



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CINDY KELLY MENDES CORREIA  
EUTHALIA DE LEMOS VILELA QUIRINO

**PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
DE CAMPINA GRANDE- PB**

CAMPINA GRANDE – PB

2019

CINDY KELLY MENDES CORREIA  
EUTHALIA DE LEMOS VILELA QUIRINO

**PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
DE CAMPINA GRANDE- PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito à obtenção do grau de médico pela Universidade Federal de Campina Grande, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Ms. Sonia Maria Barbosa de Souza.

**ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup>. Ms. Sonia Maria Barbosa de Souza**

CAMPINA GRANDE - PB

2019

**Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG**

C824p

Correia, Cindy Kelly Mendes.

Perfil de resistência bacteriana em um Hospital Universitário de Campina Grande - PB /  
Cindy Kelly Mendes Correia, Euthalia de Lemos Vilela Quirino – Campina Grande, 2019.

52f.; gráf.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de  
Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina,  
Campina Grande, 2019.

Orientadora: Sonia Maria Barbosa de Souza, Ms.

1.Bactérias. 2.Antibacterianos. 3.Resistência. I.Quirino, Euthalia de Lemos Vilela. II.Título.



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 7 horas do dia 13/06/19, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Perfil de Resistência Bacteriana em um hospital Universitário de Campina Grande - PB.

de autoria do(s) aluno(s):

Lucy Kelly Mendes Correia

Bethalia de Sousa Vilela Quirino

sendo orientados por:

Sônia Jaues Barbosa de Souza

E Co orientador:

---

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Cátia SS Euzébio Soares

Flávia Mouton de Araújo

Sônia Jaues Barbosa de Souza

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Bethalia de Sousa Vilela Quirino

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 24 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu Apovar o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 13/06/19.

Orientador

Sônia Jaues Barbosa de Souza

Titular 1

Cátia SS Euzébio Soares

Titular 2

Flávia Mouton de Araújo

Suplente

Sônia Jaues Barbosa de Souza

## **AGRADECIMENTOS**

**“Se cheguei até aqui foi porque me apoiei nos ombros de gigantes.”**

**Isaac Newton**

Agradecemos a Deus, aos nossos familiares, à nossa orientadora Prof<sup>ª</sup>. Ms. Sonia Maria Barbosa de Sousa, pela bondade, ensinamentos e pela disposição ao nos orientar pacientemente, à Esp. Mirna Gurjão pelo auxílio e virtuosidade, à Prof<sup>ª</sup>. Esp. Flávia Mentor de Araújo, pelo zelo à conscientização e à prevenção de disseminação de patógenos e por destacar a importância de uma medicina humanizada e do trabalho multidisciplinar na saúde, à Prof<sup>ª</sup>. Ms. Cátia Eufrazino pelo seu esforço, dedicação e comprometimento, sendo exemplo de profissional para a nossa formação; à Prof<sup>ª</sup>. Ms. Luciana Rabello que nos inspira com sua sensibilidade e doação aos pacientes na sua prática diária; aos pacientes/acompanhantes/familiares com quem convivemos, por nos ensinarem que não há limites para a dedicação. A todos que, direta ou indiretamente, participaram da realização desse projeto.

## RESUMO

Os agentes antimicrobianos têm mostrado sua importância médica ao salvar inúmeras pessoas com infecção bacteriana. Nas últimas décadas, houve o surgimento da resistência antimicrobiana e a sua consequente disseminação em todo o mundo. Dessa forma, enfrentamos limitação da terapêutica, sobretudo em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), levando a milhares de mortes por ano. Com isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a Resistência Antimicrobiana (RAM) como uma crise de saúde pública global. O objetivo desse estudo foi estabelecer o perfil de resistência aos antimicrobianos por bactérias isoladas em culturas de pacientes internados nos diversos setores do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). Foi realizado um estudo de corte transversal, analítico, retrospectivo, incluindo resultados de amostras de pacientes submetidas a culturas no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, a partir do banco de dados do Laboratório do HUAC. A pesquisa foi elaborada no período de agosto de 2017 a julho de 2018. O teste de Mann-Whitney mostrou que algumas alas são semelhantes em termos de quantidade de organismos encontrados, no entanto ala da UTI adulta se diferencia de todas as outras alas. O organismo de relevância clínica que apresentou resistência média superior foi *Enterobacter cloacae* e o medicamento que proporcionou maior resistência foi a Benzilpenicilina; *Pseudomonas spp.* e *Klebsiella spp.* tiveram alta resistência aos carbapenêmicos. Outros estudos também evidenciam essa realidade. Portanto, verifica-se um aumento progressivo no número de bactérias multirresistentes no ambiente hospitalar, assim como, constata-se a utilização de grande arsenal terapêutico que tem contribuído para a seleção desses micro-organismos, sendo, portanto, necessário o uso consciente e adequado dessas drogas.

**Palavras-chave:** Bactérias, Antibacterianos, Resistência.

## ABSTRACT

Antimicrobial agents have shown their clinical importance by saving countless people infected by bacteria. In the last decades, there was an emergence of antimicrobial resistance and its following dissemination across the globe; in consequence of that, we face important therapy limitation, especially at Intensive Care Units (ICU). The World Health Organisation (WHO) recognised Antimicrobial Resistance (AMR) as a global public health crisis. This study aims at providing a description of antimicrobial resistance characteristics in bacteria isolated from cultures of inpatients at many facilities in the Alcides Carneiro University Hospital (HUAC). An analytical, retrospective, transversal cohort study was created, including patients' samples sent to cultivation from January 2015 to December 2017, according to HUAC's laboratory, and the research was crafted from August 2017 to July 2018. The Mann-Whitney test demonstrated that some wards are similar in regards to the number of organisms found; however, the adult ICU stands out from other wards. *Enterobacter cloacae* was the clinically relevant organism that showed the greatest resistance, and the drug that caused the greatest resistance was Benzilpeniciline; *Pseudomonas spp.* and *Klebsiella spp.* had high resistance to carbapenems. Other studies also highlight this reality. Therefore, a progressive increasing on the number of multiresistant bacteria at the hospital environment is evident, as well as the utilisation of a big therapeutic arsenal which has contributed to the selection of those microorganisms, making it necessary that a conscientious and adequate manipulation of those drugs takes place.

