou a ocorrer uma conscientização dos profissionais de saúde a respeito do tema com a instituição de CCIHs em vários estados brasileiros, e foi publicada pelo MS a Portaria 196/1983, com a obrigatoriedade da criação de CCIH em todos os hospitais. Em 1997, o MS publicou a Lei nº 9.431, determinando aos hospitais a obrigatoriedade de manutenção de programa de vigilância hospitalar, e em 1998, a Portaria nº 2.616, instituindo o número de profissionais necessários para a formação de uma CCIH e suas atribuições, bem como obrigações municipais, estaduais e federais no que diz respeito ao controle de IRAS. A implantação e execução destes programas deveriam reduzir a incidência e a gravidade das IH ao máximo possível (BRASIL, 1998; PEREIRA et al., 2005).

No entanto, desde o início da década de 2000, por conta da heterogeneidade no desempenho das coordenações estaduais de controle de infecção hospitalar, uma das principais propostas do Programa Nacional de Controle das Infecções Hospitalares (PNCIH) é a melhoria desse cenário. Desde então, o PNCIH foi vinculado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que assumiu as interfaces com os demais órgãos de vigilância sanitária. Essa transição do Programa Nacional de IRAS para a ANVISA é um marco emblemático, indicando que no Brasil, o manejo das IRAS em âmbito governamental deveria manter-se na esfera da auditoria sanitária. Ao contrário de outros agravos, as IRAS vêm sendo compreendidas como fenômeno que demanda normatização e auditoria. Os resultados dessa postura foram ambíguos. Por um lado, houve avanço na legislação aplicada à prevenção de IRAS e aumento do controle por parte da vigilância sanitária. Paradoxalmente, o controle de IRAS passou a ser entendido como uma atividade centrada no cumprimento de normas, relacionado à postura individual dos serviços perante a lei. O resultado foi o enfraquecimento da visão das IRAS como problema de saúde pública, ou a perda da perspectiva coletiva do problema. Esse fator contribuiu, em parte, para o fracasso inicial de tentativas de quantificar o

impacto desse agravo em âmbito nacional (PEREIRA et al., 2005; PADOVEZE E FORTALEZA, 2014; BRASIL, 2016a).

Mais recentemente, o controle de IRAS no Brasil sofreu impacto de eventos epidêmicos. Exemplos disso são os surtos de micobactérias de crescimento rápido em procedimentos invasivos, que trouxeram à tona falhas importantes no reprocessamento de materiais, agravadas pela detecção de resistência de micobactérias de crescimento rápido ao glutaraldeído. Ainda, surtos de enterobactérias produtoras de carbapenemase e *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (VRE) repercutiram na imprensa, culminando na proibição da compra de antimicrobianos sem receita médica. Quanto à área laboratorial e resistência microbiana, houve a formação de comitês assessores compostos por especialistas, porém, as ações até o momento são ainda tímidas, considerando a dimensão do problema (PADOVEZE E FORTALEZA, 2014).

Diante da constatação de situações desafiadoras, vários questionamentos permeiam o cotidiano do controlador de infecções, e, nesse contexto, discorre-se sobre os três desafios fundamentais para a prevenção e controle das IRAS: a) resistência bacteriana: contenção e dificuldade de controle; b) o processamento de artigos para saúde; c) o comportamento do profissional de saúde diante da adoção das recomendações do controle de infecção (OLIVEIRA, DAMASCENO E RIBEIRO, 2009).

O êxito está diretamente relacionado com o envolvimento de todos os profissionais de saúde. A responsabilidade de prevenir e controlar as IRAS é individual e coletiva. Para a elaboração de procedimentos padrão, é importante que a equipe detenha o conhecimento do setor e interaja com o grupo e com a CCIH, conhecendo cada um dos seus processos e discutindo cada procedimento, com um objetivo claro e metas que levem em consideração fatores políticos, sociais, econômicos, culturais e biológicos e ter, primordialmente, o paciente como o centro das atenções. Desta forma, cabe ressaltar que os controladores de infecção têm a responsabilidade de instituir a política institucional para prevenir e controlar a infecção. Contudo, o sucesso do programa dependerá do envolvimento de todos os profissionais que atuam na prestação da assistência ao paciente. De nada adianta o conhecimento do fenômeno e das medidas preventivas, se quem presta assistência

não as adota no seu exercício profissional (PEREIRA et al., 2005; COSTA et al., 2018).

2.5 Resistência Bacteriana: situação emergente

As bactérias são ubíquas e estão intrinsecamente ligadas aos organismos e aos amplos ambientes em que habitam. Muitas são inofensivas e/ou benéficas para seu hospedeiro, e trazem proteção contra patógenos e doenças. Outras, no entanto, são patogênicas, desencadeando processos infecciosos, podendo ser até fatais (SANTOS, 2004; TORTORA, 2012).

Cabe ressaltar que ao longo da história, os antimicrobianos salvaram vidas, reduziram as enfermidades infecciosas, e permitiram o desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos complexos, dentre outras contribuições. No entanto, desde a introdução do mais antigo antimicrobiano até o mais recente, vem se registrando um aumento na pressão seletiva dos microrganismos, e há evidências de que o consumo indiscriminado de antimicrobianos é um fator crítico na seleção de microrganismos resistentes. Até mesmo a sub-utilização, como dosagem inadequada, baixa adesão e baixa qualidade dos antimicrobianos podem desempenhar um papel tão importante nessa seleção quanto o uso excessivo (ROSSI, 2011).

Bactérias resistentes são aquelas capazes de crescerem *in vitro* nas mesmas concentrações obtidas no sangue quando antibióticos são administrados; e as sensíveis, são aquelas que não proliferam em tais concentrações. A resistência pode ser natural ou adquirida. No primeiro caso, a resistência é comum a todas as bactérias de uma espécie e por si só não é um problema, pois se conhecendo o espectro de ação dos antibióticos, é possível evitá-las. Já a resistência adquirida ocorre quando as bactérias deixam de ser sensíveis e passam a ser resistentes, pela aquisição de novas informações genéticas. Essa característica é estimulada principalmente pelo uso indiscriminado de antibióticos, que atuam como seletores ou indutores de resistência (OLIVEIRA, 2006; RIBEIRO E CORTINA, 2016).

Sem dúvida que a associação dos microrganismos multirresistentes à infecção hospitalar agravou a situação, gerando expectativas sombrias para o futuro, caso medidas urgentes não sejam tomadas nesse sentido. Diante desta situação, a infecção tem sido apontada como um dos mais importantes riscos aos pacientes hospitalizados, principalmente os mais graves, que tendem a permanecer mais tempo hospitalizados, com isso, estão mais expostos à maior pressão seletiva no ambiente hospitalar, utilizando mais antimicrobianos, assim como frequentemente são mais tocados pelos profissionais de saúde, favorecendo a sua colonização e com isso ao desenvolvimento de IRAS. E isto justifica a inclusão dos índices de infecção hospitalar como um dos indicadores de qualidade da assistência à saúde. Além disso, as infecções hospitalares repercutem de maneira significativa nos custos, especialmente considerando o prolongamento da internação, o consumo de antibióticos, os gastos com isolamento e os exames laboratoriais (ANDRADE, LEOPOLDO E HASS, 2006; OLIVEIRA et al., 2012).

A resistência bacteriana constitui um problema de saúde pública mundial, que desperta a atenção de órgãos governamentais nacionais e internacionais como OMS, CDC, ANVISA e CCIHs, além da Indústria farmacêutica internacional. Além disso, está associada ao aumento do tempo de internação, dos custos do tratamento e das taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes. O uso indiscriminado e incorreto dos antimicrobianos na comunidade e no ambiente hospitalar é reconhecidamente um importante fator de risco para o aparecimento e a disseminação da resistência microbiana (MARTINS et al., 2004; BRASIL, 2010; BRASIL, 2016a).

As infecções causadas por bactérias resistentes ao tratamento apresentam manifestações clínicas semelhantes àquelas originadas de organismos susceptíveis. Todavia, as alternativas de tratamento se tornam muito reduzidas na presença de microrganismos resistentes. Essas infecções se associam à gravidade clínica do paciente, ao número de dispositivos invasivos, como os cateteres venosos centrais, sondas uretrais e os ventiladores mecânicos. Também se relacionam ao número de procedimentos invasivos realizados, prescrições indiscriminadas de antibióticos e quadros de imunossupressão. E é evidente que o tempo de internação

prolongado favorece o crescimento desses microrganismos (SANTOS, NETO E FREITAS, 2016).

Quando se aborda a resistência bacteriana, duas principais vertentes devem ser observadas. A primeira se refere à emergência dos microrganismos resistentes, devido ao uso indiscriminado dos antimicrobianos, que tem preocupado enormemente a comunidade científica. Essa preocupação fundamenta-se, na maioria das vezes, na grande dificuldade da indústria farmacêutica em responder com fármacos mais potentes e de maior espectro em face ao rápido desenvolvimento da resistência e transferência genética entre bactérias (SIEGEL et al., 2007). A segunda se refere a baixa conformidade dos profissionais na adoção de protocolos/recomendações de controle de infecção. Nesse sentido, a literatura tem sido unânime em afirmar que caminhos para o controle da disseminação da resistência bacteriana transcorram essa vertente, bem como o comportamento dos profissionais de saúde, a adoção às recomendações do controle de infecções e as precauções padrão e por vias de transmissão (SIEGEL et al., 2007).

O rápido surgimento e disseminação de numerosas resistências medicamentosas entre as bactérias aumentou a necessidade de controle desses patógenos em hospitais em escala global. A determinação da clonalidade dentro de agrupamentos resistentes fenotipicamente idênticos terá um impacto direto no método de intervenção corretiva. Em uma escala mais ampla, a identificação de clones resistentes poderá fornecer informações sobre a virulência e a patogênese; e também poderá resultar em intervenções mais amplas de saúde pública, como a vacinação e restrições antimicrobianas destinadas a limitar a disseminação do patógeno e os problemas de resistência associados. Métodos moleculares também podem ser usados para detectar genes específicos de resistência a antimicrobianos (genotipagem da resistência) em uma ampla variedade de organismos, e contribuir substancialmente para nossa compreensão da genética da resistência antimicrobiana e da disseminação de determinantes de resistência (SADER et al., 2004).

As infecções nosocomiais que mais crescem no mundo são as causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes, principalmente as ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, com

susceptibilidade reduzida à praticamente todas as drogas disponíveis para uso clínico. Nesse cenário, sabe-se que as opções terapêuticas são tão escassas que médicos têm sido forçados a usar drogas antigas, como a polimixina, criada em 1947, de alta toxicidade, motivo este que no passado levou ao abandono de seu uso (SOULI, GALANI E GIAMARELLOU, 2008).

O Programa SENTRY mostrou que a resistência entre bactérias Gram-negativas parece ser muito maior na América Latina, quando comparada a outras regiões do mundo, especialmente na América do Norte e na Europa. Por outro lado, alguns problemas de resistência relacionados a cocos Gram-positivos, como resistência a glicopeptídeos entre enterococos e resistência de alto nível à penicilina entre os pneumococos, são menos freqüentemente descritos na América Latina. Os principais problemas de resistência antimicrobiana que os países da América Latina enfrentam atualmente são os bacilos Gram-negativos não-fermentadores multirresistentes (MULTIR) (*Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa*) e as *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL. Desde o início do Programa SENTRY, em 1997, as taxas de resistência são muito altas para todos os agentes antimicrobianos avaliados, exceto a polimixina B, que passou a ser avaliada somente a partir de janeiro de 2001. A prevalência de isolados resistentes a todos os agentes antimicrobianos, com exceção das polimixinas, vem aumentando continuamente. Além disso, as taxas de resistência de *P. aeruginosa* foram ligeiramente maiores entre os isolados coletados nos centros brasileiros, comparados à outros centros da América Latina (SADER et al., 2004).

Com o avanço das metodologias de análise molecular, já foram descritos vários tipos de beta-lactamases. Importante ressaltar a produção das metalo-beta-lactamases (carbapenemases), principalmente em *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, o que confere resistência simultânea aos carbapenêmicos (imipenem e meropenem), cefalosporinas (cefepime e ceftazidima) e penicilinas anti-pseudomonas (piperacilina), tornando esses microrganismos sensíveis basicamente à polimixina e a outras poucas opções, como amicacina, rifampicina e tigeciclina (exceto *Pseudomonas*) (LIVERMORE, 2007).

Atualmente, as taxas de infecções por bactérias Gram-negativas resistentes à maioria dos antimicrobianos utilizados comumente na prática clínica

tem aumentado com grande rapidez, restringindo cada vez mais as opções terapêuticas. Associado a esse fato, a indústria farmacêutica não tem produzido novos antimicrobianos com mecanismos de ação diferentes, para os quais as bactérias ainda não tenham desenvolvido mecanismo de resistência. Dessa forma, as polimixinas foram novamente introduzidas na prática clínica, em alguns casos, como última opção terapêutica ainda disponível (GIRARDELLO E GALES, 2012).

Ainda é rara a resistência às polimixinas entre microrganismos não fermentadores. Um estudo recente do Programa Sentry apontou que a polimixina B ainda apresenta excelente atividade contra bactérias Gram-negativas, incluindo aquelas que apresentam resistência aos carbapenêmicos. No entanto, esses autores observaram uma tendência a um aumento da resistência às polimixinas entre os isolados de *Klebsiella pneumoniae* de hospitais localizados na América Latina (GIRARDELLO E GALES, 2012).

Com o retorno do uso das polimixinas, o primeiro relato brasileiro de resistência à polimixina em *Enterobacteriaceae* foi publicado em 2006, quando o uso clínico da polimixina B e colistina era mais baixo, e detectou uma taxa de resistência de 0,5% em *E. coli*, 1,8% em *K. pneumoniae* e 16,7% em *Enterobacter* spp. Em publicação subsequente, o mesmo grupo evidenciou uma taxa de resistência de 3,0% em *K. pneumoniae* na América Latina. E em 2013, Pereira e colaboradores relataram 15% de resistência à polimixina entre isolados de *K. pneumoniae* produtores de KPC de diversos estados brasileiros. A resistência à polimixina nas linhagens de *E. cloacae* e *K. pneumoniae* também foi relatada em Porto Alegre (SAMPAIO E GALES, 2016).

Dados do CDC (2012) revelam um rápido aumento nas taxas de infecções causadas por patógenos perigosos, como *S. aureus* meticilina-resistentes (MRSA), enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e *P. aeruginosa* resistentes à fluoroquinolonas.

Alguns autores denominam os patógenos *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. de “ESKAPE”, para enfatizar que estes são atualmente os maiores causadores de infecções nos EUA e conseguem,

muitas vezes com total êxito, escapar dos mecanismos de ação dos antimicrobianos utilizados (BOUCHER E COREY, 2008).

A importância dos patógenos “ESKAPE” para o estabelecimento e promoção da resistência antimicrobiana em pacientes hospitalizados foi reconhecida pela primeira vez em 2008. A morbidade e mortalidade associadas aos patógenos Gram-negativos desse grupo é particularmente preocupante, pois novos agentes antimicrobianos não surgirão tão rápido quanto as infecções nosocomiais. Preocupação constante para a saúde do paciente, particularmente para pacientes críticos, bem como para pacientes que necessitam de colocação de dispositivos invasivos ou procedimentos cirúrgicos. Os patógenos do grupo ESKAPE frequentemente trazem aos profissionais da saúde sérios dilemas terapêuticos, devido a seus complexos perfis de resistência. São, portanto, os patógenos responsáveis pela maioria da resistência antimicrobiana encontrada no cenário nosocomial (KARLOWSKY et al., 2017).

Uma vez que os microrganismos multirresistentes entram no hospital, podem ser transmitidos para outros pacientes, profissionais da saúde e visitantes, por meio das mãos, dos equipamentos e de superfícies contaminadas. A transmissão e a persistência dependem de vários fatores, incluindo disponibilidade de pacientes vulneráveis, como aqueles com doença grave, submetidos à cirurgia ou implante de dispositivos médicos; adesão às melhores práticas; protocolos de limpeza; e práticas na prescrição de antibióticos. Por causa da natureza virulenta desses microrganismos e de seu impacto negativo nos pacientes, nos profissionais e nos hospitais, é importante que as instituições concentrem-se nas estratégias de prevenção e controle de infecções para limitar a presença desses organismos perigosos (SLAVISH, 2012).

A resistência aos diversos antimicrobianos apresentada por grande parte dos microrganismos causadores de infecções há algumas décadas vem aumentando as taxas de mortalidade por infecções que anteriormente eram facilmente tratadas com beta-lactâmicos, em hospitais brasileiros e em todo o mundo. Hoje, temos as polimixinas como umas das únicas alternativas frente a multirresistência em bacilos Gram-negativos, mas, futuramente, quando a atividade dessas drogas frente esses patógenos for reduzida, grandes problemas clínicos

poderão surgir e não existirem outras opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes. Novos alvos terapêuticos precisam ser descobertos, já que esses microrganismos possuem um arsenal pronto para defesa contra os antimicrobianos já existentes (GIRARDELLO E GALES, 2012).

2.6 Resistência fenotípica

A introdução dos agentes antimicrobianos na prática clínica representou um dos grandes avanços na medicina para o tratamento dos mais diversos tipos de doenças infecciosas. Diante desse fato, é inquestionável a validade do potencial terapêutico dos antibióticos e a contribuição que estes trouxeram para a saúde. O grande problema é que em muitas, se não na maioria das vezes, eles são utilizados sem real necessidade, sem indicação médica, em doses inadequadas e por tempo insuficiente ou prolongado demais. Esses fatores desencadeiam alterações genéticas nas bactérias patogênicas e fazem com que estas desenvolvam mecanismos de resistência. Desde a introdução do primeiro antimicrobiano, a resistência bacteriana a estes agentes vem sendo descrita, e, atualmente, vem emergindo em uma ampla variedade de patógenos, tanto de origem nosocomial quanto comunitária (POWERS, 2004; OLIVEIRA, 2006).

A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno genético, relacionado à existência de genes contidos no microrganismo que codificam diferentes mecanismos bioquímicos, que impedem a ação das drogas. O desenvolvimento da resistência é um fenômeno biológico natural decorrente da introdução de agentes antimicrobianos na prática clínica. O uso desmedido e irracional é que tem contribuído com o aumento deste fenômeno (WANNMACHER, 2004; RIBEIRO E CORTINA, 2016).

A emergência e disseminação de inúmeros microrganismos resistentes resultam da combinação de múltiplos fatores, tais como: mutações nos genes de resistência, que aumentam seu espectro de atividade; transferência de informações genéticas, nas quais os genes de resistência são transferidos para novos

microrganismos; pressão seletiva exercida pelas condições do meio, que favorece a emergência e disseminação de microrganismos resistentes; proliferação e disseminação de clones multirresistentes, as quais podem ocorrer inclusive em nível global (TENOVER, 2001).

Existem vários motivos para explicar a utilização irracional em ambiente hospitalar, começando pela indicação do antibiótico. A prescrição do mesmo pelo médico é feita a partir da dedução dos possíveis patógenos causadores da infecção, baseada normalmente apenas na experiência clínica do médico, quando deveria ser prescrito mediante o resultado de exames mais precisos, como o antibiograma, que detecta a susceptibilidade (sensibilidade ou resistência) aos antibióticos e alterações fenotípicas de resistência (OLIVEIRA, 2006).

A crescente prevalência da resistência antimicrobiana é uma preocupação global. Em vários estudos de vigilância, o Brasil e outros países da América Latina possuem maiores níveis de resistência bacteriana entre a maioria dos principais patógenos, em comparação com a Europa e os Estados Unidos, particularmente entre os bacilos Gram-negativos não fermentadores e *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), mas também entre alguns microrganismos Gram-positivos (incluindo *Staphylococcus aureus*) (ROSSI, 2011)

Os antibióticos estão entre os medicamentos prescritos com maior frequência pelos médicos, sendo que cerca de 60% dos antibióticos consumidos mundialmente são da classe dos beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos), e seu uso excessivo contribui consideravelmente para a seleção de amostras resistentes a antimicrobianos (LIVERMORE & WOODFORD, 2006). Altas taxas de resistência tem sido relatadas a essa classe de antimicrobianos em todo o mundo, principalmente na América Latina, refletindo, provavelmente, ausência de controle local no uso dos antimicrobianos, levando a uma alta pressão seletiva, e/ou disseminação de clones resistentes (SADER et al, 2001; SADER et al, 2004; ANDES E CRAIG, 2005; ANDRADE et al, 2006; GIRARDELLO E GALES, 2012).

Um dos primeiros e mais efetivos mecanismos de resistência bacteriana conhecidos é a produção de beta-lactamases, que são enzimas que catalisam a

hidrólise do anel beta-lactâmico, inativando o antimicrobiano e impedindo assim que ele apresente atividade contra as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana (BUSH, 1988; LIVERMORE, 1995; ROSSOLINI, 2005).

As beta-lactamases são basicamente classificadas de acordo com dois esquemas: o sistema de classificação molecular de Ambler e o de classificação funcional de Bush-Jacoby-Medeiros. O esquema de Ambler divide as beta-lactamases em quatro grandes classes (A a D) baseado na homologia protéica. Já a classificação de Bush-Jacoby-Medeiros agrupa as enzimas de acordo com as similaridades funcionais, em quatro grandes grupos e múltiplos subgrupos (BUSH et al, 1995).

Na tentativa de resolver o problema da resistência aos beta-lactâmicos por enterobactérias produtoras de enzimas que hidrolisam o anel beta-lactâmico, cefalosporinas de amplo espectro foram introduzidas na prática clínica no Brasil na década de 80 (SAMPAIO E GALES, 2016).

Como os demais antibióticos beta-lactâmicos, as cefalosporinas possuem ação bactericida. Elas atuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana. A síntese da camada de peptidoglicano da parede envolve a participação da proteína ligadora de penicilina (PBP - *penicillin binding protein*), que atua como enzima neste processo. As cefalosporinas exercem sua ação antimicrobiana ao se ligarem e inativarem as PBPs. Assim, pela ação inibitória na síntese da parede celular, a bactéria sofre lise osmótica. É importante mencionar que cada droga da classe pode apresentar afinidade variável por diferentes PBPs (BRASIL, 2007).