**Keywords:** Bacteria, Anti-Bacterial Agents, Disease Resistance.

## LISTA DE ABREVIATURAS

|         |  |
|---------|--|
| AmpC    | Adenosina 3',5'-Monofosfato Cíclico                          |
| BNF     | Bacilos Não Fermentadores                                    |
| DPOC    | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica                           |
| ESBL    | Beta-lactamases de Espectro Alargado Mediadas por Plasmídeos |
| ERC     | Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos               |
| GTT     | Gastrostomia   |
| HUAC    | Hospital Universitário Alcides Carneiro                      |
| HRL     | Hospital Público ao Norte do Peru                            |
| IIH     | Infecções Intra-Hospitalares                                 |
| IRAS    | Infecções Relacionadas com a Assistência à Saúde             |
| ITU     | Infecção do Trato Urinário                                   |
| KPC     | Klebsiella pneumoniae carbapenemase                          |
| MBLs    | Metalo-beta-lactamases                                       |
| MIC     | Concentração Inibitória Mínima                               |
| OMS     | Organização Mundial da Saúde                                 |
| OprD    | Outer membrane Porin Protein                                 |
| ORSA    | Oxacillin-resistant Staphylococcus aureus                    |
| PAVM    | Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica                    |
| PBP     | Proteína Ligadora de Penicilina                              |
| RAM     | Resistência Antimicrobiana                                   |
| RNAr    | Ácido Ribonucleico Ribossômico                               |
| SARM    | S. aureus resistente à meticilina                            |
| SARV    | S. aureus resistente à meticilina                            |
| SCN     | Estafilococos Coagulase Negativa                             |
| SMX/TMP | Sulfametoxazol + Trimetoprima                                |
| SVD     | Sonda Vesical de Demora                                      |
| UTI     | Unidade de Terapia Intensiva                                 |
| VM      | Ventilação Mecânica  |
| VRSA    | Staphylococcus aureus resistente à vancomicina               |



## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1: Gráfico de dispersão o ano de coleta e a quantidade de micro-organismos encontrados nas Alas do Hospital Universitário Alcides Carneiro..... | 27 |
| Figura 2: Gráfico de dispersão o ano de coleta e a quantidade de micro-organismos encontrados no Hospital Universitário Alcides Carneiro.....          | 31 |
| Figura 3: Distribuição percentual dos micro-organismos de relevância clínica com maiores índices médio de resistência a medicamentos testados.....     | 38 |
| Figura 4: Distribuição percentual dos antimicrobianos que possibilitaram maiores índices médios de resistência em micro-organismos testados.....       | 41 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Total de culturas bacterianas positivas encontradas em cada Ala do HUAC em diferentes anos.....                                  | 27 |
| Tabela 2: Comparação múltipla dos postos do número de micro-organismos encontrados.....   | 29 |
| Tabela 3: Análise descritiva dos dados de maneira geral .....   | 32 |
| Tabela 4: Percentuais médios de resistência para os cinco micro-organismos mais resistentes de acordo com cada antimicrobiano testado.....  | 39 |
| Tabela 5: Análise de prevalência de micro-organismos em Alas do Hospital Universitário Alcides Carneiro nos anos de 2015, 2016 e 2017 ..... | 43 |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                         | <b>12</b> |
| <b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>                      | <b>14</b> |
| <b>3. OBJETIVOS .....</b>                          | <b>15</b> |
| <b>3.1. Objetivo Geral.....</b>                    | <b>15</b> |
| <b>3.2. Objetivos Específicos.....</b>             | <b>15</b> |
| <b>4. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>               | <b>16</b> |
| <b>5. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>                 | <b>21</b> |
| <b>5.1. Tipo de Estudo .....</b>                   | <b>21</b> |
| <b>5.2. Local e Tempo de Estudo.....</b>           | <b>21</b> |
| <b>5.3. População de Estudo.....</b>               | <b>21</b> |
| <b>5.4. Critérios de Inclusão e Exclusão .....</b> | <b>21</b> |
| <b>5.5. Instrumento de Coleta de Dados .....</b>   | <b>22</b> |
| <b>5.6. Procedimento de Coleta de Dados .....</b>  | <b>22</b> |
| <b>5.7. Processamento e análise de dados.....</b>  | <b>22</b> |
| <b>5.8. Aspectos Éticos .....</b>                  | <b>24</b> |
| <b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>             | <b>25</b> |
| <b>6.1. Quantidade de Bactérias .....</b>          | <b>25</b> |
| <b>6.2. Distribuição de Bactérias .....</b>        | <b>30</b> |
| <b>6.3. Bactérias mais resistentes.....</b>        | <b>31</b> |
| <b>6.4 Antimicrobianos mais resistentes.....</b>   | <b>39</b> |
| <b>6.5 Bactérias mais prevalentes por Ala.....</b> | <b>41</b> |
| <b>7. CONCLUSÕES .....</b>                         | <b>45</b> |
| <b>8. LIMITAÇÕES.....</b>                          | <b>46</b> |
| <b>9. REFERÊNCIAS .....</b>                        | <b>47</b> |
| <b>10. APÊNDICE .....</b>                          | <b>52</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Desde a segunda metade do século XX, os agentes antimicrobianos têm mostrado sua importância médica ao salvar inúmeras pessoas com infecção bacteriana. Nas últimas décadas, houve o surgimento da resistência antimicrobiana e a sua consequente disseminação em todo o mundo; em ambientes hospitalares representa uma grande apreensão, consistindo um considerável problema de saúde pública. Tal resistência, frequentemente, está relacionada ao emprego inadequado destes fármacos, ocorrendo de maneira pouco criteriosa. Algo que vem se tornando um risco à sociedade e à conservação da vida humana. Enfrenta-se também limitação da terapêutica, sobretudo em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), levando a milhares de mortes por ano. Com isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a Resistência Antimicrobiana (RAM) como uma crise de saúde pública global. (ALEMÁN, 2013; FARIA; PESSALACIA; SILVA, 2016; PAIM; LORENZINI, 2014)

De acordo com dados publicados por diferentes Sistemas de Vigilância de Resistência Antimicrobiana na América Latina, as bactérias Gram - positivas, como *Staphylococcus spp.* e *Streptococcus pneumoniae*, possuem os maiores índices de resistência. Já dentre os bacilos Gram - negativos não fermentadores, o grande problema recai sobre o *Acinetobacter spp.* e a *Pseudomonas aeruginosa*, além das enterobactérias. (ALEMÁN, 2013; PAIM; LORENZINI, 2014)

Atualmente, quase todos os micro-organismos conhecidos desenvolveram resistência a um ou mais antibióticos utilizados na prática clínica ao longo da história. Tal limitação é reforçada principalmente porque o desenvolvimento de antibióticos não acompanha a necessidade – a produção diminuiu drasticamente nos últimos 30 anos - por ser muito lenta e custosa. O investimento para cada nova molécula, estimado em cerca de 400 a 800 milhões de dólares, associado à demora em recuperar o investimento, não incentiva a indústria farmacêutica, pois os antimicrobianos são usados por curtos períodos de tempo, diferentemente de alguns medicamentos usados para doenças crônicas; o que reduz a margem de lucro sob a venda desse tipo de medicamento. (ALEMÁN, 2013; PAIM; LORENZINI, 2014)

Como os antimicrobianos afetam os pacientes que os utilizam e a microbiota de um ambiente hospitalar, é importante que se faça o uso racional dos antibióticos disponíveis. Além disso, devemos lançar mão de métodos simples, como

higienização das mãos, para conter a disseminação de infecções, principalmente as infecções relacionadas à saúde (IRAS), e conhecer a microbiota dos hospitais. (PAIM; LORENZINI, 2014)

## 2. JUSTIFICATIVA

A resistência bacteriana aos antimicrobianos no ambiente hospitalar representa, na atualidade, um grave transtorno para a saúde pública, sendo, com isso, um problema coletivo e global que ameaça a comunidade internacional e a conservação da vida humana. O estabelecimento de programas de manejo dos medicamentos antimicrobianos pode ser uma ótima solução para a resolução do problema supracitado. (FARIA; PESSALACIA; SILVA, 2016)

Os antimicrobianos produzidos recentemente fazem parte de classes que já existem e apresentam amplo espectro de ação, o que ocasiona uma maior tendência no desenvolvimento de resistência bacteriana, caso sejam utilizados incorreta e indiscriminadamente. Além disso, o surgimento de alta resistência aos antimicrobianos também acarreta a elevação de custos de tratamento.(FARIAPESSALACIA; SILVA, 2016; MENDES; CARMINATTI; PINHEIRO, 2017).

Torna-se necessário conhecer o perfil de resistência bacteriana aos diversos antimicrobianos no ambiente hospitalar, visando a verificação dos fatores de risco relacionados, a adequada utilização de antibióticos e os procedimentos médicos a serem realizados junto aos pacientes para redução e prevenção do aparecimento de micro- organismos multirresistentes. O conhecimento do perfil microbiológico da flora de cada hospital é importante para a elaboração de protocolos terapêuticos mais adequados a cada realidade.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Estabelecer o perfil de resistência aos antimicrobianos em bactérias isoladas em culturas de pacientes internados nos diversos setores do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Comparar a frequência de germes isolados de acordo com o setor de internação;
- Avaliar o perfil de resistência aos principais antimicrobianos testados;
- Estabelecer a prevalência de germes multirresistentes, comparando com os respectivos setores de internação;
- Auxiliar no desenvolvimento do raciocínio clínico responsável por contemplar a perspectiva do uso racional dos antimicrobianos, no intuito de minimizar a quantidade de pacientes com germes multirresistentes em nossomeio.

#### 4. REVISÃO DE LITERATURA

A resistência bacteriana representa atualmente um problema de saúde pública mundial que afeta tanto a morbidade e mortalidade de populações como a viabilidade e eficácia dos tratamentos. O aumento da resistência bacteriana no âmbito mundial vem se agravando por vários motivos, como o uso inadequado de antimicrobianos, baixo número de novas alternativas terapêuticas, bem como pelo tratamento antibioticoterápico errôneo em muitas situações. (GRILLO *et al.*, 2013; LESMES; ALEXANDER, 2015; MALDONADO; MÚNERA; LÓPEZ, 2014)

O conceito de resistência é definido em função das concentrações inibitórias mínimas. A avaliação do perfil de sensibilidade de uma bactéria a um antibiótico é realizada por meio de um teste de sensibilidade que avalia a capacidade inibitória de determinado antibiótico sobre o crescimento de bactérias semeadas nos meios específicos de cultura. Este teste indica o antibiótico com melhores resultados por meio do valor da concentração inibitória mínima (MIC), que se refere à menor concentração do antimicrobiano adequada para inibir o crescimento da bactéria, identificando, assim, espécies resistentes ou susceptíveis. (ARCANJO, 2014)

Sabe-se hoje que o mecanismo de resistência está associado diretamente à frequência de uso de determinada droga (seleção de patógenos resistentes), sendo paralelamente estudado o mecanismo que confere resistência a estes microorganismos, que passa pela ativação de genes específicos, aumentando a demanda de estudo no campo molecular com vista ao maior esclarecimento do mecanismo referido. (ZANKARI *et al.*, 2012)

A resistência pode também estar associada com a presença de determinados genes, sendo importante a identificação destes. Já se sabe que o gene *catB9* está relacionado com a resistência presente em *Vibrio cholerae*, sendo fenotipicamente silencioso, como também à existência de dois genes (*bla<sub>CTX-M-15</sub>* e *bla<sub>SHV-28</sub>*) de espectro estendido para betalactamase em *Klebsiella pneumoniae*. (ZANCARI *et al.*, 2012)

Considerando a importância clínica e epidemiológica da resistência bacteriana, alguns agentes se tornaram uma preocupação dentro das instituições de saúde em todo o mundo, como exemplo: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*



e *Enterobacter*, tendo em vista a alta patogenicidade, a facilidade de transmissão cruzada e a maior resistência destes aos antimicrobianos. (ARCANJO, 2014)

Atualmente, quase todos os micro-organismos conhecidos desenvolveram resistência a um ou mais antibióticos utilizados na prática clínica. O *S. aureus* tem uma curta história de sensibilidade a antimicrobianos com todas as espécies nosocomiais e mais de 80% dos comunitários resistentes na atualidade. (ALEMÁN, 2013; PAIM; LORENZINI, 2014)

Devido à grande capacidade de adaptação das bactérias, apenas dois anos após a introdução da meticilina para tratar as infecções por *S. aureus* resistentes à penicilina foi registrado o primeiro caso de cepa meticilina resistente (SAMR). Atribuiu-se essa resistência à presença do gene *mecA*, codificador de uma proteína ligadora de penicilina (PBP, penicilin binding proteins) conhecida com PBP2a que confere afinidade aos betalactâmicos. (ALEMÁN, 2013)

Posteriormente, na década de 80, começou a haver o aumento dessas infecções por SAMR adquiridas na comunidade em pacientes sem antecedentes de hospitalização e fatores de risco. Esse fenômeno se espalhou pelo mundo e atingiu seu auge no ano 2000. Apesar de ser resistente a todos os betalactâmicos e, algumas vezes, a macrolídeos, pode conservar sensibilidade a outras famílias, como aminoglicosídeos, clindamicina e tetraciclina. Em 2002, foi identificado o primeiro isolado resistente à vancomicina (VRSA). (ALEMÁN, 2013)