Em 1985 já foi observada resistência às cefalosporinas de terceira geração entre as enterobactérias. No entanto, o primeiro relato desses achados em hospitais brasileiros foi publicado apenas em 1994, já descrevendo uma taxa de 52% de resistência à cefalosporina de 4ª geração, o cefepime, entre enterobactérias resistentes à ceftazidima (cefalosporina de 3ª geração). A partir daí, um novo grupo de enzimas de resistência, as beta-lactamases de espectro estendido (ESBL- *Extended- Spectrum beta-lactamases*), emergiram em amostras de algumas espécies de enterobactérias isoladas em hospitais de todo o mundo. E em 1997, a primeira confirmação foi publicada (LIVERMORE, 1995; BISHARA et al, 2005; SAMPAIO E GALES, 2016).

As ESBLs geralmente podem ser bloqueadas por inibidores de beta-lactamases, como o clavulanato, sulbactam e tazobactam, que são ineficazes contra a classe “C” destas enzimas. As ESBL são beta-lactamases capazes de conferir resistência a penicilinas, a cefalosporinas de primeira, segunda e terceira gerações e a monobactams, mas não a cefamicinas (cefexitina e cefotetan) ou carbapenêmicos (imipenem, meropenem, ertapenem). Além disso, as bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido também apresentam resistência à outras drogas não-beta-lactâmicas, o que causa um verdadeiro dilema no que diz respeito à terapêutica a ser utilizada nestes casos (DALMARCO et al, 2006; LIVERMORE E WOODFORD, 2006).

Nos últimos 20 anos, inúmeros fármacos beta-lactâmicos têm sido desenvolvidos com o propósito principal de possuírem resistência à ação hidrolítica das enzimas beta-lactamases. Infelizmente, a utilização indiscriminada e sem critérios de tais fármacos também tem favorecido a seleção de bactérias produtoras de ESBLs, até então desconhecidas e resistentes a estes fármacos. A primeira mutação observada na produção de ESBLs foi a enzima denominada SHV-2, a qual foi encontrada em uma linhagem de *Klebsiella ozaenae*, isolada na República Federal da Alemanha, em 1983 (LIVERMORE, 1995).

A primeira ESBL “mutante” identificada em um hospital universitário foi isolada em Julho de 1984, na França, a qual foi posteriormente caracterizada molecularmente como TEM/CTX-1. A partir destes primeiros achados estritamente hospitalares, este fenômeno vem se tornando cada vez mais comum, inclusive em ambientes ambulatoriais. Além disso, este achado já foi encontrado em diversos gêneros e espécies de enterobactérias, como em *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., e também em bacilos Gram-negativos não-fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* (DALMARCO et al., 2006).

O principal problema com os membros da família *Enterobacteriaceae* é a emergência e disseminação de mecanismos de resistência baseados na produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), AmpC plasmidiais e a hiperprodução de AmpC cromossômicas, o que tem restringido o uso tanto de cefalosporinas de amplo espectro quanto de cefamicinas (DESHPANDE, 2006; TURNER, 2009).

AmpC beta-lactamases são classe C ou do grupo I de cefalosporinases que conferem resistência a uma grande variedade de beta-lactâmicos, incluindo cefoxitina, cefalosporinas, aztreonam, e são fracamente inibidas por inibidores de beta-lactamases, como o ácido clavulânico. AmpC beta-lactamase mediada por cromossomos têm sido descrita em uma ampla variedade de bacilos Gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Aeromonas spp.*, *C. freundii*, *E. coli*, *S. marcescens*, e a hiperprodução de AmpC cromossômicas é provavelmente responsável pela resistência nestes microrganismos. Na maioria dos gêneros da família *Enterobacteriaceae*, a AmpC é indutível (ROSSI, 2011).

Vários estudos epidemiológicos mostraram que bactérias produtoras de enzimas AmpC são recuperadas de pacientes hospitalizados após vários dias de internação. Os pacientes afetados muitas vezes tiveram permanência prolongada e em sua maioria tinham sido tratados com antibióticos beta-lactâmicos, incluindo cefoxitina. Sem a detecção e o registro laboratoriais precisos de tais fenótipos resistentes, o tratamento correto das infecções causadas por Gram –negativos pode ficar comprometido (SAMPAIO E GALES, 2016).

Os carbapenêmicos são os antimicrobianos mais eficazes dos beta-lactâmicos, apresentando amplo espectro de atividade, e constituem a terapia de escolha para pacientes com IRAS graves ou para aquelas infecções causadas por microrganismos multirresistentes aos outros antimicrobianos disponíveis, devido à sua elevada afinidade pelas proteínas ligadoras de penicilina do tipo 2 (PBP2), estabilidade à frente de muitas beta-lactamases, incluindo as de espectro ampliado (ESBL) e as cromossômicas (AmpC) e excelente permeabilidade através da membrana externa bacteriana (GALES et al., 2002; JONES et al., 2005; SAMPAIO, 2007; NORDMANN, DORTET E POIREL, 2012).

Devido ao aumento do uso dessa classe de antimicrobianos, tem ocorrido um aumento dos casos de microrganismos resistentes aos carbapenêmicos em vários centros brasileiros. Estes produzem uma enzima (carbapenemase) que inativa todos os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos. As carbapenemases podem ser definidas como enzimas que hidrolisam significativamente antibióticos carbapenêmicos, a classe que possui o mais amplo

espectro antibacteriano. A maioria das carbapenemases possuía pouca relevância clínica, seja por serem raramente produzidas, ou por serem produzidas por bactérias de reduzido potencial patogênico. Porém, na última década, algumas carbapenemases têm adquirido significativa relevância por estarem emergindo em bactérias de reconhecida importância clínica e/ou por estarem disseminando rapidamente entre elas (ZAVASCKI, 2005; NORDMANN, DORTET E POIREL, 2012).

Atualmente são conhecidas diversas carbapenemases pertencentes a diferentes classes (classe A – serina- carbapenemase, B - metalobetalactamase ou D - oxacilinas), sendo algumas codificadas por genes cromossomais e outras por genes plasmidiais. As carbapenemases tais como KPC (do inglês, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), NDM (New Delhi metallo- β -lactamase), VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase), OXA (oxacillin-hydrolyzing) e IMP (Imipenemase) estão ganhando atenção, em virtude da dispersão mundial apresentada e da associação com surtos hospitalares (NORDMANN; NASS E POIREL, 2011; NORDMANN; DORTET E POIREL, 2012).

No Brasil, em abril de 2003, foi identificada uma linhagem de *Klebsiella pneumoniae* produtora de metalo-beta-lactamase (LINCOPAN et al., 2005), sendo o primeiro relato brasileiro entre os diversos isolados que apresentavam padrão de resistência similar, mostrando, dessa forma, o surgimento de novos determinantes de resistência em hospitais brasileiros (LINCOPAN et al., 2006, PEIRANO et al., 2008, PAVEZ et al., 2008, ZAVAZCKI et al., 2009).

A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é uma enzima que foi identificada inicialmente em *Klebsiella pneumoniae* pela primeira vez em 2001, nos Estados Unidos, mas pode ser produzida por outras enterobactérias. A enzima KPC já foi documentada em diferentes bactérias, como *Salmonella enterica*, *Enterobacter* sp, *Enterobacter cloacae* e na própria *Klebsiella pneumoniae*. No Brasil, o primeiro relato de *K. pneumoniae* produtora de KPC foi publicado em 2009, descrevendo quatro isolados recuperados em 2006 de pacientes hospitalizados em UTI de um hospital em Recife. Embora os primeiros relatos brasileiros de linhagens produtoras de KPC datem desta época, há evidências de que *K. pneumoniae* produtoras de KPC foram inicialmente isoladas no Brasil em 2005, em São Paulo, como sugere um

relatório de vigilância de bactérias Gram negativas resistentes aos carbapenêmicos realizada na região sudeste do Brasil (PAVEZ et al., 2009; BRASIL, 2010; ROSSI, 2011).

Em 2007, seis isolados de *K. pneumoniae* produtores de KPC foram detectados em dois hospitais do Rio de Janeiro apresentando um perfil de resistência ainda mais amplo quando comparado às linhagens isoladas em Recife, com resistência a todos os beta- lactâmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (PEIRANO et al., 2009). Em 2008, outros relatos de KPC ocorreram na cidade de São Paulo (PAVEZ et al., 2009). Desde então, o isolamento de linhagens de enterobactérias expressando KPC tem sido relatado em vários estados abrangendo todas as regiões brasileiras (PEREIRA et al., 2013).

Em 2014, o primeiro relato de OXA-48 foi reportado no Brasil, especificamente em Porto Alegre. Linhagens produtoras de OXA-48 foram isoladas numa frequência de 3%, ou seja, vinte e uma linhagens produtoras de OXA-48 em 701 isolados de ERC. Entre essas, treze eram *Klebsiella* spp., seis *E. cloacae* e um *C. freundii* isoladas em quatro hospitais terciários (PINTO et al., 2014).

A beta-lactamase denominada NDM é a mais nova carbapenemase identificada da classe B, com genes associados a elementos genéticos móveis. A dispersão de isolados de enterobactérias produtoras de NDM é a mais recente preocupação mundial, em virtude da alta capacidade conjugativa dos plasmídios que portam genes *bla*NDM. Além disto, estes plasmídios são diversos e frequentemente albergam determinantes genéticos que conferem resistência a várias outras classes de antibióticos. Por isso, estas linhagens produtoras de NDM são o foco de atenção mundial. Recentemente e pela primeira vez, foi isolada uma *Providencia rettgeri* produtora de NDM no Brasil, de um paciente atendido em um hospital no Rio Grande do Sul (NORDMANN, NASS E POIREL, 2011).

Diante deste cenário mundial e brasileiro, a ANVISA vem alertando as Coordenações de Controle de Infecção para as medidas de vigilância e de investigação, junto aos profissionais que atuam em serviços de saúde e aos laboratórios, e também destacando a importância da detecção laboratorial precoce, o correto tratamento e a adoção de medidas de prevenção e controle de linhagens

portadoras de *bla*NDM, a fim de evitar a dispersão dessas linhagens no Brasil (BRASIL, 2013).

Entre os cocos Gram-positivos, a resistência entre os estafilococos continua sendo um problema importante na América Latina. A introdução da penicilina, nos anos 40, indicada para terapêutica de infecções estafilocócicas, devido às altas taxas de resistência às sulfonamidas, marca o início de uma nova era (TAVARES, 2000; ROSSI, 2011).

No entanto, linhagens do gênero *Staphylococcus* resistentes à penicilina foram rapidamente detectadas e, em dez anos, cerca de 50 a 60% dos isolados tornaram-se resistentes (CDC, 2002; LIVERMORE, 2003). Com o advento das penicilinas penicilinase-resistentes (metecilina e oxacilina), cefalosporinas e outras drogas utilizadas na terapia contra estafilococos, essa resistência recuou, embora ainda no ano de 1961, surgisse o primeiro relato de resistência à metecilina. Nos anos 80, a situação se agravou, com o ressurgimento dos estafilococos resistentes à oxacilina. Por fim, nos anos 2000, houve o aparecimento de *Staphylococcus spp.* oxacilina-resistentes na comunidade, com virulência aumentada (MACHADO, 2006).

O *Staphylococcus aureus* resistente à metecilina (MRSA) é uma das principais causas de infecções hospitalares que estão se tornando cada vez mais difíceis de combater, devido à resistência emergente a todas as classes atuais de antibióticos. MRSA é uma sigla comumente utilizada para se referir à resistência à metecilina, oxacilina, e outros beta-lactâmicos. No Brasil, a sigla ORSA (Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*) é mais apropriada, pelo fato da oxacilina ser utilizada em nosso país, além de ser a droga utilizada para testes fenotípicos recomendados pelo CLSI (CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016).

A resistência metecilina/oxacilina em *S. aureus* é determinada, na maioria das vezes, pela aquisição do gene *mecA*, que codifica a síntese de proteínas ligadoras de penicilina (penicillin-binding proteins – PBPs) 2a ou 2' (PBP2a ou PBP2'), que atuam como transpeptidases durante a síntese da parede celular bacteriana, mas que possuem uma baixa afinidade não só para a oxacilina como para outros beta-lactâmicos (ITO et al., 2003; RANG et al, 2008).

Alguns mecanismos de resistência podem ser detectados fenotipicamente em laboratórios clínicos. Outros são melhores detectados por testes de biologia

molecular. No entanto, a insuficiência de laboratórios de referência para dar suporte, em tempo oportuno, à crescente necessidade de investigação microbiológica, especialmente a resposta rápida nas situações de surto, é um desafio a ser superado com prioridade (PADOVEZE E FORTALEZA, 2014).

A situação é grave, exigindo das autoridades sanitárias uma abordagem ampla e proativa, cujas intervenções são voltadas para o cumprimento das diretrizes nacionais para a prevenção e controle de IRAS (CDC, 2012).

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da resistência microbiana. No entanto, a sua prevenção depende da incorporação de práticas corretas às rotinas de assistência ao paciente, exigindo um esforço coordenado pelas partes envolvidas. Diminuir o impacto dos microrganismos portadores dessa resistência requer ações coordenadas envolvendo gestores de várias esferas, desde serviços de saúde públicos e particulares até autoridades de saúde pública (CDC, 2012).

2.7 Abordagens microbiológicas x Perspectivas futuras

Por causa do impacto sobre o paciente, custo financeiro e exigências de acreditação associadas com IRAS, é fundamental que os hospitais compreendam essas infecções e adotem práticas baseadas em evidências para evitar aquisição e transmissão. Embora não seja possível evitar todas elas, as organizações de assistência à saúde vêm atuando de forma incisiva na redução da ocorrência de IRAS específicas para as quais existem intervenções de prevenção conhecidas, as quais vêm demonstrando taxas de infecção perto de zero – um alvo considerado inalcançável por muito tempo (SLAVISH, 2012).

O padrão microbiológico atual para analisar a carga bacteriana no trato respiratório inferior tem uma série de limitações, como a baixa sensibilidade e a demora em obter o resultado final da cultura. Além disso, a cultura pode levar a resultados falso-negativos, especialmente durante o tratamento concomitante com antimicrobianos. E, mesmo sendo as culturas quantitativas consolidadas como a

melhor forma para distinguir colonização de infecção, este ainda é um desafio constante (DIRETRIZES, 2007; WANG et al., 2015).

O desenvolvimento e a introdução de diagnósticos rápidos podem melhorar a compreensão da causa da PAVM e tem imenso potencial para influenciar o tratamento e os resultados clínicos, e assim, os pacientes terão a chance de receber o tratamento específico do microrganismo causador de sua infecção muito mais rápido, melhorando sua evolução clínica (ENNE et al., 2014).

No domínio do diagnóstico molecular de bactérias patogênicas, avanços significativos têm sido feitos nos últimos anos. Reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, plataformas baseadas em espectrometria de massa, de hibridação têm dominado a cena e são promissores. Algumas das novas tecnologias proporcionam elevada sensibilidade e especificidade na identificação de agentes patogênicos e determinantes de resistência antimicrobiana diretamente de amostras clínicas, em *S. aureus*, bacilos Gram-negativos não-fermentadores e *Enterobacteriaceae*, que estão frequentemente associados com a causa de PAVM bacteriana (LUNG E CODINA, 2012).

Embora existam estas alternativas moleculares, a microbiologia clássica ainda é o método mais difundido, devido ao fato de que os testes moleculares existem, mas não são aplicáveis na rotina laboratorial por causa da relação custo x benefício. E a maior dificuldade no diagnóstico com a microbiologia clássica tem sido a evolução da resistência. Para alguns estudiosos, a situação atual caminha para o que foi vivenciado na era pré-antibiótica, uma vez que o surgimento de novos recursos terapêuticos não acompanha a evolução dos mecanismos de resistência (ANDRADE, 2008).

O problema da resistência aos antimicrobianos é crescente, e a perspectiva de uso destes fármacos no futuro é incerta. A resistência aos antimicrobianos é um reconhecido problema clínico e de saúde pública, acarretando gastos adicionais para o sistema de saúde. Acredita-se que as infecções causadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos resultam em mortalidade aumentada, hospitalizações prolongadas e aumento dos custos hospitalares, em comparação à infecções causadas por bactérias sensíveis. A razão para que isso ocorra é presumivelmente a maior chance de um tratamento ineficaz ou inadequado em

pacientes infectados por bactérias resistentes. Vários estudos demonstraram que a resistência leva a um atraso na administração da terapia antimicrobiana adequada, o que está associado a piores desfechos clínicos (ZAVASCKI, 2005; RIBEIRO E CORTINA, 2016; SAMPAIO E GALES, 2016).

Com isso, este trabalho pretende validar a importância de estudos epidemiológicos locais, a fim de suportar o correto diagnóstico, bem como o perfil etiológico das infecções do trato respiratório inferior em ambiente hospitalar e seu respectivo perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, para que o tratamento correto e eficaz seja realizado no menor tempo possível, evitando-se prejuízos à saúde dos pacientes e ao sistema. A alternativa para o problema, certamente, não está centralizada em recomendações inatingíveis para a prevenção e o controle das IRAS e para a disseminação dos microrganismos multirresistentes, mas, sim, no somatório de cada atitude profissional realizada de forma consciente, participativa e responsável.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Determinar o perfil epidemiológico, etiológico e de susceptibilidade bacteriana aos antimicrobianos das infecções bacterianas do trato respiratório inferior dos pacientes internados em um hospital regional de Juiz de Fora.

3.2 Específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico da população estudada;
- Isolar e identificar os microrganismos por abordagem bioquímico-fisiológica, a partir de lavado broncoalveolar e aspirado traqueal;
- Qualificar pelo método de Gram as amostras do TRI;
- Qualificar as culturas em monomicrobianas e polimicrobianas;
- Determinar o perfil de susceptibilidade a drogas das bactérias isoladas e identificadas;
- Correlacionar os microrganismos isolados nas infecções monomicrobianas e polimicrobianas com os dados clínicos, qualificação da amostra e unidade de internação.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ORIGEM DAS AMOSTRAS

Este é um estudo descritivo, observacional e transversal, e encontra-se em conformidade com a legislação vigente sobre pesquisa científica envolvendo seres humanos (Resolução CNS 496/12) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) (Parecer número 044/2014) (ANEXO A).

O Hospital Regional João Penido é um hospital da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, referência no cuidado de doenças infectocontagiosas, principalmente tuberculose e HIV. No começo da década de 1990, transformou-se em hospital regional, atendendo a população de Juiz de Fora e da região da Zona da Mata.

Em novembro de 2004, por demanda da Secretaria Municipal de Saúde de Juiz de Fora, foi implantada UTI infantil, com divisão em neonatologia e pediatria, totalizando 28 leitos. Em setembro de 2005 foi instalado o Centro de Medicina Física e Reabilitação, tornando-se referência nessa especialidade para Juiz de Fora e macrorregião. Em agosto de 2008, foi criada a maternidade “Viva a Vida”, para atendimento preferencial às gestantes de alto risco com 18 leitos de internação, 1 de pré-parto e 3 de pré-parto, parto e pós-parto. Possui ainda a casa da gestante, com 3 leitos de unidade canguru, ambulatórios de especialidades pediátricas e uma enfermaria pediátrica com 23 leitos.

O HRJP conta atualmente com 202 leitos para pacientes internados, além de atendimento ambulatorial em várias especialidades. A cobertura do atendimento é 100% SUS. Hoje o HRJP apresenta-se como referência em atendimentos de média e alta complexidade para a macrorregião de Juiz de Fora, atendendo aproximadamente 130 municípios.

As amostras de espécimes clínicos foram provenientes de pacientes das unidades de internação do Hospital Regional João Penido (HRJP/FHEMIG), de ambos os sexos, com idade variando entre 15 dias a 95 anos, durante os anos de 2014, 2015 e 2016.

Como critério de inclusão dos espécimes clínicos, foram utilizadas amostras do Trato Respiratório Inferior (TRI) que foram representativas e com cultura positiva para bactérias. Foram excluídas do estudo amostras do TRI não representativas e com cultura negativa.

4.2 Espécime clínico

Foram utilizados para o estudo os espécimes clínicos (amostras do TRI) coletados pela equipe de enfermagem e/ou fisioterapia à pedido médico e encaminhados ao laboratório de análises clínicas do HRJP com a requisição de cultura, em frascos estéreis. As amostras foram processadas de acordo com o Procedimento Operacional Padrão (POP) do setor de Microbiologia do laboratório.

4.3 Qualificação e semeadura das Amostras

O diagnóstico das infecções do TRI é frequentemente complicado pela contaminação com secreções do trato respiratório superior. Devido ao fato de que este sítio pode estar colonizado com patógenos potenciais não envolvidos nas infecções do TRI, o laboratório deve assegurar-se que uma amostra adequada está sendo processada. As amostras foram enviadas ao laboratório em frascos estéreis, e para todas foi realizado o esfregaço para qualificação das amostras, corados pelo método de Gram.

As amostras do TRI foram processadas conforme descrito nos POPs do setor de Microbiologia do HRJP, utilizando a cultura semi-quantitativa: as amostras foram semeadas através do método da alça calibrada de 0,01 mL (10 µL), em ágar sangue, ágar chocolate e ágar MacConkey. As placas de ágar chocolate foram incubadas em jarra de microaerofilia a 35°C±1°C em 5 a 7% de CO₂, e as demais placas foram incubadas em aerobiose, durante 24 - 48 horas, a 35°C±1°C (Biomérieux Brasil).

As amostras foram qualificadas avaliando-se a presença de polimorfonucleados (PMN) e células (em média de 10 campos), de acordo com o quadro abaixo.

Quadro 01 Qualificação das amostras do TRI.

Qualificação	Células (em 10 campos)	PMN (em 10 campos)
Q0	>25 / campo (Predomínio)	Nenhum ou Raros (Menos de 1 / campo).
Q1	10-24 / campo (Moderada)	1-9 / campo (Poucos)
Q2	1-9 / campo (Poucas)	10-24 / campo (Moderado)
Q3	Nenhuma ou Raras (Menos de 1 / campo)	>25 / campo (Predomínio)

Fonte: Protocolos Clínicos 2014, FHEMIG.

Amostras com qualificação Q0 não são representativas do TRI e, portanto, as que tiveram este resultado foram excluídas do estudo.

Além da qualificação das amostras, pela coloração de Gram foi também visualizado e reportado no laudo a presença ou ausência de microrganismos.