Com relação ao *Streptococcus pneumoniae*, a resistência vem crescendo substancialmente a vários antibióticos de uso rotineiro. Além da resistência à penicilina, é reportada resistência a outras drogas, como cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina e sulfametoxazol/trimetoprim. (ALEMÁN, 2013)

No grupo em que se destacam as enterobactérias e os bacilos Gram-negativos não fermentadores, a resistência aos betalactâmicos ocorre devido a três mecanismos: redução da permeabilidade da membrana externa, redução de uma ou mais enzimas do tipo PBP, efluxo e produção de betalactames. (ALEMÁN, 2013)

O primeiro isolado de *K. pneumoniae* resistente à cefotaxima, uma cefalosporina de terceira geração, foi identificado na Alemanha em 1983. Em razão do uso indiscriminado desses agentes, novas cepas produtoras de betalactamases foram identificadas em um período muito curto. Recentemente, em diversas partes do mundo estão sendo relatadas numerosas infecções com cepas de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases (KPC). Apesar disso, o grande

problema de resistência que a América Latina tem é com a *P. aeruginosa* e a *A. baumannii*, ambas multirresistentes. (ALEMÁN, 2013)

A partir da importância da determinação de um perfil de resistência, tanto mundial como local, vários estudos se comprometem em pesquisá-lo. Os micro-organismos mais frequentemente referidos incluem: *Staphylococcus aureus* (LESMES; ALEXANDER, 2015; MALDONADO *et al.*, 2014; ROCHA *et al.*, 2015); *Escherichia coli* (GRILLO *et al.*, 2013; LESMES; ALEXANDER, 2015; MALDONADO *et al.*, 2014); *Klebsiella pneumoniae* (LESMES; ALEXANDER, 2015; MALDONADO *et al.*, 2014); *Pseudomonas aeruginosa* (GRILLO *et al.*, 2013; ROCHA *et al.*, 2015).

Além do aparecimento das bactérias citadas acima, outras surgiram com prevalências de resistência mais destoantes ao se comparar os achados dos estudos, caracterizando as diferenças entre os perfis. Como exemplo, tem-se a alta resistência de Bacilos Não Fermentadores (BNF) em hospital público de Rondônia (Brasil) (GRILLO *et al.*, 2013), *Acinetobacter* sp. presente em equipamentos de unidade de terapia intensiva (ROCHA *et al.*, 2015), além da presença notável de *Serratia marcescens*, *Staphylococcus saprophyticus* ss. *Saprophytic* e *Enterobacter cloacae* resistentes em instituição hospitalar de Villavicencio (Colombia), estes últimos apresentando uma resistência média superior a 50%. (LESMES; ALEXANDER, 2015) Em alguns estudos, foi possível observar 100% de resistência à 5 antibióticos, como no caso da *Serratia marcescens*, sendo considerada uma bactéria multirresistente. (LESMES; ALEXANDER, 2015)

Ainda vale ressaltar que, por conta de diagnósticos pouco rápidos e precisos, a tuberculose surge, também, como uma crescente ameaça de resistência e multirresistência às drogas. A resistência aos medicamentos deve-se à amplificação, induzida pelo homem, do fenômeno natural das mutações espontâneas no bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. A seleção de mutantes é facilitada pela rápida multiplicação, no interior de cavidades pulmonares, dos bacilos devido à alta oxigenação local e à proteção desses micro-organismos por paredes espessas que impedem a presença das drogas em concentrações inibitórias adequadas. (MARQUES *et al.*, 2010)

O desenvolvimento de antimicrobianos mais eficazes não acompanha a proliferação de bactérias, que se apresentam cada vez mais resistentes. Observam-se drogas que apresentam maior susceptibilidade à resistência microbiana em associação a determinadas espécies. (ARCANJO, 2014; MARQUES *et al.*, 2010)

As primeiras das quais se pode lançar mão está entre as mais antigas: as penicilinas. Os primeiros registros de resistência a estas drogas estão em 1946, poucos anos depois da sua descoberta. (ARCANJO, 2014) Esta classe de drogas, em geral, tem seu espectro mais eficaz em relação ao combate a bactérias que estejam entre as Gram-positivas, entre as quais se pode destacar, como bactéria mais frequente e mais frequentemente estudada a *Staphylococcus aureus*. Tal espécie apresenta resistência a antibióticos desde a primeira data citada, havendo verdadeira revolução em seu tratamento quando foi descoberta a meticilina. (ARCANJO, 2014)

A começar da implantação desta penicilina no cenário hospitalar, observou-se maior possibilidade de combate ao *S. aureus*, que, entretanto, apresentou seu primeiro caso de resistência à Meticilina quatro anos após o incremento deste antimicrobiano no rol de medicações disponíveis para combate em ambiente nosocomial. A partir de então difundiu-se um novo medicamento, da classe dos glicopeptídeos para combate ao *S. aureus* resistente à meticilina (SARM): a vancomicina. Entretanto, já pode ser observado um vasto número de casos em que as colônias se apresentam resistentes à vancomicina, configurando um novo e mais perigoso grupo de bactérias: as *S. aureus* resistente à vancomicina (SARV), com primeiro registro em 2002. Há a possibilidade, entretanto, ainda que paradoxal, de a colônia estudada ser SAVR, mas susceptível à meticilina. (PANESSO *et al.*, 2015)

Evidencia-se, com isso, a necessidade de conhecimento acerca dos caminhos moleculares, referentes à ativação de genes específicos, bem como às condições desta ativação para que se manifeste o mecanismo de resistência antimicrobiana, que pode ser intrínseco ou adquirido. (ARCANJO, 2014; ZANKARI *et al.*, 2012)

Outras drogas que podem ser estudadas nesta óptica são os carbapenêmicos. Beta-lactâmicos, como as penicilinas, mas de espectro mais eficaz entre as Gram-negativas, estas drogas são tidas como amplamente eficazes no combate a infecções bacterianas desta natureza, mas já apresentam registros de resistência antimicrobiana em ambiente hospitalar que chegam a 27%, como detectado em 2013, em Rondônia, no Brasil. (GRILLO *et al.*, 2013)

Bactérias como a *Pseudomonas aeruginosa* têm apresentado mais resistência com estas medidas terapêuticas, sendo necessário o estabelecimento de vias alternativas de combate a esta bactéria com alto poder de patogenicidade,

importante causa de infecção hospitalar e sepse, especialmente em indivíduos colonizados por esta espécie, como portadores de fibrose cística e/ou outras doenças crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). (CAVALCANTI *et al.*, 2015)