4.4 Identificação Bacteriana

Após crescimento significativo e isolamento das colônias, as amostras foram submetidas à identificação bioquímica. Foi utilizado o método de identificação

miniaturizada, o BBL Crystal (BD, Becton Dickinson and Company, Interlab, BH/MG), para bactérias Gram negativas fermentadoras e não-fermentadoras e Gram positivas, de acordo com instruções do fabricante. As provas utilizadas incluem testes para fermentação de carboidratos, oxidação, degradação e hidrólise de vários substratos, além de detecção de enzimas.

Como controle foram utilizadas as bactérias de referência *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 e ATCC 35218, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

4.5 Perfil de susceptibilidade às drogas antimicrobianas

O perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos foi realizado através da técnica de disco-difusão, onde discos especiais de papel de filtro impregnados com uma concentração padronizada do antimicrobiano foram colocados sobre uma placa de ágar Müeller-Hinton, previamente semeada com uma suspensão padronizada (equivalente a 0,5 da escala de McFarland) do microrganismo teste, isolado e identificado. Os discos de antimicrobianos utilizados foram: Imipenem (10 mcg), Meropenem (10 mcg), Ertapenem (10 mcg), Amoxicilina-ácido clavulânico (20/10 mcg), Ampicilina (10 UI), Ampicilina-sulbactam (10/10 mcg), Piperacilina-tazobactam (100 mcg), Ceftazidima (30 mcg), Cefepime (30 mcg), Ceftriaxona (30 mcg), Cefalotina (30 mcg), Aztreonam (30 mcg), Amicacina (30 mcg), Gentamicina (10 mcg), Sulfazotrim (1,25/23,75 mcg), Ciprofloxacino (5 mcg), Clindamicina (2 mcg), Eritromicina (15 mcg), Linezolida (30 mcg), Levofloxacino (5 mcg), Oxacilina (1 mcg), Penicilina (10 UI), Teicoplanina (30 mcg), Vancomicina (30 mcg), Ticarcilina/Ácido Clavulânico (75/10 mcg), Polimixina B (300 UI) (DME – Diagnósticos Microbiológicos Especializados, RIMA – Distribuidora de produtos farmacêuticos, São Paulo).

Após incubação de 18 a 24 horas, a 35°C±1°C, o halo de inibição foi medido em milímetros e interpretado como sensível, intermediário ou resistente (os dados intermediários foram considerados como resistentes). Para a determinação da susceptibilidade bacteriana, levou-se em consideração o diâmetro do halo produzido

pela bactéria na placa de disco-difusão, segundo os padrões do *Clinical and Laboratory Standards Institute* – CLSI (CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016).

Também foi utilizado para alguns antimicrobianos o E-test, que consiste num gradiente de concentração de antibióticos pré-definido colocado numa fita plástica, que é utilizada para determinar a Concentração inibitória Mínima (MIC) de antibiótico para confirmação da resistência. Os utilizados no laboratório foram os de vancomicina, tigeciclina e carbapenêmicos (ertapenem, meropenem e imipenem).

Como controle foram utilizadas as bactérias de referência *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 e ATCC 35218, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

4.6 Resistências fenotípicas

A detecção das resistências fenotípicas é realizada no momento do antibiograma. Nas placas de ágar Mueller-Hinton, são dispostos os discos de antibióticos utilizados para tal, de acordo com o preconizado pelo CLSI.

4.6.1 Detecção fenotípica de ESBL

Como teste de *screening* foi utilizado o tamanho de diâmetro do halo de sensibilidade para uma ou mais das seguintes drogas: cefepime (≤ 18 mm), ceftriaxona (≤ 25 mm), cefotaxima (≤ 27 mm) e ceftazidima (≤ 22 mm) (CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016). Amostras cujo diâmetro de sensibilidade foi menor ou igual ao estabelecido foram consideradas como possíveis produtoras de ESBL. Para controle de qualidade dos diâmetros dos halos para as drogas acima foi utilizada a linhagem de *Klebsiella pneumoniae* ATCC[®] 700603 (CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016).

A identificação de amostras produtoras de ESBL foi realizada mediante técnica de disco aproximação ou sinergia de duplo disco, descrita por Jarlier e colaboradores (1988). Utilizando-se a técnica de difusão de Kirby-Bauer, em uma placa de ágar Mueller Hinton inoculada com uma suspensão bacteriana, ajustada com o padrão 0,5 da escala de MacFarland, foram colocados discos de aztreonam

30mcg e cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima 30mcg, ceftazidima 30mcg, ceftriaxona 30mcg) dispostos a uma distância de 25 mm dos discos de amoxicilina/ácido clavulânico 30mcg. Foi considerada sinergia positiva (linhagem produtora de ESBL), quando observou-se uma ampliação do halo de inibição em alguma das cefalosporinas ou do aztreonam ou o aparecimento de uma terceira zona irregular de inibição (conhecida como *ghost zone* ou zona fantasma) entre o disco composto e o disco de uma das drogas beta-lactâmicas (Figura 01). Este método é utilizado em nossa rotina laboratorial pelo baixo custo, fácil acesso à metodologia e pelo tempo de obtenção dos resultados.

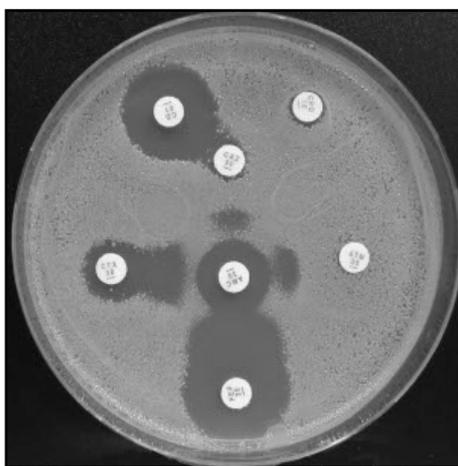


Figura 01 Detecção fenotípica de ESBL.
Fonte: Do autor.

4.6.2 Detecção fenotípica de AmpC

A triagem foi realizada por meio da diminuição da sensibilidade à cefoxitina e o teste fenotípico de inibição da beta-lactamase AmpC, no qual o disco de cefoxitina disposto no antibiograma entre os discos de ceftazidima e ceftriaxona induz o achatamento do halo desses antibióticos (Figura 02).

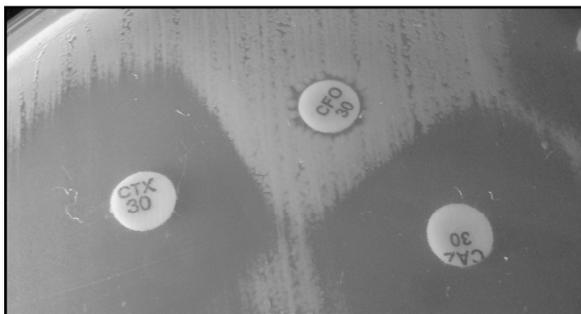


Figura 02 Detecção fenotípica de inibição da beta-lactamase AmpC
Fonte: Do autor.

4.6.3 Detecção fenotípica de MRSA

Os estafilococos sensíveis à penicilina também são susceptíveis a outros agentes beta-lactâmicos com eficácia clínica estabelecida para estafilococos. Os estafilococos resistentes à penicilina são resistentes às penicilinas instáveis à penicilinase. Os estafilococos resistentes à oxacilina são resistentes a todos beta-lactâmicos atualmente disponíveis, com exceção das novas cefalosporinas com atividade anti-MRSA. Assim, susceptibilidade a beta-lactâmicos pode ser deduzida a partir de testes apenas com penicilina e cefoxitina ou oxacilina. A cefoxitina foi utilizada como um marcador (Figura 03) (CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016).



Figura 03 Detecção fenotípica de MRSA.
Fonte: Do autor.

4.6.4 Detecção fenotípica de MLSB

Falhas terapêuticas que ocorrem em tratamentos com clindamicina podem ser devido aos múltiplos mecanismos que conferem resistência aos antimicrobianos macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina. A detecção fenotípica de MLSB (D – teste) foi realizada para detectar a presença de resistência induzível à clindamicina em isolados clínicos, usando o disco de eritromicina e clindamicina, segundo preconizado pelo CLSI. No ágar Mueller-Hinton preparado com uma suspensão do microrganismo a ser testado na escala 0,5 MacFarland, colocou-se o disco de eritromicina com uma distância de 20 mm de distância (centro a centro) do disco de clindamicina. O teste é positivo quando forma um achatamento no halo da clindamicina (Figura 04) (CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016).

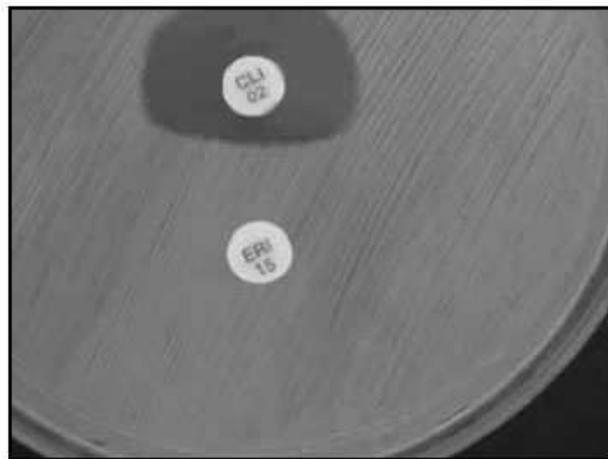


Figura 04 Detecção fenotípica de MLSB.
Fonte: Do autor.

4.6.5 Detecção de resistência aos Carbapenêmicos

Para a detecção de resistência aos carbapenêmicos foi utilizado o método de disco-difusão com os discos de ertapenem, meropenem e imipenem. Quando estes deram resistentes, de acordo com o CLSI, o resultado foi confirmado com a utilização das fitas com concentrações graduadas, o E-test (CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016).

4.6.6 Detecção fenotípica de VRE

A resistência à vancomicina foi detectada pelo método de disco-difusão, e nos casos resistentes, esta foi confirmada com as fitas de E-test (CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016).

4.7 Características sócio-epidemiológicas dos pacientes

Após realização dos exames, os resultados foram liberados no sistema do hospital (SIGH/Infolab). Para execução do trabalho, os dados como idade, sexo, procedência, o resultado da cultura e antibiograma e a evolução do paciente foram obtidos no respectivo sistema, revisando os prontuários eletrônicos, mantendo o sigilo da identidade do paciente. Os dados foram tabulados em planilhas do Excel.

5 RESULTADOS

No período estudado, de Janeiro de 2014 à Dezembro de 2016, foram analisadas todas as requisições de culturas de amostras do Trato Respiratório Inferior (TRI) recebidas no laboratório de Análises Clínicas de uma unidade hospitalar localizada em Juiz de Fora – Minas Gerais. Neste período foram recebidas no laboratório 19.915 requisições de culturas de diversos espécimes clínicos, e destas, 680 eram solicitando cultura de amostras do TRI (aspirado traqueal e lavado broncoalveolar), sendo 497 com resultado positivo, 72 com resultado negativo para crescimento bacteriano e 111 classificadas como Q0, ou seja, que não eram amostras representativas do trato respiratório inferior.

Das requisições com resultado positivo (n=497), foram selecionadas para o estudo em questão, as que tiveram crescimento bacteriano. Dessa forma, a amostragem desse estudo contou com 431 amostras, provenientes de 229 pacientes, que apresentaram resultados positivos com isolamento e identificação bacteriana. As demais amostras (n=66) apresentaram crescimento de outros microrganismos, tais como fungos e leveduras.

Dentro desse universo amostral (n= 431), alguns pacientes tiveram mais de uma amostra coletada ao longo do estudo, e com isso, para os dados sócio-demográficos, de idade e sexo, as repetições de pacientes foram excluídas dentro do mesmo ano, e estes dados estão reportados por ano de estudo (Tabela 01).

Tabela 01 Dados epidemiológicos por ano de estudo.

		Parâmetros Epidemiológicos		
		2014 (n= 85)	2015 (n= 80)	2016 (n=80)
Idade	Média	58,3	54,5	47,3
	Mínimo - Máximo	20 dias – 95 anos	6 meses – 95 anos	15 dias – 93 anos
Sexo	Feminino	30	24	25
	Masculino	55	56	55

Ainda com relação aos dados epidemiológicos, quanto à evolução dos pacientes, foi considerado o desfecho final de cada paciente no período estudado, visto que alguns tiveram altas e readmissões ao longo desses anos. Assim, foram 69,0% de óbito intra-hospitalar (158/229), 20,9% de alta (48/229), 8,7% (20/229) transferidos para outro hospital, 0,4% (01/229) sem dados sobre sua evolução, 0,4% (01/229) evadiu e 0,4% (01/229) que ainda se encontra internado no HRJP (Figura 05).

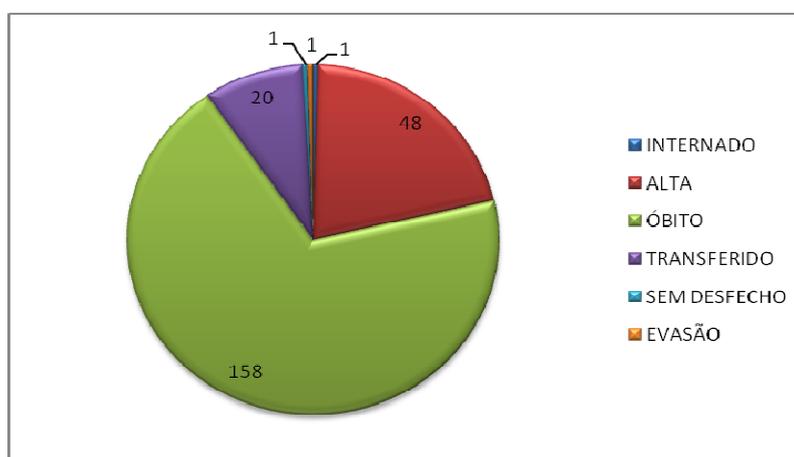


Figura 05. Evolução dos pacientes no período de 2014 a 2016.

Com relação ao espécime clínico, 92,6% (399/431) são provenientes de aspirado traqueal e 7,4% (32/431) de lavado broncoalveolar.

Quanto aos procedimentos invasivos, nas 431 amostras do TRI, 100% dos pacientes estavam sob uso de suporte ventilatório, seja por métodos invasivos

ou não-invasivos. Em 98,6% (425/431) os pacientes estavam com VM por métodos invasivos, como traqueostomia e em 1,4% (06/431) com VM por métodos não invasivos, como a máscara de oxigênio.

Quanto à antibioticoterapia, 97,0% dos pacientes (418/431) estavam em uso de antibióticos durante a coleta da amostra, e os 3,0% (13/431) restante não estava em uso ou não foi relatado este fato no prontuário eletrônico.

Em relação às qualificações das amostras pelo método de Gram, 45,5% (196/431) foram classificadas como Q1, 32,9% (142/431) como Q2 e 21,6% (93/431) como Q3. As amostras com qualificação Q0 foram excluídas (Figura 06). Por ano de estudo, temos, em 2014, 90 amostras qualificadas como Q1, 38 como Q2 e 25 como Q3. Em 2015, 58 como Q1, 51 como Q2 e 37 como Q3 e em 2016, 48 como Q1, 53 como Q2 e 31 como Q3 (Figura 07).

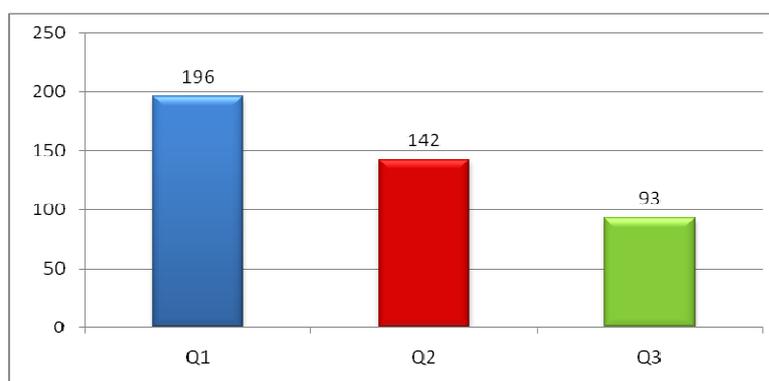


Figura 06 Qualificação das amostras totais pelo método de Gram no período de 2014 a 2016.

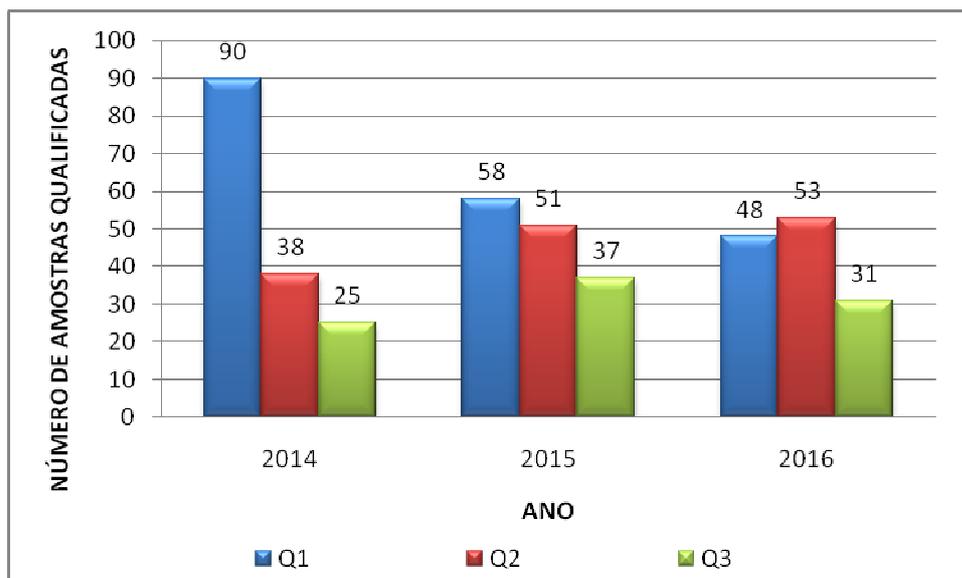


Figura 07 Qualificação das amostras pelo método de Gram no período de 2014 a 2016.

Dentre as 431 amostras, 209 foram classificadas como monomicrobianas, com o isolamento e identificação de apenas um microrganismo (n=209) e 222 como polimicrobianas, com resultado para dois ou mais microrganismos (n=523) (Figura 08).

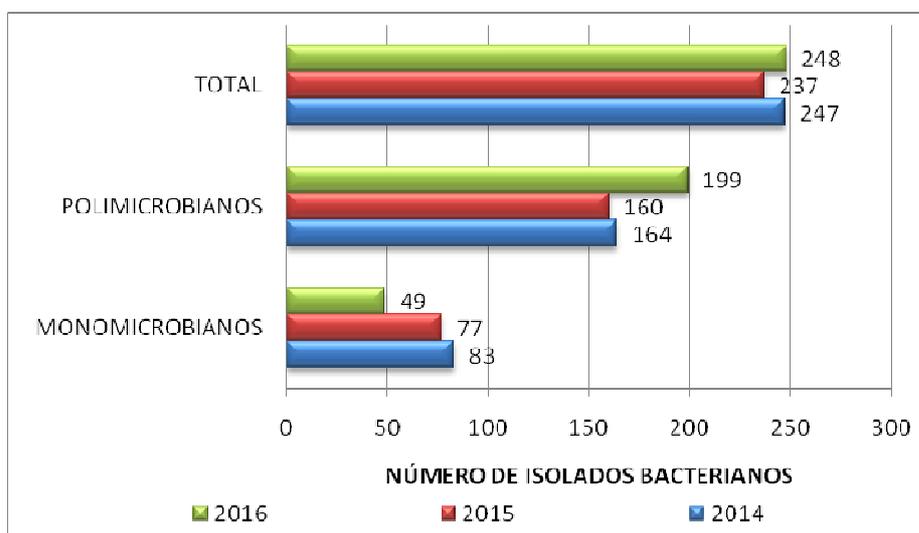


Figura 08 Número de isolados bacterianos provenientes de amostras do TRI no período de 2014 a 2016.

Assim, no total das culturas monomicrobianas e polimicrobianas, foram isolados 732 microrganismos. Desse total, *Pseudomonas aeruginosa* foi o microrganismo mais isolado, com 25,9% (190/732), seguido do *Acinetobacter baumannii* com 25,7% (188/732), *Klebsiella pneumoniae* com 12,4% (91/732), *Staphylococcus aureus* com 9,2% (67/732), *S. maltophilia* com 5,9% (43/732) e outros com 20,9% (153/732), conforme figuras 09, 10 e 11.

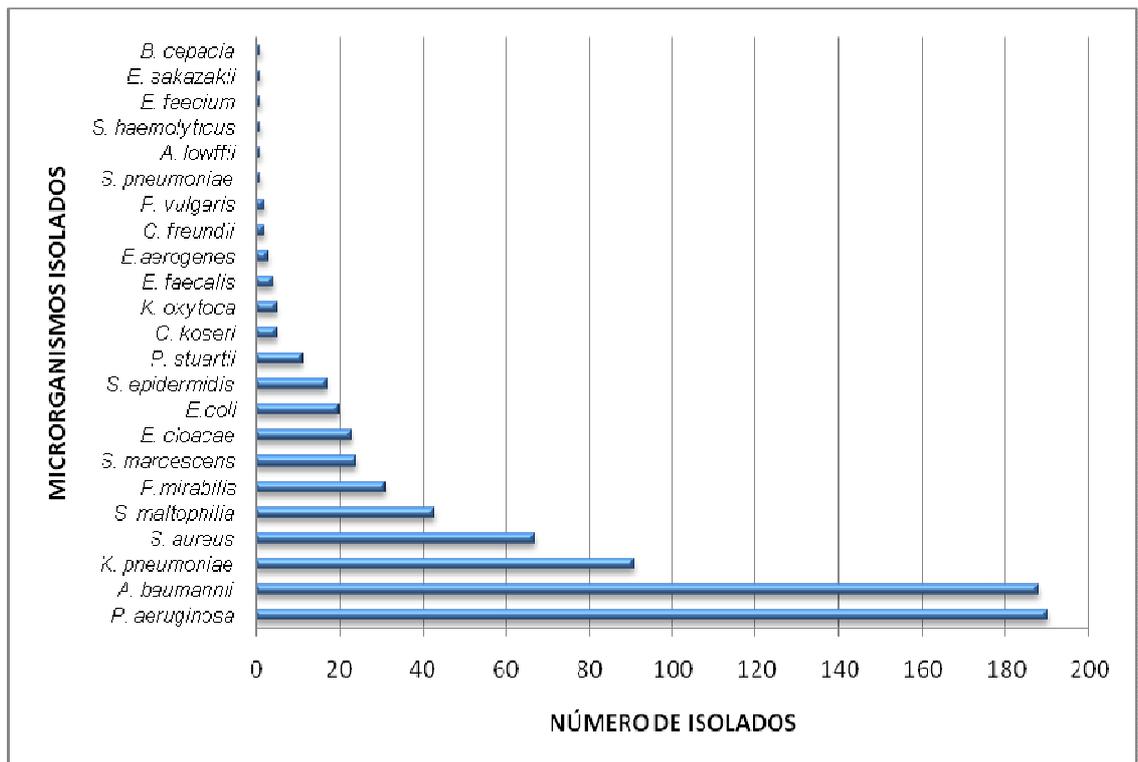


Figura 09 Total de isolados bacterianos provenientes das amostras de infecção do TRI dos pacientes hospitalizados.

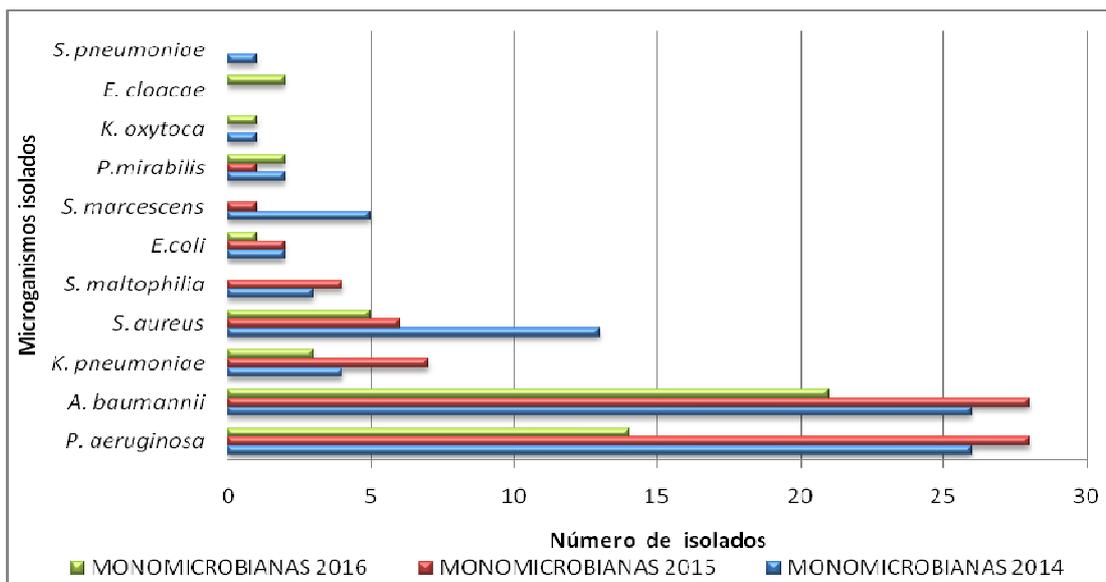


Figura 10 Total de isolados bacterianos provenientes das culturas monomicrobianas de infecção do TRI dos pacientes hospitalizados.

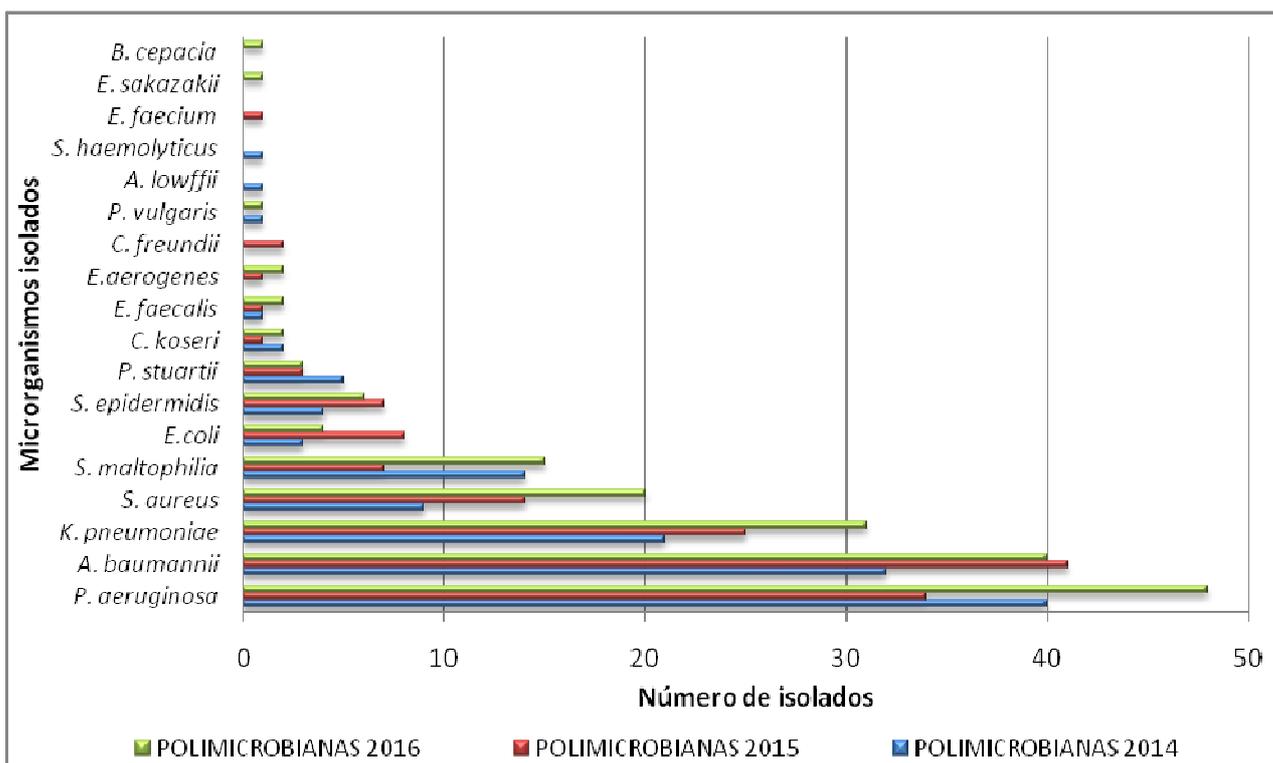


Figura 11 Total de isolados bacterianos provenientes das culturas polimicrobianas de infecção do TRI dos pacientes hospitalizados.

Do total de amostras, 45,2% (195/431) são da UTI Adulto (UTIA), 13,9% (60/431) da UTI Pediátrica (UTIPED), 1,6% (07/431) da UTI Neonatal (UTINEO), 9,3% (40/431) da Unidade Intermediária (UI), 7,9% (34/431) da Ala Feminina (AF),

12,1% (52/431) da Ala Masculina (AM), 4,6% (20/431) da Tisiologia (TISIO) e 5,3% (23/431) da Pediatria (PED). A figura 12 mostra estes dados por ano de estudo.

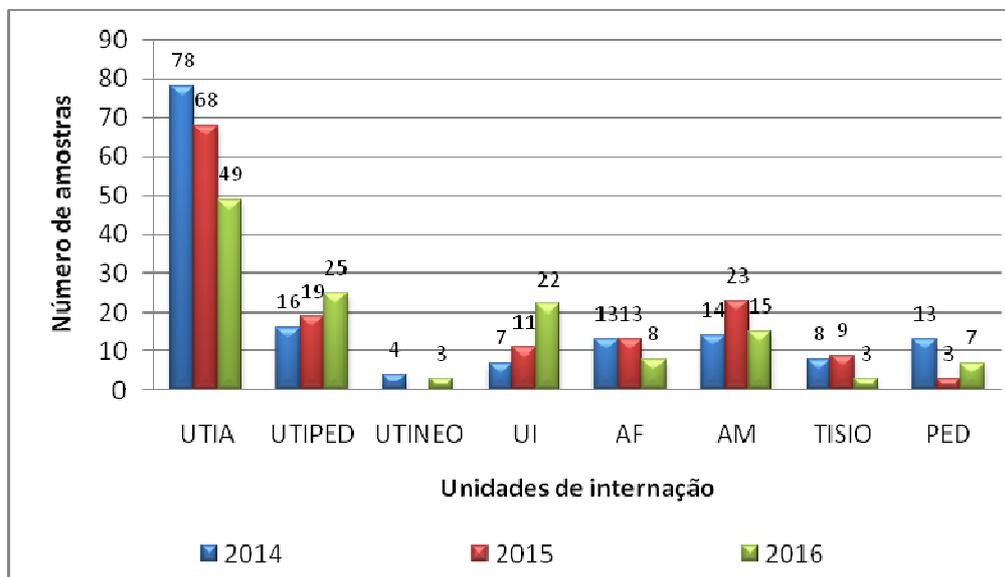


Figura 12 Distribuição por unidades de internação, das amostras do TRI de pacientes hospitalizados no período estudado.

Dentre as culturas monomicrobianas (n=209), 87 (41,6%) são da UTI Adulto, 25 (11,9%) da UTI Pediátrica, 24 (11,5%) da Ala Masculina, 20 (9,6%) da UI, 19 (9,1%) da Ala Feminina, 15 (7,1%) da Pediatria, 13 (6,3%) da Tisiologia e 06 (2,9%) da UTI Neonatal (Tabela 02). Desses isolados, 35,9% (75/209) *A. baumannii*, 32,5% (68/209) *P. aeruginosa*, 11,5% (24/209) *S. aureus*, 6,7% (14/209) *K. pneumoniae*, 3,3% (07/209) *S. maltophilia*, 2,9% (06/209) *S. marcescens*, 2,4% (05/209) *P. mirabilis*, 2,4% (05/209) *E. coli*, 0,9% (02/209) *E. cloacae*, 0,9% (02/209) *K. oxytoca* e 0,6% (01/209) *S. pneumoniae*.

Tabela 02 Percentual de microrganismos isolados em infecções monomicrobianas em amostras do TRI dos pacientes em estudo.

Microrganismos isolados (n=209)	UTIA	UTI PED	AM	UI	AF	PED	TISIO	UTI NEO
	41,6% (87/209)	11,9% (25/209)	11,5% (24/209)	9,6% (20/209)	9,1% (19/209)	7,1% (15/209)	6,3% (13/209)	2,9% (06/209)
<i>A. baumannii</i>	50,7% (44/87)	8,0% (02/25)	50,0% (12/24)	35,0% (07/20)	36,8% (07/19)	—	23,1% (03/13)	—
<i>P. aeruginosa</i>	18,4% (16/87)	56,0% (14/25)	20,8% (05/24)	15,0% (03/20)	42,1% (08/19)	100% (15/15)	46,1% (06/13)	16,7% (01/06)
<i>S. aureus</i>	12,6% (11/87)	16,0% (04/25)	25,0% (06/24)	10,0% (02/20)	—	—	—	16,7% (01/06)
<i>K. pneumoniae</i>	5,7% (05/87)	—	4,2% (01/24)	20,0% (04/20)	10,5% (02/19)	—	15,4% (02/13)	—
<i>S. maltophilia</i>	2,3% (02/87)	4,0% (01/25)	—	5,0% (01/20)	—	—	—	50,0% (03/06)
<i>S. marcescens</i>	2,3% (02/87)	8,0% (02/25)	—	10,0% (02/20)	—	—	—	—
<i>P. mirabilis</i>	5,7% (05/87)	—	—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	2,3% (02/87)	—	—	5,0% (01/20)	5,3% (01/19)	—	7,7% (01/13)	—
<i>E. cloacae</i>	—	8,0% (02/25)	—	—	—	—	—	—
<i>K. oxytoca</i>	—	—	—	—	5,3% (01/19)	—	—	16,7% (01/06)
<i>S. pneumoniae</i>	—	—	—	—	—	—	7,7% (01/13)	—

Dentre as 222 amostras cujas culturas foram polimicrobianas, 108 (48,6%) são da UTI Adulto, 35 (15,8%) da UTI Pediátrica, 28 (12,6%) da Ala Masculina, 20 (9,0%) da UI, 15 (6,7%) da Ala Feminina, 08 (3,6%) da Pediatria, 07 (3,2%) da Tisiologia e 01 (0,4%) da UTI Neonatal. Dessas amostras foram isolados 523 microrganismos no total, sendo 23,3% (122/523) *P. aeruginosa*, 21,6% (113/523) *A. baumannii*, 14,7% (77/523) *K. pneumoniae*, 8,2% (43/523) *S. aureus*, 6,9% (36/523) *S. maltophilia*, 4,8% (25/523) *P. mirabilis*, 4,0% (21/523) *E. cloacae*, 3,4% (18/523) *S. marcescens*, 3,2% (17/523) *S. epidermidis*, 2,9% (15/523) *E. coli*, 2,1% (11/523) *P. stuartii*, 0,9% (05/523) *C. koseri*, 0,8% (04/523) *E. faecalis*, 0,6% (03/523) *E. aerogenes*, 0,6% (03/523) *K. oxytoca*, 0,6% (03/523) *P. vulgaris*, 0,4% (02/523) *C. freundii*, 0,2% (01/523) *A. lowffii*, 0,2% (01/523) *S. haemolyticus*, 0,2% (01/523) *E. faecium*, 0,2% (01/523) *E. sakazakii*, 0,2% (01/523) *B. cepacia*. A divisão dos microrganismos encontrados por unidades de internação está detalhada na tabela 03.

Tabela 03 Percentual de microrganismos isolados em infecções polimicrobianas em amostras do TRI dos pacientes em estudo.

Microrganismos isolados (n=523)	UTIA 48,6% (254/523)	UTI PED 15,7% (82/523)	AM 13,0% (68/523)	UI 9,4% (49/523)	AF 6,5% (34/523)	PED 3,4% (18/523)	TISIO 3,0% (16/523)	UTI NEO 0,4% (02/523)
<i>P. aeruginosa</i>	20,1% (51/254)	25,7% (21/82)	27,9% (19/68)	22,4% (11/49)	26,5% (09/34)	38,9% (07/18)	25,0% (04/16)	_____
<i>A. baumannii</i>	24,8% (63/254)	14,7% (12/82)	17,7% (12/68)	18,4% (09/49)	32,5% (11/34)	11,1% (02/18)	25,0% (04/16)	_____
<i>K. pneumoniae</i>	12,6% (32/254)	18,3% (15/82)	20,6% (14/68)	18,4% (09/49)	5,9% (02/34)	16,7% (03/18)	12,5% (02/16)	_____
<i>S. aureus</i>	7,9% (20/254)	14,7% (12/82)	5,9% (04/68)	6,1% (03/49)	5,9% (02/34)	5,6% (01/18)	6,3% (01/16)	_____
<i>S. maltophilia</i>	6,3% (16/254)	8,5% (07/82)	4,4% (03/68)	18,4% (09/49)	_____	_____	_____	50,0% (01/02)
<i>P. mirabilis</i>	7,5% (19/254)	1,2% (01/82)	2,9% (02/68)	_____	5,9% (02/34)	5,6% (01/18)	_____	_____
<i>E. cloacae</i>	3,9% (10/254)	8,5% (07/82)	_____	4,1% (02/49)	2,9% (01/34)	_____	6,3% (01/16)	_____
<i>S. marcescens</i>	5,1% (13/254)	1,2% (01/82)	_____	6,1% (03/49)	2,9% (01/34)	_____	_____	_____
<i>S. epidermidis</i>	3,1% (08/254)	2,4% (02/82)	_____	4,1% (02/49)	2,9% (01/34)	11,1% (02/18)	12,5% (02/16)	_____
<i>E. coli</i>	2,7% (07/254)	2,4% (02/82)	4,4% (03/68)	2,0% (01/49)	2,9% (01/34)	5,6% (01/18)	_____	_____
<i>P. stuartii</i>	1,2% (03/254)	_____	8,8% (06/68)	_____	5,9% (02/34)	_____	_____	_____
<i>C. koseri</i>	0,4% (01/254)	_____	2,9% (02/68)	_____	_____	_____	12,5% (02/16)	_____
<i>E. faecalis</i>	0,8% (02/254)	_____	1,5% (01/68)	_____	_____	5,6% (01/18)	_____	_____
<i>E. aerogenes</i>	0,4% (01/254)	1,2% (01/82)	_____	_____	2,9% (01/34)	_____	_____	_____
<i>K. oxytoca</i>	0,8% (02/254)	_____	1,5% (01/68)	_____	_____	_____	_____	_____
<i>P. vulgaris</i>	0,8% (02/254)	_____	1,5% (01/68)	_____	_____	_____	_____	_____
<i>C. freundii</i>	0,4% (01/254)	1,2% (01/82)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<i>A. lowffii</i>	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	50,0% (01/02)
<i>S. haemolyticus</i>	0,4% (01/254)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<i>E. faecium</i>	_____	_____	_____	_____	2,9% (01/34)	_____	_____	_____
<i>E. sakazakii</i>	0,4% (01/254)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<i>B. cepacia</i>	0,4% (01/254)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

De acordo com o perfil de resistência, dos 732 patógenos isolados nos três anos estudados, 171 (23,4%) apresentaram fenótipos de resistência detectados através de marcadores preconizados pelo CLSI. Dentre eles, ESBL foi encontrado em 109 (63,7%); MRSA em 35 (20,5%), AmpC em 22 (12,9%), MLSB em 4 (2,3%) e VRE em 1 (0,6%) (Figura 13).

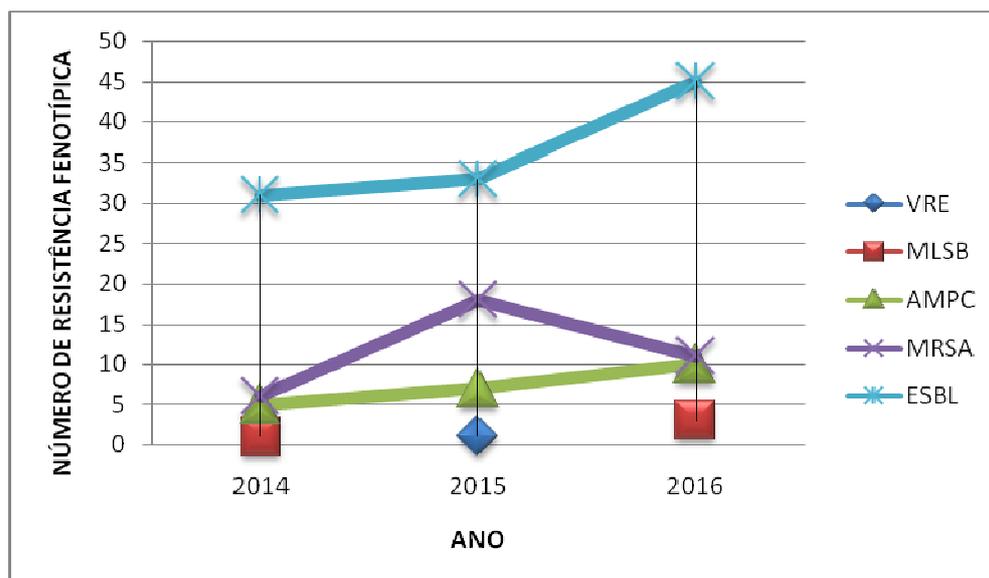


Figura 13 Fenótipos de resistência nos isolados bacterianos de amostras do TRI dos pacientes em estudo.

A maioria das ESBL foi detectada em *K. pneumoniae*, 54 (49,5%), seguida de *P. mirabilis*, 18 (16,5%), *E. coli*, 11 (10,1%), *E. cloacae*, 09 (8,3%), *P. stuartii*, 07 (6,5%), *S. marcescens*, 04 (3,7%), *E. aerogenes*, 02 (1,8%), *K. oxytoca*, 02 (1,8%), *P. vulgaris*, 01 (0,9%), e *C. koseri*, 01 (0,9%). A AmpC foi detectada em sua maioria no *E. cloacae*, 12 (54,6%), seguida de *S. marcescens*, 06 (27,4%), *C. freundii*, 02 (9,0%), *E. aerogenes*, 01 (4,5%) e *E. sakazakii*, 01 (4,5%). Do total das resistências fenotípicas, 81,8% (140/171) provêm dos isolados de infecções polimicrobianas (Figura 14).

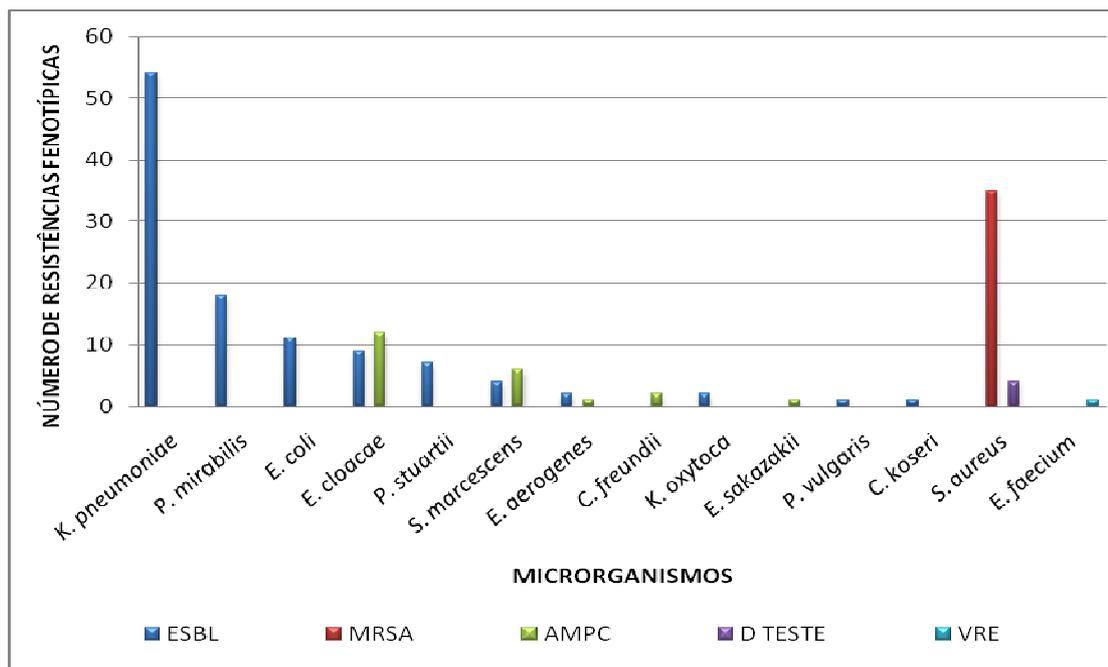


Figura 14 Distribuição dos fenótipos de resistência entre os isolados bacterianos de amostras do TRI dos pacientes em estudo.