Ainda em se falando de resistência antimicrobiana, pode-se destacar as cefalosporinas, que, divididas em cinco gerações, apresentam espectro variável mediante a geração estudada. Destacando-se as mais conhecidas e mais difundidas, no tocante à aplicação como medida terapêutica em diversas condições, também podem ser observados índices elevados no tocante a tais drogas quando se fala em resistência. (LESMES; ALEXANDER, 2015; GRILLO *et al.*, 2013)

Todos estes dados apontam para a necessidade de aprofundamento nos conhecimentos que sejam abrangentes aos perfis epidemiológicos de comunidades, bem como dos ambientes nosocomiais destas, visando uma terapêutica mais direcionada do paciente membro da comunidade estudada, evitando o favorecimento da proliferação de colônias de bactérias multirresistentes, assim como a disseminação consequente de doenças bacterianas causadas por espécies destas colônias. (COSTABEBER *et al.*, 2016)

O estudo adequado de cada amostra favorece a padronização das medidas terapêuticas no que diz respeito até mesmo à normatização e a protocolos para utilização de antimicrobianos em âmbito nosocomial local, como observado em hospitais de grande porte. (COSTABEBER *et al.*, 2016)

## **5. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1. Tipo de Estudo**

Foi realizado um estudo epidemiológico de corte transversal, analítico e retrospectivo.

### **5.2. Local e Tempo de Estudo**

Dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, localizado à Rua Carlos Chagas, s/nº, Bairro São José, Campina Grande, Paraíba. A pesquisa foi elaborada no período de agosto de 2017 a julho de 2018.

O Hospital Universitário Alcides Carneiro possui 08 alas: 06 de enfermarias e 02 Unidades de Terapia Intensiva (UTI), sendo uma cirúrgica (ALA A), uma da pneumologia (ALA B), uma da clínica médica feminina (ALA C), uma da clínica médica masculina (ALA D), uma da infectologia (ALA E), uma da pediatria (enfermaria pediátrica e oncopediatria), uma UTI adulto e uma UTI pediátrica.

Todos esses setores têm características específicas e equipes de profissionais diferentes.

### **5.3. População de Estudo**

Culturas de bactérias de pacientes internados em todas as alas do Hospital Universitário Alcides Carneiro de 1º de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017.

### **5.4. Critérios de Inclusão e Exclusão**

5.4.1. Os critérios de inclusão foram:

a) Resultados de culturas e antibiogramas de pacientes internados em todos os setores do Hospital Universitário Alcides Carneiro, realizadas entre 1º de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017;

b) Culturas obtidas a partir dos seguintes materiais biológicos/métodos: sangue, urina, líquor, aspirado traqueal, lavado brônquico, biópsia (órgão/tecido/osso), secreção cirúrgica de órgão ou cavidade e líquido pleural.

5.4.2. Os critérios de exclusão foram:

- a) Culturas com resultado negativo ou indeterminado;
- b) Culturas sem antibiograma;
- c) Culturas com resultado positivo para micro-organismos sem valor clínico;
- d) Culturas com resultado positivo para micro-organismos que não sejam bactérias.

## **5.5. Instrumento de Coleta de Dados**

Planilha contendo informações microbiológicas dos pacientes com internações no Hospital Universitário Alcides Carneiro.

## **5.6. Procedimento de Coleta de Dados**

A partir do acesso ao banco de dados do Laboratório do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), foram colhidas informações, organizadas em formato de tabela, correspondendo às referências microbiológicas dos pacientes com internações nesse serviço hospitalar, no período de 1º de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017.

## **5.7. Processamento e análise de dados**

Foi utilizado o programa *software* SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences* – versão 21.0) para analisar as variáveis estudadas a fim de comparar o perfil de resistência e sensibilidade dos micro-organismos aos antimicrobianos.

Aplicou-se inicialmente a técnica estatística de análise descritiva, com a apresentação de gráficos descritivos e distribuição percentual. Essa técnica permite apresentar de forma mais eficiente os resultados do estudo, de forma que, ao

empregar o recurso gráfico é possível identificar o comportamento resumido dos dados, permitindo algumas considerações iniciais sobre o estudo.

Além disso, para verificar se existe correlação entre duas variáveis, ou seja, identificar se o posto de uma variável  $x_i$  está influenciando no posto de  $y_i$ , utilizou-se o coeficiente de correlação de postos de Spearman, que é dado por:

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n^3 - n}$$

em que,  $d_i = x'_i - y'_i$  e  $x'_i$  é o posto de  $x_i$  e  $y'_i$  é o posto de  $y_i$ . O posto de uma observação de uma variável é dado pela ordenação de seus valores absolutos, e a partir disso, utiliza-se esses postos ou rank para o cálculo do coeficiente de correlação de postos de Spearman.

Após o cálculo do coeficiente de correlação de postos de Spearman, utilizou-se um teste de hipóteses, para identificar se  $r_s$  é nulo, e nesse caso, não existe correlação, ou se de fator  $r_s$  não seja nulo, e conseqüentemente, existe correlação entre os postos das duas variáveis analisadas. Para isso, utiliza-se o teste conhecido como teste de significância de  $r_s$ , utilizando as seguintes hipóteses:

$H_0$  - O coeficiente de correlação é nulo, ( $r_s=0$ )

$H_1$  - O coeficiente de correlação não é nulo, ( $r_s \neq 0$ )

O nível de significância do teste foi de  $\alpha=0,05$ .

Em busca de uma análise mais específica em cada Ala do HUAC, buscou-se identificar quais os micro-organismos foram mais presentes em cada Ala durante os anos de 2015, 2016 e 2017.

Para a análise dos dados, utilizou-se estatística descritiva, com a apresentação do índice de prevalência em nível percentual. O índice de prevalência é baseado no percentual máximo de micro-organismo encontrados, ou seja, encontra-se o micro-organismo que mais foi observado em cada Ala e em cada ano.

No presente estudo, verificou-se diferença entre os grupos, foi utilizado o teste não-paramétrico conhecido como a prova U de Mann-Whitney que tem o intuito de verificar se dois grupos independentes foram ou não extraídos da mesma população, ou seja, se há evidências estatisticamente significativa da diferença de grupos. (SIEGEL; CASTELLAN, 1975)

O teste consiste na ordenação dos dados, em que é denominada como sendo os postos dos dados e a partir disso é construído a estatística U para o teste que

pode ser evidenciado em uma tabela ou também construído o p-valor que será comparado ao nível de significância considerado no estudo.