Dentre as ESBL positivas, 45,9% (50/109) são da UTI Adulto, 16,5% (18/109) da Ala Masculina, 15,6% (17/109) da UI e 11,9% (13/109) da UTI Pediátrica, 5,5% (06/109) da Ala Feminina, 1,8% (02/109) da Pediatria, 1,8% (02/109) da TISIO e 0,9% (01/109) da UTI Neonatal. MRSA foram isolados em 57,1% (20/35) da UTI Adulto, 17,1% da UTI Pediátrica (06/35), 11,4% da Ala Masculina (04/35), 8,6% da UI (03/35), 2,9% da Ala Feminina (01/35) e 2,9% da Tisiologia (01/35). As AmpC foram isoladas em 45,5% (10/22) da UTI Adulto, 22,7% (05/22) da UI, 18,2% (04/22) da UTI Pediátrica, 9,1% (02/22) da Ala Feminina e 4,5% (01/22) da Tisiologia. E o VRE foi isolado da Ala Feminina 100,0% (01/01) (Tabela 04).

Tabela 04 Distribuição dos fenótipos de resistência das amostras do TRI entre as unidades de internação dos pacientes em estudo.

Resistências Fenotípicas (n=171)	ESBL 63,7% (109/171)	MRSA 20,5% (35/171)	AMPC 12,9% (22/171)	MLSB 2,3% (04/171)	VRE 0,6% (01/171)
UTIA	45,9% (50/109)	57,1% (20/35)	45,5% (10/22)	25,0% (01/04)	_____
UTI PED	11,9% (13/109)	17,1% (06/35)	18,2% (04/22)	50,0% (02/04)	_____
UTINEO	0,9% (01/109)	_____	_____	_____	_____
UI	15,6% (17/109)	8,6% (03/35)	22,7% (05/22)	_____	_____
TISIO	1,8% (02/109)	2,9% (01/35)	4,5% (01/22)	_____	_____
AM	16,5% (18/109)	11,4% (04/35)	_____	_____	_____
AF	5,5% (06/109)	2,9% (01/35)	9,1% (02/22)	_____	100,0% (01/01)
PED	1,8% (02/109)	_____	_____	25,0% (01/04)	_____

O perfil de susceptibilidade às drogas dos patógenos isolados de culturas monomicrobianas e polimicrobianas está discriminado nas tabelas abaixo (Tabelas 05 e 06).

Nas tabelas 07 e 08 estão listados os diversos fenótipos de resistência isolados, separados por unidades de internação, por microrganismo e por infecções monomicrobianas e polimicrobianas.

Tabela 05 Perfil de susceptibilidade às drogas dos microrganismos isolados de culturas monomicrobianas das amostras do TRI.

ATBs	A. <i>baumannii</i> (n=75)		P. <i>aeruginosa</i> (n=68)		S. <i>aureus</i> (n=24)		K. <i>pneumoniae</i> (n=14)		S. <i>maltophilia</i> (n=07)		S. <i>marcescens</i> (n= 06)		P. <i>mirabilis</i> (n=05)		E. <i>coli</i> (n=05)		E. <i>cloacae</i> (n=02)		K. <i>oxytoca</i> (n=02)		S. <i>pneumoniae</i> (n=01)	
	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)
IMP	98,7	1,3	72,1	27,9	-	-	21,4	78,6	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-
MPM	97,3	2,7	67,6	32,4	-	-	21,4	78,6	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-
ERT	-	-	-	-	-	-	28,6	71,4	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-
AMC	-	-	-	-	-	-	64,3	35,7	-	-	100,0	0,0	80,0	20,0	60,0	40,0	100,0	0,0	50,0	50,0	-	-
AMP	-	-	-	-	-	-	100,0	0,0	-	-	100,0	0,0	80,0	20,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	-	-
APS	97,3	2,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PIT	100,0	0,0	57,3	42,7	-	-	71,4	28,6	-	-	33,3	66,7	0,0	100,0	0,0	100,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-
CAZ	100,0	0,0	55,9	44,1	-	-	64,3	35,7	-	-	33,3	66,7	80,0	20,0	60,0	40,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-
CPM	100,0	0,0	54,4	45,6	-	-	64,3	35,7	-	-	16,7	83,3	80,0	20,0	60,0	40,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-
CRO	96,0	4,0	-	-	-	-	64,3	35,7	-	-	66,7	33,3	80,0	20,0	60,0	40,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-
CFL	-	-	-	-	-	-	71,4	28,6	-	-	100,0	0,0	60,0	40,0	60,0	40,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-
ATM	-	-	72,0	28,0	-	-	64,3	35,7	-	-	50,0	50,0	80,0	20,0	60,0	40,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-
AMI	97,3	2,7	45,6	54,4	-	-	21,4	78,6	-	-	50,0	50,0	20,0	80,0	0,0	100,0	0,0	100,0	50,0	50,0	-	-
GEN	94,7	5,3	48,5	51,5	0,0	100,0	42,9	57,1	-	-	50,0	50,0	20,0	80,0	60,0	40,0	0,0	100,0	50,0	50,0	0,0	100,0

SUT	98,7	1,3	100,0	0,0	4,2	95,8	64,3	35,7	0,0	100,0	33,3	66,7	80,0	20,0	60,0	40,0	0,0	100,0	50,0	50,0	100,0	0,0
LEV	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	0,0
CIP	100,0	0,0	47,0	53,0	58,3	41,7	64,3	35,7	-	-	66,7	33,3	80,0	20,0	80,0	20,0	0,0	100,0	50,0	50,0	0,0	100,0
CLI	-	-	-	-	75,0	25,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0
ERI	-	-	-	-	87,5	12,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0
LNZ	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0
OXA	-	-	-	-	41,7	58,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0
PEN	-	-	-	-	95,8	4,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0
TEI	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0
VAN	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0
TAC	100,0	0,0	72,0	28,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
POLB	0,0	100	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Imipenem – IMP / Meropenem – MPM / Ertapenem – ERT / Amoxicilina-ácido clavulânico – AMC / Ampicilina – AMP / Ampicilina-Sulbactam – APS / Piperacilina-tazobactam – PIT / Ceftazidima – CAZ / Cefepime – CPM / Ceftriaxona – CRO / Cefalotina – CFL / Aztreonam – ATM / Amicacina – AMI / Gentamicina – GEN / Sulfazotrim – SUT / Levofloxacino – LEV / Ciprofloxacino – CIP / Clindamicina – CLI / Eritromicina – ERI / Linezolidina – LNZ / Oxacilina – OXA / Penicilina – PEN / Teicoplanina – TEI / Vancomicina – VAN / Ticarcilina-ácido clavulânico – TAC / Polimixina B – POL B

Tabela 06 Perfil de susceptibilidade às drogas dos microrganismos isolados de culturas polimicrobianas das amostras do TRI.

ATBs	<i>P. aeruginosa</i> (n=122)		<i>A. baumannii</i> (n=113)		<i>K. pneumoniae</i> (n=77)		<i>S. aureus</i> (n=43)		<i>S. maltophilia</i> (n=36)		<i>P. mirabilis</i> (n=26)		<i>E. cloacae</i> (n= 21)		<i>S. marcescens</i> (n= 18)		<i>S. epidermidis</i> (n=17)		<i>E. coli</i> (n=15)		<i>P. stuartii</i> (n=11)	
	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)
IMP	58,2	41,8	95,6	4,4	26,3	73,7	-	-	-	-	0,0	100,0	4,8	95,2	5,6	94,4	-	-	20,0	80,0	0,0	100,0
MPM	53,3	46,7	96,5	3,5	26,3	73,7	-	-	-	-	0,0	100,0	9,5	90,5	0,0	100,0	-	-	20,0	80,0	0,0	100,0
ERT	-	-	-	-	25,0	75,0	-	-	-	-	0,0	100,0	9,5	90,5	5,6	94,4	-	-	20,0	80,0	0,0	100,0
AMC	-	-	-	-	67,1	32,9	-	-	-	-	57,7	42,3	90,5	9,5	83,3	16,7	-	-	53,3	46,7	72,7	27,3
AMP	-	-	-	-	100,0	0,0	-	-	-	-	73,1	26,9	95,2	4,8	100,0	0,0	-	-	93,3	6,7	90,9	9,1
APS	-	-	92,9	7,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PIT	49,2	50,8	96,5	3,5	50,0	50,0	-	-	-	-	3,8	96,2	38,1	61,9	22,2	77,8	-	-	20,0	80,0	0,0	100,0
CAZ	46,7	53,3	95,6	4,4	63,1	36,9	-	-	-	-	57,7	42,3	38,1	61,9	16,7	83,3	-	-	53,3	46,7	63,6	36,4
CPM	42,6	57,4	96,5	3,5	63,1	36,9	-	-	-	-	57,7	42,3	38,1	61,9	16,7	83,3	-	-	53,3	46,7	63,6	36,4
CRO	-	-	96,5	3,5	63,1	36,9	-	-	-	-	65,4	34,6	38,1	61,9	55,5	44,5	-	-	60,0	40,0	90,9	9,1
CFL	-	-	-	-	57,9	42,1	-	-	-	-	50,0	50,0	71,4	28,6	94,4	5,6	-	-	66,7	33,3	90,9	9,1
ATM	62,3	37,7	-	-	63,1	36,9	-	-	-	-	57,7	42,3	38,1	61,9	16,7	83,3	-	-	53,3	46,7	63,6	36,4
AMI	40,9	59,1	92,9	7,1	23,7	76,3	-	-	-	-	3,8	96,2	14,3	85,7	33,3	66,7	-	-	6,7	93,3	0,0	100,0
GEN	47,5	52,5	92,9	7,1	27,6	72,4	20,9	79,1	-	-	3,8	96,2	42,9	57,1	50,0	50,0	88,2	11,8	53,3	46,7	90,9	9,1
SUT	100,0	0,0	93,8	6,2	67,1	32,9	4,7	95,3	0,0	100,0	65,4	34,6	33,3	66,7	38,9	61,1	76,5	23,5	66,7	33,3	81,8	18,2
LEV	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CIP	49,2	50,8	97,3	2,7	55,3	44,7	62,8	37,2	-	-	65,4	34,6	33,3	66,7	72,2	27,8	88,2	11,8	80,0	20,0	90,9	9,1
CLI	-	-	-	-	-	-	81,4	18,6	-	-	-	-	-	-	-	-	82,4	17,6	-	-	-	-
ERI	-	-	-	-	-	-	83,7	16,3	-	-	-	-	-	-	-	-	64,7	35,3	-	-	-	-
LNZ	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-
OXA	-	-	-	-	-	-	55,8	44,2	-	-	-	-	-	-	-	-	52,9	47,1	-	-	-	-
PEN	-	-	-	-	-	-	90,7	9,3	-	-	-	-	-	-	-	-	76,5	23,5	-	-	-	-
TEI	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-
VAN	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-
TAC	61,5	38,5	95,6	4,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

POLB	0,0	100,0	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
GEN120	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EST	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Continuação da tabela 06 Perfil de susceptibilidade às drogas dos microrganismos isolados de culturas polimicrobianas das amostras do TRI.

ATBs	<i>C. koseri</i> (n=05)		<i>E. faecalis</i> (n=04)		<i>E. aerogenes</i> (n=03)		<i>K. oxytoca</i> (n=03)		<i>C. freundii</i> (n=02)		<i>P. vulgaris</i> (n=02)		<i>A. lowffii</i> (n= 01)		<i>S. haemolyticus</i> (n= 01)		<i>E. faecium</i> (n=01)		<i>E. sakazakii</i> (n=01)		<i>B. cepacia</i> (n=01)	
	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)
IMP	0,0	100,0	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-
MPM	0,0	100,0	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	-	-	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0
ERT	0,0	100,0	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-
AMC	40,0	60,0	-	-	100,0	0,0	33,3	66,7	100,0	0,0	50,0	50,0	-	-	-	-	-	-	100,0	0,0	-	-
AMP	80,0	20,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	50,0	50,0	100,0	0,0	-	-	-	-			100,0	0,0	-	-
APS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
PIT	20,0	80,0	-	-	33,3	66,7	33,3	66,7	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-
CAZ	20,0	80,0	-	-	66,7	33,3	33,3	66,7	0,0	100,0	50,0	50,0	100,0	0,0	-	-	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0
CPM	20,0	80,0	-	-	66,7	33,3	33,3	66,7	0,0	100,0	50,0	50,0	0,0	100,0	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-
CRO	20,0	80,0	-	-	66,7	33,3	33,3	66,7	0,0	100,0	50,0	50,0	0,0	100,0	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-
CFL	40,0	60,0	-	-	66,7	33,3	33,3	66,7	50,0	50,0	100,0	0,0	-	-	-	-	-	-	100,0	0,0	-	-
ATM	20,0	80,0	-	-	66,7	33,3	33,3	66,7	0,0	100,0	50,0	50,0	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-
AMI	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0	33,3	66,7	50,0	50,0	0,0	100,0	0,0	100,0	-	-	100,0	0,0	0,0	100,0	-	-
GEN	0,0	100,0	-	-	33,3	66,7	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	-	-	0,0	100,0	-	-
SUT	0,0	100,0	-	-	33,3	66,7	33,3	66,7	0,0	100,0	50,0	50,0	0,0	100,0	100,0	0,0	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0
LEV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CIP	0,0	100,0	-	-	33,3	66,7	33,3	66,7	0,0	100,0	50,0	50,0	0,0	100,0	100,0	0,0	-	-	0,0	100,0	-	-
CLI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	0,0	-	-	-	-	-	-
ERI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	0,0	-	-	-	-	-	-
LNZ	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	0,0	100,0	-	-	-	-
OXA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-
PEN	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	0,0	100,0	0,0	-	-	-	-
TEI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-

VAN	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	100,0	0,0	-	-	-	-	
TAC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
POLB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-	-	100,0	0,0	-
GEN120	-	-	25,0	75,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	-	-	-
EST	-	-	50,0	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	0,0	-	-	-	-	-

Imipenem – IMP / Meropenem – MPM / Ertapenem – ERT / Amoxicilina-ácido clavulânico – AMC / Ampicilina – AMP / Ampicilina-Sulbactam – APS / Piperacilina-tazobactam – PIT / Ceftazidima – CAZ / Cefepime – CPM / Ceftriaxona – CRO / Cefalotina – CFL / Aztreonam – ATM / Amicacina – AMI / Gentamicina – GEN / Sulfazotrim – SUT / Levofloxacino – LEV / Ciprofloxacino – CIP / Clindamicina – CLI / Eritromicina – ERI / Linezolida – LNZ / Oxacilina – OXA / Penicilina – PEN / Teicoplanina – TEI / Vancomicina – VAN / Ticarcilina-ácido clavulânico – TAC / Polimixina B – POL B

Tabela 07 Fenótipos de resistência dos isolados microbianos de culturas monomicrobianas nas diversas unidades de internação.

Bactéria	Fenótipo de Resistência	Origem dos Isolados	
		Unidade	Mês
<i>P. aeruginosa</i> (n=55)	AMI, ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=11)	UTI (7)	JAN/14 (1)
			JAN/15 (1)
			FEV/15 (1)
	MAR/15 (1)		
	MAI/16 (1)		
	SET/16 (1)		
	OUT/16 (1)		
	UI (3)	ABR/15 (1)	
		MAI/15 (1) JUN/15 (1)	
	AM (1)	ABR/15 (1)	
	AMI, ATM, CPM, CAZ, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIPED (1)	MAI/15 (1)
	AMI, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	TISIO (1)	FEV/15 (1)
	AMI, ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	TISIO (1)	FEV/16 (1)
	ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	AM (1)	DEZ/14 (1)
	AMI, ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, PIT, SUT, TAC (n=03)	TISIO (2)	AGO/14 (1)
ABR/15 (1)			
AF (1)	JAN/14 (1)		
AMI, APS, CPM, CAZ, CIP, GEN, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	FEV/15 (1)	
AMI, ATM, CPM, CAZ, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	PED (1)	JUL/15 (1)	
ATM, CPM, CAZ, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=02)	AM (1)	JUL/14 (1)	
	AF (1)	DEZ/14 (1)	
AMI, ATM, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIPED (1)	ABR/15 (1)	
AMI, ATM, CAZ, CIP, GEN, PIT, SUT, TAC (n=01)	AM (1)	JAN/16 (1)	

<i>P. aeruginosa</i> (n=55)	APS, CPM, CAZ, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	TISIO (1)	OUT/16 (1)
	AMI, CPM, CAZ, CIP, GEN, PIT, SUT, TAC (n=01)	AF (1)	OUT/14 (1)
	ATM, CAZ, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTINEO (1)	MAI/16 (1)
	ATM, CPM, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=02)	PED (2)	SET/14 (1) OUT/14 (1)
	ATM, CAZ, GEN, IMP, PIT, SUT, TAC (n=01)	AF (1)	AGO/15 (1)
	ATM, CAZ, GEN, IMP, MPM, SUT (n=01)	UTIPED (1)	JUN/14 (1)
	ATM, CIP, IMP, MPM, SUT, TAC (n=01)	PED (1)	JUL/16 (1)
	ATM, CIP, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	MAR/16 (1)
	ATM, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	SET/15 (1)
	ATM, CAZ, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	AGO/15 (1)
	ATM, IMP, MPM, SUT, TAC (n=08)	UTIPED (4)	MAI/14 (1) JUN/14 (2) FEV/15 (1)
		PED (4)	AGO/14 (1) DEZ/14 (2) JAN/15 (1)
	IMP, MPM, SUT, TAC (n=01)	UTIPED (1)	FEV/16 (1)
	ATM, IMP, SUT, TAC (n=02)	PED (2)	NOV/14 (2)
	ATM, IMP, MPM, SUT (n=02)	PED (2)	OUT/16 (2)
	ATM, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	MAR/14 (1)
	GEN, IMP, SUT (n=02)	AF (2)	JUL/15 (2)
	IMP, MPM, SUT (n=03)	UTIPED (2)	SET/14 (1) JUL/15 (1)
	UTIA (1)	NOV/15 (1)	

<i>P. aeruginosa</i> (n=55)	GEN, SUT (n=01)	AF (1)	OUT/14 (1)
<i>A. baumannii</i> (n=75)	AMI, APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=66)	UTIA (38)	JAN/14 (1)
			MAR/14 (2)
			ABR/14 (3)
			MAI/14 (4)
			JUN/14 (2)
			JUL/14 (3)
			SET/14 (1)
			JAN/15 (1)
			FEV/15 (1)
			MAI/15 (1)
			JUN/15 (2)
			JUL/15 (4)
			SET/15 (1)
			OUT/15 (4)
			DEZ/15 (1)
			MAR/16 (1)
			MAI/16 (3)
			AGO/16 (1)
		NOV/16 (2)	
		AM (10)	JAN/14 (1)
			OUT/14 (1)
			NOV/14 (1)
			FEV/15 (2)
			MAR/15 (1)
			ABR/15 (1)
			ABR/16 (1)
		JUL/16 (2)	

	UI (7)	AGO/14 (1)
		MAR/16 (1)
		ABR/16 (1)
		MAI/16 (1)
		JUN/16 (2)
		SET/16 (1)
	AF (6)	JUN/14 (1)
		JAN/15 (1)
		JUN/15 (1)
		JUL/15 (1)
		AGO/16 (1)
		OUT/16 (1)
	TISIO (3)	MAI/14 (1)
		SET/14 (1)
		JUN/15 (1)
	UTIPED (2)	MAR/16 (1)
		AGO/16 (1)

	AMI, APS, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=03)	UTIA (2)	DEZ/15 (2)
		AM (1)	NOV/14 (1)
	APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=02)	AF (1)	JAN/14 (1)
		AM (1)	NOV/15 (1)
	AMI, APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	OUT/14 (1)
	AMI, AMC, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	MAR/15 (1)
	AMI, APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, IMP, MPM, PIT, TAC (n=01)	UTIA (1)	FEV/14 (1)
AMI, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	JUN/15 (1)	
<i>K. pneumoniae</i> (n= 11)	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UI (1)	NOV/15 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	TISIO (1)	DEZ/15 (1)
	AMI, AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UI (1)	DEZ/16 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	SET/14 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=02)	UTIA (1)	SET/14 (1)
		AF (1)	MAI/14 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	AGO/15 (1)
	AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=01)	UI (1)	ABR/15 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, PIT, SUT (n=01)	UI (1)	FEV/16 (1)
	AMP, CFL, CIP, PIT (n=01)	AM (1)	FEV/15 (1)

	AMP, CFL (n=01)	TISIO (1)	DEZ/15 (1)
<i>S. aureus</i> (n= 24)	CIP, CLI, ERI, OXA, PEN, SUT (n=01)	UTIA (1)	JUL/14 (1)
	CIP, CLI, ERI, OXA, PEN (n=08)	AM (4)	MAR/15 (2)
			NOV/15 (1)
			DEZ/16 (1)
		UTIA (3)	JUN/14 (1)
			JUL/14 (1)
			JUL/15 (1)
	UI (1)	DEZ/15 (1)	
	CIP, CLI, ERI, PEN (n=04)	UTIA (3)	ABR/14 (2)
			AGO/14 (1)
		UI (1)	SET/14 (1)
CLI, ERI, OXA, PEN (n=02)	UTIA (1)	NOV/14 (1)	
	UTIPED (1)	MAI/16 (1)	
CLI, ERI, PEN (n=03)	UTIPED (1)	SET/16 (1)	
	AM (2)	FEV/14 (1)	
		ABR/15 (1)	
ERI, PEN (n=01)	UTIA (1)	FEV/14 (1)	
ERI (n=01)	UTINEO (1)	SET/16 (1)	

	PEN (n= 04)	UTIA (2)	FEV/14 (1) NOV/14 (1)
		UTIPED (2)	NOV/15 (1) OUT/16 (1)
<i>P. mirabilis</i> (n= 04)	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, SUT (n=01)	UTIA (1)	DEZ/14 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, SUT (n=02)	UTIA (2)	OUT/14 (1) NOV/16 (1)
	AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, SUT (n=01)	UTIA (1)	SET/16 (1)
<i>E. coli</i> (n= 05)	AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, SUT (n=01)	UI (1)	AGO/16 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP (n=01)	UTIA (1)	FEV/14 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, GEN (n=01)	TISIO (1)	FEV/15 (1)
	AMP, CFL, CIP, SUT (n=01)	UTIA (1)	SET/14 (1)
	AMP, CIP, GEN, SUT (n=01)	AF (1)	MAR/15 (1)
<i>E. cloacae</i> (n= 02)	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, ERT, IMP, MPM, PIT (n=01)	UTIPED (1)	MAR/16 (1)
	AMP, AMC (n=01)	UTIPED (1)	MAI/16 (1)

<i>K. oxytoca</i> (n= 01)	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTINEO (1)	MAI /16 (1)
<i>S. marscescens</i> (n= 06)	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=01)	UI (1)	NOV/15 (1)
	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CAZ, CRO, CIP, PIT (n=01)	UI (1)	AGO/14 (1)
	AMI, AMP, AMC, CFL, CRO, CIP, GEN, SUT (n=01)	UTIA (1)	JUN/14 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CRO, CIP, GEN (n=01)	UTIA (1)	JUN/14 (1)
	AMP, AMC, CFL (n=02)	UTIPED (2)	FEV/14 (2)
<i>S. pneumoniae</i> (n= 01)	LEV, TEI (n=01)	TISIO (1)	JUN/14 (1)

Imipenem – IMP / Meropenem – MPM / Ertapenem – ERT / Amoxicilina-ácido clavulânico – AMC / Ampicilina – AMP / Ampicilina-Sulbactam – APS / Piperacilina-tazobactam – PIT / Ceftazidima – CAZ / Cefepime – CPM / Ceftriaxona – CRO / Cefalotina – CFL / Aztreonam – ATM / Amicacina – AMI / Gentamicina – GEN / Sulfazotrim – SUT / Levofloxacino – LEV / Ciprofloxacino – CIP / Clindamicina – CLI / Eritromicina – ERI / Linezolida – LNZ / Oxacilina – OXA / Penicilina – PEN / Teicoplanina – TEI / Vancomicina – VAN / Ticarcilina-ácido clavulânico – TAC / Polimixina B – POL B

Tabela 08 Fenótipos de resistência dos isolados microbianos de culturas polimicrobianas nas diversas unidades de internação.