Desta forma, o primeiro passo é a formulação das hipóteses, em que no estudo temos que:

$H_0$  = Não existe diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas

$H_1$  = Existe diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas

## 5.8. Aspectos Éticos

Visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, o estudo seguiu os princípios *prima facie* da Bioética, configurados no princípio da autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. A presente pesquisa passou, e foi aprovada sob número CAAE 86132317.1.0000.5182, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro, no dia 23 de abril de 2018 (Parecer nº 2.618.910), na qual foram seguidos a Resolução nº 196/1996 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde.



## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. Quantidade de Bactérias

Observou-se que as alas A e B são as de menor incidência de infecções, no entanto, a Ala A é uma enfermaria cirúrgica e deveria ser a de menor índice de contaminação, foram encontradas 130 culturas com crescimento bacteriano durante o período observado, superando a ala B, a qual foi a ala com menor número absoluto de culturas positivas (Tabela 1). A ala B é uma ala de clínica médica para pacientes com patologias respiratórias, em sua maioria são por exacerbação de DPOC, cuja principal causa respiratória de exacerbação são as infecções bacterianas. Então, esperava-se que fosse obtido um maior índice de infecção nesta ala do que na anterior, no entanto, essa realidade pode ser devido a uma menor de solicitação de culturas na Ala B, visto que muitos desses pacientes já chegam em uso de antibioticoterapia. Já a primeira ala, possivelmente, encontra-se um percentual maior de pacientes com dispositivos invasivos como por exemplo sonda vesical de demora (SVD), gastrostomia (GTT) e drenos, levantando-se o raciocínio sobre infecções causadas por manipulação.

As alas C e D são duas alas de clínica médica, sua estrutura física é contígua, distinguem-se por uma ser feminina e a outra masculina, respectivamente, com equipes de profissionais separados também. Pela estruturação física e por ter cuidados semelhantes esperava-se que ambas tivessem perfil microbiológico e incidência semelhantes. No entanto, foi visto que a ala D ao longo dos anos teve uma incidência decrescente, discordante, inclusive, das demais alas, podemos inferir que há um maior cuidado pela equipe de profissionais ou não estão sendo solicitadas culturas para o tratamento adequado do paciente (Tabela 1).

Já a ala E acreditava-se que fosse identificada uma maior incidência de infecções bacterianas, pois é a enfermaria de doenças infectocontagiosas, porém houve um crescimento semelhante às demais enfermarias (Tabela 1), talvez devido a um uso mais criterioso de antimicrobianos.

Na UTI, os pacientes já são mais predispostos a infecção, visto que possuem diversas portas de entrada, como acesso venoso central, ventilação mecânica e outros dispositivos. Na UTI adulto do HUAC, os pacientes já vêm de outras enfermarias ou de outros hospitais, possuindo uma flora bacteriana modificada.

A UTI e ala pediátricas seguem o mesmo perfil de pacientes, com patologias que são correspondentes à faixa etária. Assim como as demais alas, apresentaram igualmente um crescimento do número total de micro-organismos, exibiram o segundo maior montante em 2017, ficando atrás apenas da UTI adulto (Tabela 1)

Embora as unidades de terapia intensiva respondam por menos de 10% do total de leitos na maioria dos hospitais, estudos mostram que mais de 20% de todas as infecções nosocomiais são adquiridas em UTI. (MARCHAIM; KAYE, 2019)

Assim como é observado na Tabela 1 onde a UTI adulto corresponde à aproximadamente 38% em relação às demais alas ou setores do serviço. Em um estudo internacional com 1265 UTIs, 60% dos pacientes da UTI no momento da pesquisa foram considerados infectados. (MARCHAIM; KAYE, 2019)

Pode-se observar na Tabela 1 um maior número de cepas nos pacientes internados na UTI adulto avaliados ao longo dos anos, bem como no resultado total, estando nesta ala os doentes mais graves. Em pacientes críticos, o tempo de internação geralmente é estendido, fato que está relacionado a maior incidência de infecções nosocomiais por bactérias multirresistentes. Um estudo multicêntrico de vigilância de coorte prospectivo com 46 hospitais na América Central e do Sul, Índia, Marrocos e Turquia, mostrou uma taxa global de 14,7% (ou 22,5 infecções por 1000 dias na UTI). (MARCHAIM; KAYE, 2019; MILLAN *et al.*, 2012)

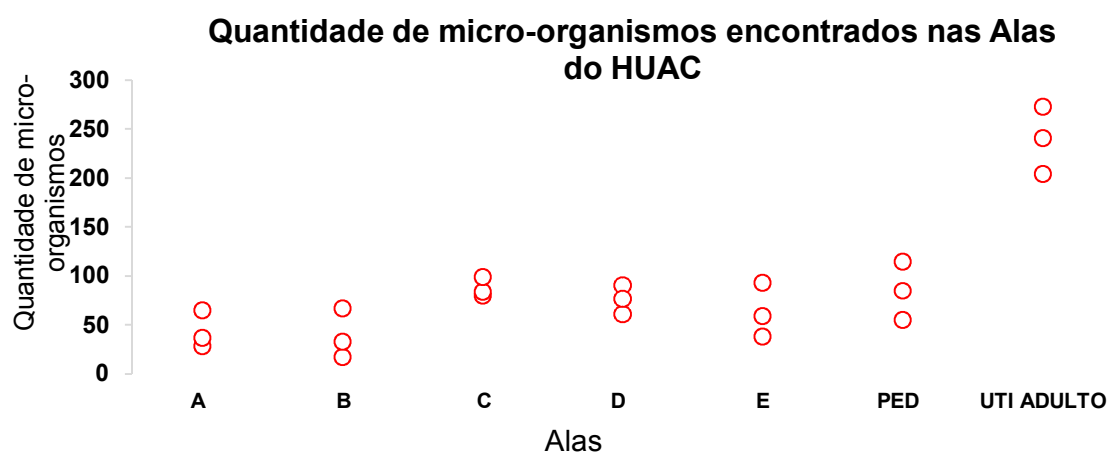
Tabela 1 - Total de culturas bacterianas positivas encontradas em cada Ala do HUAC em diferentes anos.

| Ala        | Ano  |      |      | Total |
|------------|------|------|------|-------|
|            | 2015 | 2016 | 2017 |       |
| A          | 28   | 37   | 65   | 130   |
| B          | 17   | 33   | 67   | 117   |
| C          | 80   | 84   | 99   | 263   |
| D          | 90   | 61   | 77   | 228   |
| E          | 38   | 59   | 93   | 190   |
| UTI Adulto | 204  | 241  | 273  | 718   |
| Pediatria  | 55   | 85   | 115  | 255   |
| Total      | 512  | 600  | 789  | 1.901 |

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Analisando descritivamente os resultados apresentados na Figura 1, observe que a quantidade de micro-organismos encontrados na UTI adulta é bem superior à encontrada em todas as outras alas. No entanto, é necessário utilizar o teste de Mann-Whitney para realizar a comparação entre as quantidades desses patógenos encontrados em cada ala e verificar se existe diferença estatisticamente significativa.