Bactéria	Fenótipo de Resistência	Origem dos Isolados		
		Unidade	Mês	
<i>P. aeruginosa</i> (n=100)	AMI, ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=26)	UTIA (13)	JAN/14 (1)	
			SET/14 (2)	
			DEZ/14 (2)	
			JAN/15 (1)	
			MAR/15 (1)	
			SET/15 (1)	
			NOV/15 (1)	
			ABR/16 (1)	
			AGO/16 (1)	
			SET/16 (1)	
			NOV/16 (1)	
			AM (8)	AGO/14 (1)
				SET/14 (1)
		JUN/15 (2)		
		SET/15 (1)		
		JAN/16 (1)		
		ABR/16 (1)		
		UI (4)	NOV/16 (1)	
			JUL/16 (2)	
		TISIO (1)	DEZ/16 (2)	
JUN/14 (1)				

AMI, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	JAN/15 (1)
ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=03)	AM (2)	DEZ/14 (1)
		FEV/15 (1)
AMI, ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, PIT, SUT, TAC (n=03)	UTIA (1)	FEV/15 (1)
	UTIA (2)	OUT/14 (1)
AMI, ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, PIT, SUT, TAC (n=03)		NOV/14 (1)
	UI (1)	OUT/14 (1)
AMI, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	AM (1)	FEV/15 (1)
AMI, ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	AF (1)	MAR/16 (1)
AMI, ATM, CPM, CAZ, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIPED (1)	NOV/15 (1)
AMI, APS, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	AF (1)	OUT/16 (1)
AMI, ATM, CPM, CAZ, CIP, GEN, PIT, SUT, TAC (n=05)	AM (1)	DEZ/16 (1)
	UTIA (3)	JAN/14 (1)
		JUN/14 (1)
		JUL/14 (1)
AM (1)	DEZ/14 (1)	
AMI, ATM, CPM, CIP, GEN, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	NOV/15 (1)
AMI, ATM, CIP, GEN, PIT, IMP, MPM, SUT, TAC (n=02)	AF (1)	JAN/14 (1)
	UTIA (1)	JAN/15 (1)
ATM, CPM, CAZ, CIP, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	PED (1)	JUN/15 (1)
AMI, ATM, CAZ, CIP, GEN, PIT, SUT, TAC (n=03)	UTIA (3)	JAN/15 (1)
		FEV/15 (1)
		MAR/15 (1)
AMI, ATM, CPM, CAZ, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIPED (1)	AGO/15 (1)
AMI, ATM, CIP, GEN, IMP, MPM, SUT, TAC (n=01)	AM (1)	ABR/15 (1)
ATM, CPM, CAZ, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	AF (1)	DEZ/14 (1)
ATM, CPM, CAZ, IMP, MPM, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	SET/15 (1)
ATM, CAZ, GEN, IMP, MPM, SUT, TAC (n=01)	UTIPED (1)	MAR/15 (1)
AMI, ATM, CIP, GEN, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	AGO/15 (1)
ATM, CPM, CAZ, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	JUN/14 (1)
ATM, CPM, CAZ, CIP, PIT, SUT, TAC (n=02)	AF (1)	NOV/14 (1)
	UTINEO (1)	MAI/16 (1)

ATM, CAZ, CIP, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	JUN/16 (1)
ATM, CIP, IMP, MPM, SUT, TAC (n=02)	PED (1)	JUL/16 (1)
	UTIPED (1)	AGO/16 (1)
ATM, CPM, CAZ, CIP, PIT, SUT (n=02)	UI (1)	SET/15 (1)
	AM (1)	JAN/16 (1)
CIP, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIPED (1)	AGO/15 (1)
AMI, ATM, CIP, GEN, SUT (n=01)	UTIA (1)	DEZ/14 (1)
ATM, IMP, MPM, SUT, TAC (n=08)	UTIPED (4)	MAR/16 (2)
		AGO/16 (1)
		DEZ/16 (1)
	PED (3)	SET/14 (1)
		DEZ/14 (1)
UI (1)	SET/16 (1)	
ATM, CIP, CAZ, SUT, TAC (n=01)	UI (1)	FEV/15 (1)
ATM, CIP, CAZ, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	JUL/16 (1)
ATM, CAZ, IMP, MPM, SUT (n=01)	UTIA (1)	JUN/14 (1)
AMI, CIP, GEN, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	ABR/14 (1)
GEN, IMP, MPM, SUT (n=03)	UTIPED (2)	ABR/14 (1)
		OUT/15 (1)
IMP, MPM, SUT, TAC (n=02)	UTIA (1)	ABR/15 (1)
	UTIPED (1)	JUL/16 (1)
ATM, IMP, MPM, SUT (n=01)	PED (1)	AGO/16 (1)
	UI (1)	OUT/16 (1)
ATM, IMP, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	JAN/14 (1)
IMP, MPM, SUT (n=03)	UTIA (2)	FEV/15 (2)
	UI (1)	ABR/16 (1)
ATM, SUT, TAC (n=02)	UTIA (1)	FEV/16 (1)
	AF (1)	AGO/16 (1)
ATM, SUT (n=02)	UTIA (2)	MAI/14 (1)
		JUN/14 (1)
PIT, SUT (n=02)	PED (1)	JAN/14 (1)
	TISIO (1)	OUT/15 (1)
IMP, SUT (n=04)	TISIO (2)	OUT/14 (2)
	UTIA (1)	JUN/16 (1)
	AM (1)	JUN/16 (1)

	GEN, SUT (n=02)	AM (1)	OUT/15 (1)
		UTIA (1)	MAI/16 (1)
	SUT, TAC (n=01)	UTIPED (1)	FEV/16 (1)
	CIP, SUT (n=01)	UTIPED (1)	ABR/16 (1)
<i>A. baumannii</i> (n=113)	AMI, APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=84)	UTIA (51)	JAN/14 (2)
			FEV/14 (2)
			MAR/14 (2)
			ABR/14 (1)
			MAI/14 (2)
			JUN/14 (2)
			JUL/14 (1)
			NOV/14 (1)
			DEZ/14 (3)
			JAN/15 (2)
			FEV/15 (3)
			ABR/15 (2)
			MAI/15 (1)
			JUL/15 (2)
			AGO/15 (1)
			SET/15 (2)
			OUT/15 (2)
			NOV/15 (4)
			DEZ/15 (1)
			FEV/16 (1)
			ABR/16 (2)
			MAI/16 (2)
			JUN/16 (4)
			JUL/16 (1)
			AGO/16 (1)
			SET/16 (2)
			OUT/16 (2)
AM (10)	MAI/14 (1)		
	FEV/15 (1)		
	MAR/15 (1)		
	ABR/15 (2)		

			MAI/15 (1)
			JUN/15 (1)
			MAI/16 (1)
			JUN/16 (2)
		AF (7)	ABR/14 (1)
			DEZ/14 (1)
			MAI/15 (1)
			ABR/16 (1)
			AGO/16 (1)
			OUT/16 (2)
		UI (6)	MAR/15 (1)
			SET/15 (1)
			ABR/16 (1)
			MAI/16 (1)
			JUL/16 (1)
			OUT/16 (1)
		UTIPED (6)	NOV/14 (1)
			ABR/16 (1)
			MAI/16 (1)
			AGO/16 (2)
			OUT/16 (1)
		PED (2)	JAN/14 (1)
			JUL/16 (1)
		TISIO (2)	JUN/14 (1)
			OUT/14 (1)
	AMI, APS, CPM, CAZ, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=03)	UTIA (3)	MAR/14 (1)
			NOV/14 (1)
			JUN/15 (1)
	AMI, APS, CPM, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=02)	UTIA (1)	ABR/14 (1)
		UTIPED (1)	AGO/15 (1)
	AMI, APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=02)	AM (1)	ABR/14 (1)
		UTIA (1)	JUL/16 (1)
	APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=02)	TISIO (1)	OUT/15 (1)
		AF (1)	MAI/16 (1)
	AMI, APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, TAC (n=03)	AF (1)	JAN/14 (1)

		UTIA (1)	JUL/14 (1)
		UI (1)	DEZ/16 (1)
	AMI, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=03)	AM (1)	JUN/15 (1)
		UI (2)	MAR/16 (1)
			JUL/16 (1)
	AMI, APS, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	ABR/15 (1)
	AMI, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	JUN/15 (1)
	AMI, APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTIPED (1)	ABR/15 (1)
	AMI, APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, IMP, MPM, PIT, TAC (n=02)	UTIA (1)	JAN/15 (1)
		UTIPED (1)	SET/15 (1)
	APS, CPM, CAZ, CRO, CIP, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=02)	UTIA (1)	JAN/14 (1)
		UTIPED (1)	JUN/14 (1)
	CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	AF (1)	OUT/15 (1)
	CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, MPM, PIT, SUT, TAC (n=01)	AF (1)	OUT/15 (1)
	AMI, CPM, CAZ, CRO, CIP, IMP, MPM, PIT, TAC (n=01)	UTIPED (1)	ABR/16 (1)
	CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, SUT, TAC (n=01)	UTIA (1)	JUL/15 (1)
	APS, CRO, CIP, GEN, SUT (n=01)	UTIA (1)	MAI/14 (1)
	CRO, SUT (n=01)	UTIA (1)	FEV/16 (1)
	CRO (n=01)	TISIO (1)	MAR/15 (1)
<i>K. pneumoniae</i> (n= 57)	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=06)	UTIA (3)	JUN/14 (1)
			DEZ/14 (1)
			JUL/15 (1)
		AF (1)	MAR/15 (1)
		AM (1)	MAI/15 (1)
		UI (1)	SET/15 (1)
	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, IMP, MPM, PIT, SUT (n=03)	UI (2)	SET/14 (2)
		AM (1)	SET/14 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=04)	UTIA (4)	MAI/14 (1)
			SET/15 (1)
			MAI/16 (2)
	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTIPED (1)	NOV/15 (1)
	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	AF (1)	MAI/15 (1)
AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, IMP, MPM, PIT, SUT (n=02)	PED (1)	JAN/14 (1)	
	UTIA (1)	SET/14 (1)	
AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UI (1)	DEZ/16 (1)	

AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	AM (1)	JUN/16 (1)
AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=03)	UTIA(2)	OUT/16 (2)
	UI (1)	OUT/14 (1)
AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, ERT, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	ABR/16 (1)
AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=02)	UTIPED (1)	MAI/16 (1)
	UI (1)	MAI/16 (1)
AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, PIT, SUT (n=01)	UI (1)	FEV/15 (1)
AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, SUT (n=02)	AM (1)	FEV/14 (1)
	UTIPED (1)	FEV/16 (1)
AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, SUT (n=03)	UTIA (3)	MAR/14 (1)
		FEV/15 (2)
AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, PIT, SUT (n=07)	AM (5)	MAI/14 (1)
		MAR/15 (1)
		JUN/15 (1)
		JAN/16 (1)
		NOV/16 (1)
	UTIA (2)	SET/15 (2)
AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, SUT (n=02)	UTIA (1)	MAR/14 (1)
	UTIPED (1)	JUL/16 (1)
AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, SUT (n=01)	UTIPED (1)	NOV/15 (1)
AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	JUL/16 (1)
AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, PIT, SUT (n=03)	UTIA (2)	JUN/16 (1)
		NOV/16 (1)
	UI (1)	DEZ/16 (1)
AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO (n=03)	UTIPED (3)	MAR/16 (2)
		ABR/16 (1)
AMP, CFL, PIT (n=01)	AM (1)	FEV/15 (1)
AMP, CFL (n=02)	UTIA (1)	NOV/14 (1)
	PED (1)	ABR/14 (1)
AMP, SUT (n=06)	UTIA (3)	JAN/15 (1)
		JUN/16 (1)
		NOV/16 (1)
	UI (1)	OUT/16 (1)
	TISIO (1)	JUL/16 (1)
AM (1)	JUN/15 (1)	

<i>S. aureus</i> (n= 42)	CIP, CLI, ERI, GEN, OXA, PEN, SUT (n=02)	UTIA (1)	JUL/16 (1)	
		UI (1)	JUL/16 (1)	
	CIP, CLI, ERI, GEN, OXA, PEN (n=01)	UTIPED (1)	NOV/14 (1)	
	CIP, CLI, ERI, OXA, PEN (n=17)	UTIA (11)	OUT/14 (1)	
			JAN/15 (1)	
			FEV/15 (1)	
			JUL/15 (1)	
			SET/15 (2)	
			NOV/15 (1)	
			MAR/16 (1)	
			JUN/16 (2)	
		NOV/16 (1)		
		AM (2)	FEV/15 (1)	
			NOV/16 (1)	
		TISIO (1)	MAR/15 (1)	
	AF (1)	MAR/15 (1)		
	UTIPED (1)	DEZ/16 (1)		
	UI (1)	DEZ/16 (1)		
	CIP, CLI, ERI, PEN (n=05)	UTIA (3)	MAR/14 (1)	
			ABR/14 (1)	
AGO/15 (1)				
UTIPED (1)		MAR/14 (1)		
AM (1)	JAN/16 (1)			
CLI, ERI, GEN, PEN (n=05)	UTIPED (3)	ABR/16 (1)		
		MAI/16 (1)		
		AGO/16 (1)		
	UI (1)	FEV/16 (1)		
UTIA (1)	JUL/16 (1)			
CLI, ERI, PEN (n=02)	UTIA (1)	MAR/16 (1)		
CIP, ERI, PEN (n=01)	PED (1)	SET/16 (1)		
CLI, ERI, GEN (n=01)	AF (1)	ABR/14 (1)		
CLI, ERI, GEN (n=01)	UTIPED (1)	OUT/16 (1)		
CLI, ERI, OXA (n=01)	UTIPED (1)	MAR/14 (1)		

	CIP, OXA, PEN (n=01)	UTIA (1)	DEZ/15 (1)
	OXA, PEN (n=02)	UTIPED (2)	AGO/15 (1) OUT/15 (1)
	ERI, PEN (n=01)	UTIA (1)	MAR/14 (1)
	PEN (n=02)	UTIA (1)	NOV/14 (1)
		AM (1)	OUT/15 (1)
	CLI (n= 01)	UTIPED (1)	JUL/16 (1)
	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	MAR/15 (1)
	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, ERT, GEN, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	JAN/14 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=01)	UTIPED (1)	MAI/16 (1)
	AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=02)	UI (1)	JUL/16 (1)
		UTIA (1)	SET/16 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT (n=02)	UTIA (2)	OUT/15 (1) NOV/15 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, SUT (n=01)	UTIPED (1)	MAR/16 (1)
<i>E. cloacae</i> (n=21)	AMI, AMP, AMC, CFL (n=01)	AF (1)	DEZ/14 (1)
	AMP, AMC, CFL, GEN (n=01)	TISIO (1)	MAR/15 (1)
	AMP, AMC, CFL, SUT (n=01)	UI (1)	FEV/16 (1)
	AMP, AMC, CFL (n=05)	UTIA (3)	JAN/14 (1) MAR/14 (1) MAR/16 (1)
		UTIPED (2)	MAR/14 (1) MAR/15 (1)
	AMP, AMC, PIT (n=01)	UTIPED (1)	ABR/16 (1)
	AMC, CFL (n=01)	UTIA (1)	NOV/15 (1)
	AMP, AMC (n=01)	UTIPED (1)	MAI/16 (1)
	AMP (n=02)	UTIPED (1)	ABR/16 (1)
		UTIA (1)	JUN/16 (1)
	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, SUT (n=01)	UTIA (1)	FEV/15 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	DEZ/14 (1)
<i>P. mirabilis</i> (n= 19)	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, SUT (n=08)	UTIA (6)	JAN/14 (1) FEV/14 (1) OUT/14 (1) DEZ/14 (1) MAR/15 (1)

			OUT/16 (1)
		AM (2)	JAN/16 (1)
			MAR/16 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP (n=01)	UTIA (1)	JUN/16 (1)
	AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, CIP, SUT (n=04)	UTIA (3)	ABR/16 (2)
			SET/16 (1)
		AF (1)	OUT/16 (1)
	AMP, CFL, CRO, CIP, SUT (n=02)	UTIA (2)	FEV/14 (1)
			JUL/14 (1)
	AMP, SUT (n=01)	PED (1)	ABR/14 (1)
	AMP (n=01)	AF (1)	MAI/15 (1)
<i>S. marcescens</i> (n= 18)	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, PIT (n=01)	UTIA (1)	JAN/14 (1)
	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	JAN/15 (1)
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN SUT (n=01)	UI (1)	OUT/14 (1)
	AMI, AMP, AMC, CFL, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	SET/14 (1)
	AMI, AMP, AMC, CFL, CRO, CIP, GEN, SUT (n=02)	UTIA (2)	JAN/14 (1)
			JUL/14 (1)
	AMP, AMC, CFL, CRO, CIP, GEN, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	OUT/14 (1)
	AMI, AMP, AMC, CFL, CRO, CIP, GEN (n=01)	UTIA (1)	MAR/14 (1)
	AMP, AMC, CFL, CRO, CIP, GEN (n=01)	UTIA (1)	JUN/14 (1)
	AMP, AMC, CFL, CIP, SUT (n=01)	AF (1)	NOV/14 (1)
	AMP, AMC, CFL, CRO (n=01)	UTIA (1)	MAI/15 (1)

	AMP, AMC, CFL (n=04)	UTIA (3)	FEV/14 (1)	
			AGO/14 (1)	
			MAR/16 (1)	
		UTIPED (1)	MAR/14 (1)	
	AMP, CFL, CIP (n=02)	UI (1)	OUT/14 (1)	
		UTIA (1)	FEV/15	
	AMP, CIP (n=01)	UI (1)	OUT/16 (1)	
<i>S. epidermidis</i> (n=17)	CIP, CLI, ERI, GEN, OXA, PEN, SUT (n=04)	AF (1)	MAR/15 (1)	
		UTIPED (1)	NOV/15 (1)	
		UTIA (1)	FEV/16 (1)	
		UI (1)	DEZ/16 (1)	
			UTIA (1)	JAN/15 (1)
			UTIPED (1)	MAI/16 (1)
			UTIA (1)	MAR/15 (1)
			TISIO (1)	AGO/14 (1)
			UTIA (1)	MAI/16 (1)
			UTIA (2)	ABR/14 (1)
				SET/14 (1)
			UI (1)	FEV/15 (1)
			PED (1)	JUN/15 (1)
			UTIA (1)	OUT/15 (1)
			PED (1)	DEZ/14 (1)
		UTIA (1)	SET/16 (1)	
		TISIO (1)	JUL/16 (1)	
<i>E. coli</i> (n=14)	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTIPED (1)	FEV/16 (1)	
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT, SUT (n=01)	UTIA (1)	NOV/15 (1)	
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, ERT, GEN, IMP, MPM, PIT (n=01)	UTIPED (1)	AGO/15 (1)	
			UTIA (2)	ABR/15 (1)
				DEZ/15 (1)
			UTIA (1)	MAI/14 (1)
			UI (1)	DEZ/16 (1)
			PED (1)	AGO/16 (1)
		AM (2)	ABR/15 (1)	

			JUN/15 (1)
	AMP, CFL, CRO, CIP, SUT (n=01)	UTIA (1)	JUL/15 (1)
	AMP, CIP, GEN, SUT (n=01)	AF (1)	MAI/16 (1)
	AMP, CFL, CIP (n=01)	UTIA (1)	ABR/15 (1)
	AMP (n=01)	UTIA (1)	MAR/14 (1)
<i>P. stuartii</i> (n= 11)	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, SUT (n=06)	AM (4)	FEV/14 (1)
			ABR/14 (1)
			SET/15 (1)
			NOV/16 (1)
	AF (2)	OUT/15 (2)	
	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN (n=01)	AM (1)	ABR/16 (1)
AMP, CFL, CRO, CIP, GEN, SUT (n=03)	UTIA (2)	FEV/14 (1)	
		DEZ/14 (1)	
	AM (1)	AGO/14 (1)	
AMC (n=01)	UTIA (1)	JUL/16 (1)	
<i>C. koseri</i> (n= 05)	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, PIT (n=01)	UTIA (1)	OUT /15 (1)
	AMP, CFL (n=01)	TISIO (1)	AGO/14 (1)
	AMP (n=02)	TISIO (1)	OUT/14 (1)
		AM (1)	AGO/16 (1)
	AMC (n=01)	AM (1)	NOV/16 (1)
<i>E. faecalis</i> (n= 03)	EST (n=02)	UTIA (1)	OUT/15 (1)
		AM (1)	JUN/16 (1)
	GEN120 (n=01)	UTIA (1)	AGO/14 (1)
<i>E. aerogenes</i> (n=03)	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, GEN, SUT (n=01)	UTIA (1)	OUT/16 (1)
	AMP, AMC, ATM, CPM, CAZ, CRO, PIT (n=01)	AF (1)	JUN/16 (1)
	AMP, AMC, CFL (n=01)	UTIPED (1)	AGO/15 (1)
<i>K. oxytoca</i> (n=01)	AMI, AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, PIT, SUT (n=01)	AM (1)	NOV/16 (1)
<i>C. freundii</i> (n=02)	AMI, AMP, AMC, CFL (n=01)	UTIPED (1)	SET/15 (1)
	AMC (n=01)	UTIA (1)	AGO/15 (1)
<i>P. vulgaris</i> (n=02)	AMP, AMC, ATM, CFL, CPM, CAZ, CRO, CIP, SUT (n=01)	AM (1)	SET/14 (1)
	AMP, CFL (n=01)	UTIA (1)	MAR/16 (1)
<i>A. lowffii</i> (n=01)	CAZ (n=01)	UTINEO (1)	FEV/14 (1)
<i>B. cepacia</i> (n=01)	POL (n=01)	UTIA (1)	NOV/16 (1)
<i>E. sakazakii</i> (n=01)	AMP, AMC, CFL (n=01)	UTIA (1)	FEV/16 (1)
<i>E. faecium</i> (n=01)	AMI, EST, PEN, VAN (n=01)	AF (1)	MAR/15 (1)

<i>S. haemolyticus</i> (n=01)	CIP, CLI, ERI, GEN, PEN, SUT (n=01)	UTIA (1)	AGO/14 (1)
<i>S. maltophilia</i> (n=01)	LEV (n=01)	UTIPED (1)	ABR/15 (1)

Imipenem – IMP / Meropenem – MPM / Ertapenem – ERT / Amoxicilina-ácido clavulânico – AMC / Ampicilina – AMP / Ampicilina-Sulbactam – APS / Piperacilina-tazobactam – PIT / Ceftazidima – CAZ / Cefepime – CPM / Ceftriaxona – CRO / Cefalotina – CFL / Aztreonam – ATM / Amicacina – AMI / Gentamicina – GEN / Sulfazotrim – SUT / Levofloxacino – LEV / Ciprofloxacino – CIP / Clindamicina – CLI / Eritromicina – ERI / Linezolida – LNZ / Oxacilina – OXA / Penicilina – PEN / Teicoplamina – TEI / Vancomicina – VAN / Ticarcilina-ácido clavulânico – TAC / Polimixina B – POL B

6 DISCUSSÃO

As IRAS são um problema de saúde pública, e seu aumento ocorre com os avanços tecnológicos relacionados aos procedimentos invasivos para diagnóstico e tratamento de doenças causadas por microrganismos multiresistentes aos antimicrobianos. Dados científicos mostram que centenas de milhões de pacientes são afetados pelas IRAS a cada ano em todo o mundo, e de cada 100 pacientes, 7 em países desenvolvidos e 10 em países em desenvolvimento irão adquirir pelo menos uma IRAS. Fatores associados à escassez e qualificação de recursos humanos, aliados à estrutura física inadequada em serviços de saúde e ao desconhecimento de medidas de controle de IRAS contribuem para esse cenário, acarretando assim, um aumento significativo na mortalidade e perdas financeiras para os sistemas de saúde (PADOVEZE E FORTALEZA, 2014; BRASIL, 2016a).

No presente estudo, em três anos, obteve-se um universo de 431 amostras do TRI, retirando as repetições de pacientes durante este tempo. A idade média por cada ano de estudo não teve grande variação, em 2014 de 58,3 anos, em 2015, 54,5 anos e em 2016, de 47,3 anos. Nossos dados podem diferir um pouco de alguns estudos, pelo fato de que obtivemos amostras de todas as unidades de internação, incluindo as UTI's Neonatal e Pediátrica, até a UTI Adulto, com idade mínima de 15 dias e máxima de 95 anos. Souza e colaboradores (2016), em um estudo realizado em Teresina, Piauí, obtiveram média de idade semelhante ao nosso estudo, de 52,8 anos. Um estudo realizado por Correa e colaboradores (2014) em Belo Horizonte, em UTI Adulto, obtiveram uma média de idade de 67,12 anos e desvio padrão de 13,9 no grupo que a amostra foi Aspirado Traqueal e de 64,5 anos e desvio padrão de 14,8 no grupo do Lavado Broncoalveolar. Outro estudo brasileiro, realizado por Frota e colaboradores (2014) em UTI Adulto no Mato Grosso do Sul, também obteve média de idade semelhante do estudo mineiro e diferindo um pouco de nossos dados, com a idade média de 63,8 anos com desvio padrão de 17,5.

Com relação ao sexo, nos três anos de estudo, a maioria das amostras foram provenientes de pacientes do sexo masculino, corroborando com os dados de Frota e colaboradores (2014) e diferindo com o estudo de Correa e colaboradores (2014), de Belo Horizonte, e de Souza e colaboradores (2016), de Teresina, onde obtiveram mais amostras do sexo feminino.

Segundo Souza e colaboradores (2016), a faixa etária próxima de 60 anos, associada ao processo infeccioso, aumenta a taxa de morbidade e mortalidade desses clientes em relação aos jovens, pois já estão instaladas as alterações fisiológicas do envelhecimento, o déficit da resposta imunológica, além de procedimentos invasivos, que podem predispor às infecções. Sabe-se que estes procedimentos são vitais no prolongamento da vida, no entanto, os mesmos são comumente relacionados com o risco de complicações clínicas aumentadas.

Na maioria dos casos, o aumento no tempo de permanência dos pacientes na UTI está relacionado à condição patológica do mesmo. Pacientes mais graves e que necessitam utilizar-se, por exemplo, de procedimentos invasivos, como a assistência ventilatória mecânica ou necessitam ser traqueostomizados ou reintubados têm pior prognóstico de saúde. Este agravante também acontece nas UTI's Neonatal e Pediátricas, principalmente por outros agravantes, como baixo peso ao nascer, sistema imune imaturo. Assim, o uso de ventilação mecânica associado ao tempo prolongado de utilização se configura no principal fator de risco para permanência do paciente nas UTI's, visto que quanto maior for o tempo em manutenção, maior será o tempo de permanência do paciente na UTI. A PAVM é a segunda IRAS mais frequente em hospitais e é uma das infecções mais comuns adquiridas nas UTI's tanto por adultos quanto crianças (SLAVISH, 2012; SOUZA, OLIVEIRA E MOURA, 2016; OLIVEIRA, MARQUES E PRADO, 2017).

A maior parte dos nossos isolados são provenientes de setores fechados, como UTIA (45,2%), UTIPED (13,9%) e UI (9,3%), setores mais críticos e locais de maior número de procedimentos invasivos.

Quanto aos procedimentos invasivos, nas 431 amostras do TRI, 100% dos pacientes estavam sob uso de suporte ventilatório, seja por métodos invasivos ou não-invasivos. Em 98,6% (425/431) os pacientes estavam com

VM por métodos invasivos, como traqueostomia, e 1,4% (06/431) com VM por métodos não invasivos, como a máscara de oxigênio. Comparando nossos dados com outros estudos em amostras do TRI, tanto no estudo de Frota e colaboradores (2014) quanto no de Correa e colaboradores (2014), 100% dos pacientes estavam sob ventilação mecânica no momento da coleta da amostra biológica.

A PAVM pode piorar muito o prognóstico do paciente, podendo evoluir à óbito; há taxas de mortalidade excedendo 10%. Dentre as IRAS, esta infecção tem a mais alta taxa de mortalidade, com 46% de óbito em pacientes que a desenvolvem. A PAVM também tem um alto preço para os hospitais: estima-se que pode aumentar em 16 a 17 dias a duração da permanência no hospital e em U\$40.000 o preço de uma internação (SLAVISH, 2012).

Com relação ao desfecho dos pacientes estudados no HRJP, foi constatado 69,0% de óbito intra-hospitalar (158/229), 20,9% de alta (48/229), 8,7% (20/229) transferidos para outro hospital, 0,4% (01/229) sem dados sobre sua evolução, 0,4% (01/229) evadiu e 0,4% (01/229) que ainda se encontra internado no HRJP. Esses dados corroboram com os de outros estudos, como o de Frota e colaboradores (2014), com 55,6% de óbito, 38,9% de alta e 5,5% de transferência e Souza e colaboradores (2016), com 46,6% de óbito, diferindo um pouco do número de altas, onde este obteve 47,8%.

Um importante cofator no contexto das IRAS e seus agravos é o uso prévio de antibióticos, um contexto habitual no momento da suspeita de PAVM. Tem-se aceitado que isso pode prejudicar o rendimento das culturas e está relacionado com maior mortalidade por PAVM e seleção de bactérias potencialmente resistentes (CORREA et al., 2014). Das 431 amostras, em apenas 3,0% (13/431) os pacientes não estavam com antibioticoterapia prévia, ou não foi relatado no prontuário eletrônico. O trabalho de Correa e colaboradores (2014) difere dos nossos dados, já que apenas quase metade dos pacientes estavam em antibioticoterapia. Através das anotações nos prontuários eletrônicos, sabe-se que grande parte das prescrições das antibioticoterapias foram revistas e algumas até mesmo trocadas após os resultados das culturas bacterianas.

Sabe-se que o uso irracional de antimicrobianos, leva ao aumento da resistência aos antimicrobianos, e este é um outro tema relevante no contexto da vigilância e monitoramento das IRAS, e consiste em um dos mais sérios problemas de saúde da atualidade, uma vez que infecções causadas por microrganismos multirresistentes têm se tornado cada vez mais comum (BRASIL, 2016b).

Dentre as IRAS, a pneumonia é a segunda infecção mais comum em pacientes hospitalizados, e o tratamento inicial com antimicrobianos é motivado principalmente na descoberta dos patógenos causadores. Embora o *Staphylococcus aureus* seja uma causa importante de pneumonia em pacientes hospitalizados, os Gram-negativos têm adquirido relativa importância, como as espécies de *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae*, principalmente *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., e *Escherichia coli*, que aumentaram substancialmente nos últimos anos (SADER et al., 2017).

No atual estudo, em conjunto, das culturas monomicrobianas e polimicrobianas, foram isolados um total de 732 microrganismos. Desse total, *Pseudomonas aeruginosa* foi o microrganismo mais isolado, com 25,9% (190/732), seguido do *Acinetobacter baumannii* com 25,7% (188/732), *Klebsiella pneumoniae* com 12,4% (91/732), *Staphylococcus aureus* com 9,2% (67/732), *S. maltophilia* com 5,9% (43/732) e outros com 20,9% (153/732), cuja maioria são bastonetes Gram-negativos da família *Enterobacteriaceae*. Os dados do estudo de Sader e colaboradores (2017), onde foram isolados microrganismos de pacientes com pneumonia e com PAVM, corroboram em partes com os nossos, principalmente em relação ao número de *Pseudomonas aeruginosa* (20,9% e 22,7%) e *Klebsiella* spp. (9,9% e 11,8%), chamando atenção especial ao número de isolados de *Acinetobacter baumannii*, apenas 2,9% em ambos os grupos, o que difere muito dos nossos dados.

Com relação aos perfis fenotípicos de resistência aos antimicrobianos, foram isolados ESBL em 64,1% dos isolados, esses, em grande parte (49,5%), detectados em *K. pneumoniae*, enquanto no estudo de Sader e colaboradores (2017), foram isolados em 20,8% dos microrganismos.

Quanto ao perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, em relação aos Bastonetes Gram-Negativos não-fermentadores (BGNNF), como *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, apresentaram alta taxa de resistência aos carbapenêmicos e às cefalosporinas de 3^a e 4^a geração, tanto os isolados monomicrobianos quanto os polimicrobianos, e 100% de sensibilidade à polimixina B, que tem sido a alternativa terapêutica nos casos de infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes. Essa alta taxa de sensibilidade se deve ao longo tempo em que esse antimicrobiano ficou em desuso. No entanto, atualmente o conhecimento dos mecanismos de resistência às polimixinas tornou-se essencial para manter a viabilidade dessa droga até que novas opções terapêuticas estejam disponíveis (GIRARDELLO E GALES, 2012).

Outra alternativa terapêutica para *Acinetobacter spp.* e outros microrganismos de difícil tratamento como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, Enterococos resistentes à vancomicina e *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases e / ou carbapenemases de espectro estendido tem sido a tigeciclina. A tigeciclina é uma glicilciclina, um antimicrobiano de amplo espectro de ação que foi aprovado em 2006 pela Agência Europeia de Medicamentos para o tratamento de adultos com infecções complicadas de pele, intra-abdominais e tecidos moles (SADER et al., 2015).

Em relação aos Bastonetes Gram-Negativos fermentadores (BGNF), em *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. coli* e *P. stuartii*, obteve-se alta frequência de resistência às cefalosporinas de 3^a e 4^a geração e menor frequência de resistência aos carbapenêmicos, sendo estes ainda a alternativa terapêutica em infecções por estes microrganismos. Já nos isolados de *S. marcescens* e *E. cloacae*, as cefalosporinas apresentaram-se como boa alternativa terapêutica. Estes dados corroboram com os de Sader e colaboradores (2017) no que diz respeito aos isolados de *A. baumannii*, e difere dos outros. Em relação à *K. pneumoniae*, nossos dados corroboram com os estudos de Nicoletti e colaboradores (2015), onde foram detectadas altas taxas de resistência aos beta-lactâmicos, incluindo cefalosporinas e carbapenêmicos.

A resistência aos carbapenêmicos em BGNF e BGNNF, principalmente em *P. aeruginosa*, tem sido atribuída à aquisição de genes específicos responsáveis pela produção de enzimas que hidrolisam

carbapenêmicos; diminuição da absorção de antibióticos, devido a defeitos na permeabilidade da membrana externa em função da coexistência da hiper produção de AmpC beta-lactamase, ou expressão de ESBL e bombas de efluxo (LIMA, 2015).

Em resumo, a resistência antimicrobiana em *Enterobacteriaceae* e em BGNNF no Brasil é um problema muito sério, que necessita de ações urgentes que incluam uma adesão mais rigorosa às medidas de controle de infecção, uso mais criterioso de antimicrobianos e rápida aprovação de novos e antigos antimicrobianos, como fosfomicina, esta para infecções do trato urinário, e ceftazidima-avibactam para uso clínico no Brasil, a fim de diminuir o consumo de polimixina. Se estas medidas não forem aplicadas em conjunto, a liberação de ceftazidima-avibactam será uma medida parcial que provavelmente será seguida pela disseminação de produtores de NDM-1 no Brasil (SADER et al., 2017).

Em relação aos Cocos Gram-Positivos (CGP), foi observado em nosso trabalho alta freqüência de resistência à ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, oxacilina e penicilina. E quanto às resistências fenotípicas, foram detectadas MRSA em 52,2% (35/67) dos *S. aureus* isolados e D-teste positivo em 6,0% (04/67).

Diversos fenótipos de resistência diferentes foram isolados em nosso estudo, e alguns deles têm sido repetidos em setores e meses diferentes, principalmente em setores fechados, com as UTI's. Essa circulação pode se dar ao fato de que algumas medidas simples de segurança do paciente não estão sendo tomadas pelos diversos setores e profissionais envolvidos no sistema, como a correta higienização das mãos e uso de EPI's. Além disso, fatores associados à escassez de educação permanente e qualificação de recursos humanos, aliados à estrutura física inadequada em serviços de saúde e ao desconhecimento de medidas de controle de IRAS, contribuem para esse cenário (PADOVEZE E FORTALEZA, 2014).

No contexto brasileiro, a responsabilidade pela segurança do paciente muitas vezes recai com maior intensidade sobre os profissionais do que sobre as instituições, visto que os mesmos devem adequar suas condutas a um sistema nem sempre eficiente. A enfermagem está fortemente envolvida

com a segurança do paciente por ter contato direto e por longos períodos com ele, mas ressalta-se a importância da interação e do comprometimento de toda a equipe multidisciplinar envolvida com o paciente (MONTEIRO et al., 2018).

Educar os profissionais sobre novas teorias e evidências sobre o que funciona e o que não funciona, e em que circunstâncias, é parte da promoção da prestação de melhores cuidados de saúde. O monitoramento das IRAS no âmbito da ANVISA implica abordagem diferente quando comparada aos demais agravos em saúde, que atualmente se encontram sob a Secretaria Nacional de Vigilância, no Ministério da Saúde. Na ordem prática, há recursos humanos insuficientes para o seu manejo e não há um financiamento específico para o Programa Nacional de Prevenção e Controle de IRAS, que já tem metas previstas até 2020, para minimizar a disseminação da resistência aos antimicrobianos (BRASIL, 2016b).

Este estudo mostrou dados relevantes sobre isolados bacterianos com resistência a múltiplas drogas em áreas críticas associadas a secreções do trato respiratório. Além disso, permitiu a correlação dos dados epidemiológicos com a evolução do paciente, bem como o desfecho clínico, mesmo que os distúrbios respiratórios que motivaram a coleta da amostra fossem pré-existentes ou adquiridos durante a internação hospitalar.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que a rápida e progressiva disseminação de microrganismos multirresistentes tem sido motivo de preocupação global. Em resultado à este cenário, as opções terapêuticas para o combate às IRAS estão ficando cada vez mais escassas.

Por este motivo, estudos epidemiológicos em relação à resistência e aos fenótipos de resistência circulantes são de extrema importância para se traçar estratégias de tratamento mais eficientes e medidas adequadas ao controle de infecções. Dessa forma, existe a emergente necessidade de uma forte campanha de educação continuada e qualificação de recursos humanos, aliados à melhora da estrutura física dos serviços de saúde para que medidas de controle de IRAS sejam rotina entre os profissionais de saúde, contribuindo assim com a melhora do cenário atual.

8 CONCLUSÕES

- O sexo masculino foi predominante dentre os pacientes, e as médias de idade ficaram na faixa etária próxima dos 60 anos;
- A grande maioria das amostras foi proveniente de aspirado traqueal;
- Considerando as culturas mono e polimicrobianas, foram isolados o total de 732 microrganismos, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* o microrganismo mais isolado;
- Não foram isolados microrganismos pan-resistentes;
- Os BGNNF apresentaram alta frequência de resistência aos carbapenêmicos e às cefalosporinas de 3^a e 4^a geração, além de 100% de sensibilidade à polimixina B, evidenciando a eficácia de seu uso como alternativa terapêutica nos casos de infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes;
- Entre os BGNF, obteve-se alta frequência de resistência às cefalosporinas de 3^a e 4^a geração e frequência menor de resistência aos carbapenêmicos;
- Entre os Gram-positivos, foi encontrado um caso de enterococo resistente à vancomicina;
- Fenótipos de resistência diferentes foram encontrados entre os isolados, e alguns deles se repetiram em diferentes setores em diferentes momentos, principalmente nas UTIs;
- Assim, nossos dados são altamente relevantes para os sistemas de vigilância e levantam discussões sobre estratégias para o cuidado, a contenção e o uso racional da quimioterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEGIANZI, B.; NEJAD, S. B.; GRAAFMANS, C. C.; ATTAR, H.; DONALDSON, L.; PITTET, D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 377, 2011.

ANDES, D.; CRAIG, A. C. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. **Clinical Microbiology and Infections Diseases**, v. 11, n. 6, p. 10-17, 2005.

ANDRADE, D.; LEOPOLDO, V. C.; HAAS, V. J. Occurrence of Multi-Resistant Bacteria in the Intensive Care unit of a Brazilian Hospital of Emergencies. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.18. n.1, p.27-33, 2006.

ANDRADE, L. N. Estudo fenotípico e molecular de beta-lactamases de espectro estendido e AmpC em enterobactéria isoladas em pacientes com suspeita de meningite. 2008. 103f.. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP, 2008.

BISHARA, J. et al. Antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. **Israel Medical Association Journal**, v. 7, p. 298-301, 2005.

BOUCHER, H. W.; COREY, G. R. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clin. Infect. Dis.**, Caracas, v. 46, supl. 5, p. 344-349, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616 de 13 de maio de 1998. Regulamenta as ações de controle de infecção hospitalar no país. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 15 maio, Brasília, 1998. Seção I.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de microbiologia clínica para controle de infecção em Serviço de Saúde**. Brasília, DF, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Antimicrobianos – Bases Teóricas e Uso Clínico**. Brasília, DF, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Trato Respiratório: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde**. Brasília, DF, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Microbiologia clínica para o controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 4: Procedimentos Laboratoriais: da requisição do exame à análise microbiológica e laudo final**. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medidas de Prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde.** Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015.** Brasília, DF, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2016-2020).** Brasília, DF, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde – 2017.** Brasília, DF, 2017.

BUSH, K. β -lactamase inhibitors from laboratory to clinic. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.1, n.1, p.109-123, 1988.

BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. *A funcional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structures.* **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.39, p. 1211-1233, 1995.

CARVALHO, M.V.; WINKELER, G. F.; COSTA, F. A. M.; BANDEIRA, T. J.; PEREIRA, E. D.; HOLANDA, M, A. Concordance between tracheal aspirate and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. **J Bras Pneumol.**, v.30, n.1, p.26-38, 2004.

CARVALHO, C. E.; BEREZIN, E. N.; PISTELLI, I. P.; MÍMICA, L.; CARDOSO, M. R. A. Monitoramento microbiológico seqüencial da secreção traqueal em pacientes intubados internados em unidade de terapia intensiva pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n.1, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Guidance for control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE).** Atlanta, 2012.