Figura 1: Gráfico de dispersão o ano de coleta e a quantidade de micro-organismos encontrados nas Alas do Hospital Universitário Alcides Carneiro.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

Utilizando o *software SPSS Statistic 21.0*, tornou-se possível a aplicação do teste e obteve-se os resultados na Tabela 2 abaixo.

Desta forma, de acordo com a Tabela 2, observando o p-valor de cada comparação que é menor do que 0,05, temos evidências estatísticas para rejeitar a

hipótese nula ao nível de significância 5%, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa entre as alas comparadas. Diante disso, observa-se que a ala de UTI adulta, conforme discutido na análise descritiva e de acordo com o teste de Mann-Whitney, realmente apresenta quantidades de micro-organismos superiores às outras alas, pois o valor do p-valor em todos os casos foi inferior a 0,05.

Além disso, a ala C também apresentou diferença estatisticamente significativa entre a ala A e a ala B. Ressalta-se que p-valor superior a 0,05, significa que as alas comparadas são estatisticamente semelhantes, como pediatria que apresenta diferença apenas com a UTI adulta. Demonstra-se, com isso, que a quantidade de micro-organismos encontrados na pediatria são equivalentes ao valor das demais alas, com exceção da UTI adulta.

Tabela 2: Comparação múltipla dos postos do número de micro-organismos encontrados

| Variável   | Posto médio | Soma dos postos | U de Mann-Whitney | P-valor         |
|------------|-------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| A          | 3,67        | 11              |                   |                 |
| B          | 3,33        | 10              | 4                 | 0,827           |
| A          | 2           | 6               | 0                 | <b>0,049535</b> |
| C          | 5           | 15              |                   |                 |
| A          | 2,33        | 7               | 1                 | 0,127           |
| D          | 4,67        | 14              |                   |                 |
| A          | 2,67        | 8               | 2                 | 0,275           |
| E          | 4,33        | 13              |                   |                 |
| A          | 2,33        | 7               | 1                 | 0,127           |
| Pediatria  | 4,67        | 14              |                   |                 |
| A          | 2           | 6               | 0                 | <b>0,049535</b> |
| UTI Adulta | 5           | 15              |                   |                 |
| B          | 2           | 6               | 0                 | <b>0,049535</b> |
| C          | 5           | 15              |                   |                 |
| B          | 2,33        | 7               | 1                 | 0,127           |
| D          | 4,67        | 14              |                   |                 |
| B          | 2,67        | 8               | 2                 | 0,275           |
| E          | 4,33        | 13              |                   |                 |
| B          | 2,33        | 7               | 1                 | 0,127           |
| Pediatria  | 4,67        | 14              |                   |                 |
| B          | 2           | 6               | 0                 | <b>0,049535</b> |
| UTI Adulta | 5           | 15              |                   |                 |
| C          | 4,33        | 13              | 2                 | 0,275           |
| D          | 2,67        | 8               |                   |                 |
| C          | 4,33        | 13              | 2                 | 0,275           |
| E          | 2,67        | 8               |                   |                 |
| C          | 3,33        | 10              | 4                 | 0,827           |
| Pediatria  | 3,67        | 11              |                   |                 |
| C          | 2           | 6               | 0                 | <b>0,049535</b> |
| UTI Adulta | 5           | 15              |                   |                 |
| D          | 4           | 12              | 3                 | 0,512691        |
| E          | 3           | 9               |                   |                 |
| D          | 3,33        | 10              | 4                 | 0,827           |
| Pediatria  | 3,67        | 11              |                   |                 |
| D          | 2           | 6               | 0                 | <b>0,049535</b> |
| UTI Adulta | 5           | 15              |                   |                 |
| E          | 3           | 9               | 3                 | 0,512691        |
| Pediatria  | 4           | 12              |                   |                 |
| E          | 2           | 6               | 0                 | <b>0,049535</b> |
| UTI Adulta | 5           | 15              |                   |                 |
| Pediatria  | 2           | 6               | 0                 | <b>0,049535</b> |
| UTI Adulta | 5           | 15              |                   |                 |

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

## 6.2. Distribuição de Bactérias

No intuito de verificar se existe alguma correlação entre o número de micro-organismos encontrados no HUAC, independente de qual ala seja, e o tempo de observação, ou seja, verificar se existe uma tendência crescente ou decrescente ao passar do tempo, utilizou-se o coeficiente de correlação de postos de Spearman ( $r_s$ ).

Trata-se de uma análise não-paramétrica, em que a partir do seu coeficiente é possível verificar indícios de correlação positiva ou negativa, fraca, moderada, forte ou nula. Para isso, se faz necessário que as variáveis estudadas sejam da mesma população, em que nesse estudo trata-se da variável “ano” e a “quantidade de micro-organismos encontrados nas alas” do Hospital Universitário Alcides Carneiro.

Analisando descritivamente o resultado apresentado na Figura 2, percebe-se que aparenta ter uma tendência crescente, ou seja, à medida que o tempo aumenta, há um aumento na quantidade de micro-organismos encontrados no hospital e com o coeficiente de correlação de postos de Spearman igual a  $r_s=0,4045$ , significa que há uma correlação positiva fraca. Para comprovar se o coeficiente de correlação de postos de Spearman é significativo, deve-se então realizar o teste de hipótese para o coeficiente, conhecido como teste de significância de  $r_s$ , utilizando as seguintes hipóteses:

$H_0$  = O coeficiente de correlação é nulo, ( $r_s=0$ )