CHAUVET, P.; COSTA, W.; FARIA, A. Pneumonia adquirida na comunidade. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, v.9, 2010.

Clinical Laboratory Standards Institute. M100: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standards. 24 th ed. Wayne: CLSI; 2014.

Clinical Laboratory Standards Institute. M100: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standards. 25 th ed. Wayne: CLSI; 2015.

Clinical Laboratory Standards Institute. M100: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standards. 26 th ed. Wayne: CLSI; 2016.

CORREA, R. A.; LUNA, C. M.; ANJOS, J. C. F. V.; BARBOSA, E. A.; REZENDE, C. J.; REZENDE, A. P.; PEREIRA, F. H.; ROCHA, M. O. C. Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. **J Bras Pneumol.**, v.40, n.4, p.643-651, 2014.

COSTA, A. N. B.; ALMEIDA, E. C. B.; MELO, T. S. Elaboration of health care protocols as a strategy to promote patient safety. **REBES**, v.8, n.1, p. 25-30, 2018.

DALMARCO, E. M.; BLATT, S. L.; CÓRDOVA, C. M. M. Laboratory Identification of Extended-Spectrum β -lactamases - A review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n.3, p. 171-177, 2006.

DESHPANDE, L.M.; JONES, R.N.; FRITSCH, T.R.; SADER, H.S. Occurrence of plasmidic AmpC type beta-lactamase-mediated resistance in Escherichia coli: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2004). **Int J Antimicrob Agents**, v.28, n.6, p.578-81, Dez., 2006.

Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v.33, p. S1-S30, 2007. Suplemento 1.

ENCORI, T.C.; HUGHES, J.M. CDC definitions for nosocomial. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.18, n. 4, 2006.

ENNE, V. I.; PERSONNE, Y.; GRGIC, L.; GANT, V.; ZUMLA, A. Aetiology of hospital-acquired pneumonia and trends in antimicrobial resistance. **Curr Opin Pulm Med**, v.20, n.3, p.252-8, 2014.

FERNANDES, A. T.; RIBEIRO, N. Fo.; BARROSO, E. A. Conceito, cadeia epidemiológica das infecções hospitalares e avaliação custo-benefício das medidas de controle. In: Fernandes, A. T.; Fernandes, M. O.; RIBEIRO, N. Fo., editores. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo: Atheneu; p. 215-65, 2000.

FROTA, O. P., FERREIRA, A. M., BARCELOS, L. S., WATANABE, E., CARVALHO, N. C. P., RIGOTTI, M. A. Colheita de aspirado traqueal: segurança e concordância microbiológica entre duas técnicas. **Rev Esc Enferm USP**, v.48, n.4, p. 618-24, 2014.

GALES, A.C.; MENDES, R.E.; RODRIGUES, J.; SADER, H.S. Comparação das atividades antimicrobianas de meropenem e imipenem/cilastina: o laboratório necessita testar rotineiramente os dois antimicrobianos? **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v.38, n.1, p.13-20, 2002.

GARNER, J.S.; JARVIS, W.R.; ENCORI, T.C.; HUGHES, J.M. CDC definitions for nosocomial. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.18, n. 5, 2006.

GIRARDELLO, R; GALES, A. C. Polymyxins resistance: old antimicrobials, last therapeutic options. **Rev Epidemiol Control Infect.** v. 2, n. 2, p. 66-69, 2012.

GOLDMANN, D. A.; FREEMAN, J.; DURBIN JR, W. A. A nosocomial infection and death in a neonatal intensive care unit. **J Inf Dis.**, v. 147, n. 4, p.835-41, 1983.

ITO, T.; OKUMA, K.; MA, X. X.; YUZAMA, H.; HIRAMATSU, K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. **Drug Resist. Updat.**, v.6, n.1, p. 41-52, 2003.

JARLIER, V.; NICOLAS, M. H.; FOURNIER, G.; PHILIPPON, A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: Hospital prevalence and susceptibility patterns. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 10, 1988.

JONES, R.N.; BIEDENBACH, D.J.; SADER, H.S.; FRITSCH, T.R.; TOLEMAN, M.A.; WALSH, T.R. Emerging epidemic of metallo- β -lactamase-mediated resistance. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v.51, p.77-84, 2005.

KALIL, A.C.; METERSKY, M.L.; KLOMPAS, M.; MUSCEDERE, J.; SWEENEY, D. A.; PALMER, L. B.; NAPOLITANO, L. M.; O'GRADY, N. P.; BARTLETT, J. G.; CARRATALÀ, J.; EL SOLH, A. A.; EWIG, S.; FEY, P. D.; FILE JR, T. M.; RESTREPO, M. I.; ROBERTS, J. A.; WATERER, G. W.; CRUSE, P.; KNIGHT, S. L.; BROZEK, J. L. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. **Clin Infect Dis.**, v.63, 2016.

KARLOWSKY, J. A.; HOBAN, D. J.; HACKEL, M. A.; LOB, S. H.; SAHM, D. F. Resistance among Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Latin American countries: SMART 2013–2015. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.21, n.3, p. 343-348, 2017.

LARSON, E. Innovations in health care: antiseptics as a case study. **Am J Public Health**, v. 79, n. 1, p. 92-9, 1989.

LIMA, F. C. G. Análise da ação do meropenem e Polimixina E com a IgG humana frente isolados de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de infecções relacionadas à Assistência à Saúde. 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

LINCOPAN, N.; MCCULLOCH, J.A.; REINERT, C.; CASSETARI, V.; GALES, A.; MAMIZUKA, E. First Isolation of Metallo- β -Lactamase-Producing Multiresistant

Klebsiella pneumoniae from a patient in Brazil. **J Clin Microbiol.**, v.43, n.1, p.516-519, 2005.

LINCOPAN, N.; LEIS, R.; VIANELLO, M.A.; ELMOR DE ARAUJO, M.A.; RUIZ, A.S.; MAMIZUKA, E. Enterobactéria producing extended-spectrum β -lactamases and IMP-1 Metalo- β -lactamases isolated from Brazilian hospitals. **J Med Microbiol.**, v.7, p.1-3, 2006.

LIVERMORE, D. M. β -lactamase in laboratory and clinical resistance. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.8, n.4, p.557-584, 1995.

LIVERMORE, D. M. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. **Clin. Infect. Dis.**, v.36 (suppl.1), p. 11-23, 2003.

LIVERMORE, D.M.; WOODFORD, N. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. **Trends Microbiology**, v. 14, n. 9, p. 413-420, 2006.

LIVERMORE, D. M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? **Clinical Infectious Disease**, v.34, p.634-640, 2007.

LOPES, F.M.; LÓPEZ, M.F. Impacto do sistema de aspiração traqueal aberto e fechado na incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica:revisão de literatura. **Rev Bras Ter Intensiva**, v.21, n. 1, p.80-88, 2009.

LOPES, L. K. O.; BRITO, R. M. M.; LIMA, M. C. C.; SANTOS, D. C. L.; LOPES, L. K. O. Epidemiology of healthcare-associated infections in pediatrics intensive care units in state of Goiás, Brazil, 2016. Short communication. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, 2018.

LUNG, M.; CODINA, G. Molecular diagnosis in HAP / VAP. **Curr Opin Crit Care.**, v.18, n.5, p.487-94, 2012.

MACHADO, A. Resistência bacteriana: novas opções terapêuticas. **Prática Hospitalar**, n.46, p. 210-212, 2006.

MARINHO, L. A. A., COSTA, M. R., VASCONCELOS, S. P. S. Comissão de controle de infecção hospitalar /Serviço de Controle de Controle de infecção Hospitalar – Rotina para prevenção de pneumonia hospitalar; revisão: agosto de 2010.

MARTINS, S.T.; MOREIRA, M.; FURTADO, G.H. Application of control measures for infections caused by multi-resistant gram-negative bacteria in intensive care unit patients. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.99, p.331-334, 2004.

MONTEIRO, A. B., PEIXOTO, J. G. P., SILVA, A. P. S. S., CAREGNATO, R. C. A., MILLÃO, L. F. Training for patient safety: an integration experience among undergraduate and graduate students. **Rev Enferm UFSM**, v.8, n.1, p.192-202, 2018.

- MOURA, M. E. B.; CAMPELO, S. M. A.; BRITO, F. C. P.; BATISTA, O. M. A.; ARAÚJO, T. M. E. Nosocomial infection: study of prevalence at a public teaching hospital. **Rev Bras Enferm**, Brasília, v.60, n.4, p.416-21, 2007.
- NETO, S. M., ECHER, I. C., KUOLICH, N. M., KUCHENBECKER, R., KESSLER, F. Infecção de cateter vascular central em pacientes adultos de um centro de terapia intensiva. **Rev Gaúcha Enferm.**, Porto Alegre, v.30, n.3, p.429-36, 2009.
- NICOLETTI, A. G., MARCONDES, M. F. M., MARTINS, W. M. B. S., ALMEIDA, L. G. P., NICOLÁS, M. F., VASCONCELOS, A. T. R., OLIVEIRA, V., GALES, A. C. Characterization of BKC-1 Class A carbapenemase from *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.59, n.9, p.5159-5164, 2015.
- NOGUEIRA, P. S. F.; MOURA, E. R. F.; COSTA, M. M. F.; MONTEIRO, W. M. S.; BRONDI, L. Nosocomial infection profile at an university hospital. **Rev. enferm. UERJ**, v.17, n.1, p.96-101, 2009.
- NOGUEIRA, Jr. C.; MELLO, D. S.; PADOVEZE, M. C.; BOSZCZOWSKI, I.; LEVIN, A. S.; LACERDA, R. A. Characterization of epidemiological surveillance systems for health care associated infections (HAI) in the world and challenges for Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 1, p. 11-20, 2014.
- NORDMANN, P.; NAAS, T.; POIREL, L. Global spread of Carbapenemase producing Enterobacteriaceae. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n.10, p. 1791-8, 2011.
- NORDMANN, P.; DORTET, L.; POIREL, L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! **Trends in molecular medicine**, v.18, n. 5, p. 263-72, 2012.
- OLIVEIRA, A.L. Resistência Bacteriana a Antibióticos: Uma Análise da Conduta Hospitalar. **Rev. Cesumar – Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**, Maringá, v.11, n.1, p.59-69, Jan./Jun., 2006.
- OLIVEIRA, A. C.; DAMASCENO, Q. S.; RIBEIRO, S. M. C. P. Healthcare-associated infection: Challenges in its prevention and control. **Rev. Min. Enferm.**, v.13, n.3, p. 445-450, 2009.
- OLIVEIRA, A. C.; PAULA, A. O.; IQUIAPAZA, R. A.; LACERDA, A. C. S. Infecções relacionadas à assistência em saúde e gravidade clínica em uma unidade de terapia intensiva. **Rev Gaúcha Enferm.**, v. 33, n. 3, p. 89-96, 2012.
- OLIVEIRA, P. A. S., MARQUES, A. K. S., PRADO, M. A. P. Healthcare-associated Infections in neonatal intensive care units: an Integrative review. **Rev. Eletrônica Enfermagem: Enfermería Global**, v.45, p. 524-536, 2017.

PADOVEZE, M. C.; FORTALEZA, C. M. C. B. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saúde Pública*, v.48, n.6, p.995-1001, 2014.

PAVEZ, M.; NEVES, P.; DROPA, M.; MATTÉ, M.H.; GRINBAUM, R.S.; ELMOR DE ARAÚJO, M.R.; MAMIZUKA, E.M.; LINCOPAN, N. Emergence of carbapenem resistant *Escherichia coli* producing CMY-2-type AmpC {beta}-lactamase in Brazil. **J Med Microbiol.**, v.57, n.12, p.1590-2, Dez., 2008.

PAVEZ, M.; MAMIZUKA, E. M.; LINCOPAN, N. Early dissemination of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 53, n. 6, p. 2702, 2009.

PEDREIRA, M. L. G., HARADA, M. J. C. S. **Enfermagem dia a dia: segurança do paciente**. São Caetano do Sul, São Paulo: Yendis Editora, 2009.

PEIRANO, G.; SEKI, L.M.; VAL PASSOS, V. L.; PINTO, M.C.; GUERRA, L.R.; ASENSI, M. D. Carbapenem-hydrolysing {beta}-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **J Antimicrob Chemother.**, v.20, Nov., 2008.

PEIRANO, G.; SEKI, L. M.; VAL PASSOS, V. L.; et al. Carbapenem hydrolysing betalactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 63, n. 2, p. 265-8, 2009.

PEREIRA, M. S.; SOUZA, A. C. S.; TIPPLE, A. F. V.; PRADO, M. A. Hospital infection and its implications to the nursing care. **Texto Contexto Enferm.**, v. 14, n. 2, p. 250-7, 2005.

PEREIRA, P. S., DE ARAUJO, C. F., SEKI, L. M., et al. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11,ST437 and ST340). **J Antimicrob Chemother**, v. 68, n. 2, p. 312-316, 2013.

PINTO, F. DE M.; SIMAS, D. M.; BALDIN, C. P.; et al. Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. **Clinical and Biomedical Research**, v. 34, n. 1, p. 47-52, 2014.

POWERS, J.H. Antimicrobial drug development – the past, the present, and the future. **Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v.10, suppl.4, p.23-31, 2004.

PRADE, S. S. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. **Rev Controle Infecção Hosp.**, v. 2, n. 2, 1995.

RANG, H.P.; DALE, M. M.; RITTER, J. N.; MOORE, P. K. *Farmacologia*, 6ª ed. Ed. Guanabara Koogan, 2008.

RIBEIRO, M., CORTINA, M. A. Clinical importance bacteria and resistance mechanisms in of Healthcare Associated Infections (HAIs). *Rev. Científica UMC*, v.1, n.1, p.1-12, 2016.

RODRIGUES, M. C. S. An Interdisciplinary Project of Nosocomial Infections Control – Steps to the implantation and possible unfoldings. **Esc Anna Nery R Enferm.**, v.10, n.3, p.572-9, 2006.

ROSSI, F. The Challenges of Antimicrobial Resistance in Brazil. **Antimicrobial Resistance**, v.52, p. 1138-1143, 2011.

ROSSOLINI, G.M. Acquired metallo- β -lactamases: an increasing clinical threat. **Clin.Infect. Dis.**, v.41, n. p.1557-1558, 2005.

SADER, H. S. et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 5, p. 20-214, 2001.

SADER, H. S., JONES, R. N., GALES, A. C., SILVA, J. B., PIGNATARI, A. C., SENTRY Participants Group (Latin American). SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 through 2001. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.8. n. 1, p. 25-79, 2004.

SADER, H. S., CASTANHEIRA, M., FLAMM, R. K., MENDES, R. E., FARRELL, D. J., JONES, R. N. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010–2013). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 83, p. 183-186, 2015.

SADER, H. S., CASTANHEIRA, M., FLAMM, R. K. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam against Gram-Negative Bacteria Isolated from Patients Hospitalized with Pneumonia in U.S. Medical Centers, 2011 to 2015. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v.61, n. 4, p.1-10, 2017.

SAMPAIO, J.L.M. Mecanismos de Ação dos Antibióticos. In NETO, A.; NICODEMO, V.; LOPES, A.C.; VASCONCELOS, H. **Antibióticos na Prática Médica**, v. 1, p. 17-25 6.ed. São Paulo, 2007.

SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian Journal of Microbiology**. v.47, p. 31-37, 2016.

SANTOS, N. Q. Bacterial resistance in the contextt of hospital infection. **Texto Contexto Enferm.**, v.13, p.64-70, 2004.

SANTOS, L. R. L.; NETO, O. P. A.; FREITAS, E. A. M. Infections related to health care in adult intensive care units of adult hospitals: integrative review. **Rev. Aten. Saúde**, v. 14, n. 49, p. 66-71, 2016.

SELWYN, S. Hospital infection: the first 2500 years. **J Hosp Infect.**, v.18, Suppl. A, p. 5-64,1991.

SILVA, E. U.; NOGUEIRA, M. G. S.; PEIXOTO, M. L. B. Pneumonia hospitalar. In: COUTO, R. C.; PEDROSA, T. M. G. **Enciclopédia da Saúde: infecção hospitalar**. Rio de Janeiro: Medsi, p.5-18, 2002.

SILVA, L. T. R.; LAUS, A. M.; CANINI, S. R. M. S.; HAYASHUDA, M. Avaliação das medidas de prevenção e controle de pneumonia associada à ventilação mecânica. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v.19, n.6, 2011.

SIEGEL, J. D.; RHINEHART, E.; JACKSON, M.; CHIARELLO, L. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Atlanta, GA: **Centers for Disease Control and Prevention**; 2007.

SLAVISH, S. M. (Org.). **Manual de prevenção e controle de infecções para hospitais**. Porto Alegre: Artmed, 252p., 2012.

SOULI, M.; GALANI, I.; GIAMARELLOU, H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. **Euro Surveill.**, Atenas, v. 13, n. 47, p. 19-45, 2008.

SOUZA, A. F. L., OLIVEIRA, L. B., MOURA, M. E. B. Epidemiological profile of hospital infections caused by invasive procedures in an intensive care unit. **Rev. Pre. Infec e Saúde.**, v.2, n.1-2, p. 7-11, 2016.

TAVARES, W. Review: Bactérias Gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 3, p. 281-301, 2000.

TEIXEIRA, P. J. Z.; HERTZ, F. T.; CRUZ, D. B.; CARAVER, F.; HALLAL, R. C.; MOREIRA, J. D. A. S. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2004.

TENOVER, F.C. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview. **Clin. Infect. Dis.**, v.33, suppl.3, p.S108-S115, 2001.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. Porto Alegre: Artmed, 10^a Ed., 2012.

TURNER, P.J.; MYSTIC. Europe 2007: activity of meropenem and other broadspectrum agents against nosocomial isolates. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v.63, n.2, p.217-22, Fev., 2009.

WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida?. **Infarma**, Brasília, v. 1, n. 4, p. 1-6, mar., 2004.

WANG, H.; GU, X.; WENG, Y.; XU, T.; FU, Z.; PENG, W.; YU, W. Quantitative analysis of pathogens in the lower respiratory tract of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **BMC Pulmonary Medicine**, v.15, n.94, p.1-13, 2015.

WEBER, D. J.; RUTALA, W. A. Environmental issues and nosocomial infections. In: WENZEL, R. P. **Prevention and control of nosocomial infections**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p. 491- 514, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on Hand Hygiene in Health Care**. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. WHO, 2009.

ZAVASCKI, A. P. Influência da produção de Metalo- β -lactamase na mortalidade de pacientes com infecções nosocomiais por *Pseudomonas aeruginosa*. 2005. 210f.. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, 2005.

ZAVASCKI, A.P.; MACHADO, A.B.; DE OLIVEIRA, K.R.; SUPERTI, S.V.; PILGER, D.A.; CANTARELLI, V.V.; PEREIRA, P.R.; LIEBERKMECHT, A.C.; BARTH, A.L. KPC-2- producing *Enterobacter cloacae* in two cities from Southern Brazil. **Int J Antimicrob Agents.**, v.28, Apr., 2009.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



DIGEPE – Gerência de Ensino e Pesquisa
Núcleo de Apoio ao Pesquisador – (31) 3239-9545 / 3239-9556

PARECER TÉCNICO 044/2014

SIPRO: 0010694 2270/2014 8
De: DIGEPE / Gerência de Ensino e Pesquisa / Núcleo de Apoio ao Pesquisador
Para: NEP / HRJP
Data: Belo Horizonte, 28 de abril de 2014.

Projeto de Pesquisa "Perfil epidemiológico de infecções envolvendo bacilos gram-negativos produtores de carbapenemase"
Unidade: HRJP
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Daniele Maria Knupp de Souza

Ilmo. Coordenador do NEP / HRJP,

O projeto foi apresentado em uma cópia impressa e uma em CD-ROM, *Check-list* preenchido e assinado, link do Currículo *Lattes* dos pesquisadores envolvidos, cópia da Folha de Rosto preenchida e assinada pelo pesquisador responsável.

O objetivo principal deste estudo é avaliar o perfil etiológico de infecções associadas ao isolamento de bacilos Gram-negativos fermentadores e não fermentadores produtores de carbapenemases, a partir de espécimes clínicos enviados ao laboratório de Microbiologia Clínica do Hospital Regional João Penido da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (HRJP/FHEMIG), e avaliar aspectos fisiológicos e moleculares da susceptibilidade e resistência aos antimicrobianos nos microrganismos resistentes aos carbapenêmicos.

Trata-se de estudo transversal. Serão estudados os microrganismos isolados dos pacientes ambulatoriais e internos atendidos no Hospital Regional João Penido durante os anos de 2014 e 2015. A coleta e processamento dos espécimes clínicos (urina, líquor, aspirado traqueal, sangue, dentre outros) serão realizados conforme o Procedimento Operacional Padrão do setor de microbiologia do laboratório do Hospital Regional João Penido (HRJP/Fhemig) conforme realizado rotineiramente para cultivo, isolamento e identificação bacteriana.

Apresentada análise estatística compatível com objetivo e metodologia do estudo.

O estudo é financiado pela FAPEMIG (processo CBB-APQ 01815/13) e não terá ônus algum para a Fhemig.

Apresentada justificativa adequada para dispensa do Termo de Consentimento Livre e esclarecido.

Este projeto foi aprovado na Gerência de Ensino e Pesquisa quanto aos aspectos técnicos, inovação tecnológica e de risco estratégica. Dando continuidade aos trâmites institucionais, solicito a apreciação ética desse projeto de pesquisa por este CEP e coloco-me à disposição para esclarecimentos adicionais.

Por envolver seres humanos, este projeto deverá ser encaminhado ao CEP / FHEMIG pela Plataforma Brasil: a) à página 5, fazer o *upload* da Folha de rosto assinada pelo pesquisador e pela FHEMIG; b) em seguida fazer o *upload* dos documentos *Check list* assinado, este parecer, TCIE (se for esse o caso) e o projeto de pesquisa completo (.pdf ou .doc) contendo todos os instrumentos de coleta de dados e a lista de pesquisadores, com o link dos respectivos currículos *Lattes*; c) à página 5, enviar o projeto para o CEP.

Atenciosamente,

Marcelo Milhão Abrantes
FHEMIG/DIGEPE/Gerência de Ensino e Pesquisa/Núcleo de Apoio ao Pesquisador
Contatos: (31)3239-9545 e marcelo.abrantes@fhemig.mg.gov.br