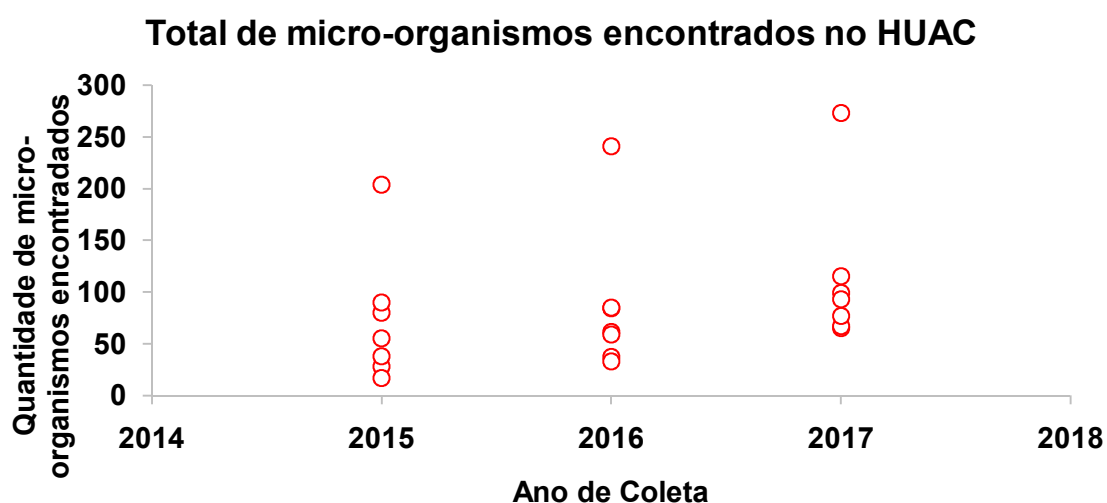
$H_1$  = O coeficiente de correlação não é nulo, ( $r_s \neq 0$ )

O nível de significância do teste será de  $\alpha=0,05$ . Sendo assim, para o coeficiente de correlação de postos de Spearman  $r_s=0,4045$ , o teste de significância apresentou p-valor igual a **0,069**, e desta forma, não se rejeita a hipótese nula, que o coeficiente de correlação é nulo, ou seja, não existe correlação, pois o p-valor foi superior a 0,05.

Mesmo o teste dando não significativo a um nível de significância 5%, ressalta-se que pode ser significativo a um nível maior, como por exemplo 10% e que seu resultado deve ser explorado de modo que mostre que há um aumento considerável na quantidade de bactérias observadas com o passar dos anos e que isso deve ser investigado.

De uma forma geral, houve crescimento na incidência de infecções diagnosticadas no HUAC, o que pode ser reflexo de um aprimoramento no diagnóstico ou de um pior serviço prestado ao paciente (Figura 2). Esses dados crescentes nos levam ao questionamento se está havendo contaminação dos pacientes através da equipe, devido à falta de uso de EPIs ou mesmo de cuidados de higienização. Tendo em vista o estado de portador (uma relação simbiótica comensal entre um micro-organismo com o seu hospedeiro sem ele produzir sinais ou sintomas de infecção, sendo esse micro-organismo facilmente transmissível a outro hospedeiro suscetível) representa uma fonte importante de disseminação principalmente na área nosocomial. Neste sentido, a frequência de portadores observada nos estudos revela a circulação perturbadora de bactérias multirresistentes principalmente em pacientes de áreas críticas. (GAMBOA *et al.*, 2016)

Figura 2: Gráfico de dispersão o ano de coleta e a quantidade de micro-organismos encontrados no Hospital Universitário Alcides Carneiro



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

### 6.3. Bactérias mais resistentes

Em um segundo banco de dados da pesquisa tem-se o percentual de resistência de 102 micro-organismos (Tabela 3) que foram submetidos a aplicação de testes de cultura no ano de 2015, 2016 e 2017. Selecionamos por objetivo, para melhor analisar tais informações, encontrar e destacar quais os 5 patógenos de

relevância clínica mais resistentes aos antimicrobianos. Além disso, é possível encontrar quais os antibióticos que possibilitaram aos micro-organismos maior resistência, ou seja, encontrar o medicamento com menor ou ausência de eficiência.

De maneira geral, ao observar a análise descritiva dos dados, tem-se que a média de resistência de todos os micro-organismos testados nos anos de 2015, 2016 e 2017 foi igual a 43,03%. Na Tabela 3 tem-se que a resistência máxima encontrada nos dados foi de 100% e a mínima foi de 0,00%.

Tabela 3: Análise descritiva dos dados de maneira geral

| Número de micro-organismos | Média Geral de resistência | Resistência Máxima | Resistência Mínima |
|----------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| 102                        | 43,03%                     | 100,00%            | 0,00%              |

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

A Figura 3 apresenta os micro-organismos de relevância clínica com maiores índices de resistência. Observa-se que o *Enterobacter cloacae* é o mais resistente, com média de resistência de 100% em 15 medicamentos diferentes. Seguido por *Staphylococcus cohnii spp cohnii*, *Pseudomonas spp*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella spp* respectivamente.

### 6.3.1. *Enterobacter spp*

A prevalência de *Enterobacter* aumentou consideravelmente desde a introdução de cefalosporinas de espectro estendido na prática médica. Como eles possuem uma grande capacidade de adaptação, frequentemente esses micro-organismos desenvolvem resistência aos antimicrobianos de largo espectro, incluindo cefalosporinas de 4ª geração. (ROSA, 2015)

No presente estudo, a *E. cloacae* apresentou resistência de 100,0% a todas as cefalosporinas testadas, inclusive ao cefepime. (Tabela 4)

O gênero *Enterobacter* pertence a um grupo de bactérias denominado ESCPM (*Enterobacter spp*; *Serratia marcescens*; *Citrobacter freundii*; *Providencia spp* e *Morganella morganii*) que são bacilos gram negativos produtores constitutivos de beta-lactamases cromossômicas, denominadas cefalosporinas de tipo AmpC de Classe C de Ambler que quando expressas em grandes quantidades podem



hidrolisar cefalosporinas de espectro estendido, penicilinas e monobactâmicos. (ROSA, 2015)

Estudos demonstraram que isolados clínicos dessas espécies são naturalmente resistentes às aminopenicilinas, e cada vez mais exibem alto nível de resistência a ampicilina. (ROSA, 2015). Obteve-se no banco de dados do HUAC uma resistência de 100,0% a essa classe de antimicrobianos. (Tabela 4)

O aumento da frequência de uso dos carbapenêmicos, induziu o surgimento de Enterobactérias resistentes aos mesmos. Em nosso estudo a resistência da *E. cloacae* foi de 100,0% para os três carbapenêmicos: ertapenem, imipenem e meropenem (Tabela 4). Um estudo realizado por Lefevre *et al.* (2013), na Europa, avaliou, durante 6 meses, 523 pacientes de UTI. A taxa de colonização por Gram-negativos resistentes ao imipenem aumentou de 5,6% para 58,6%. Comparando-se ao banco de dados dessa pesquisa, observa-se uma porcentagem, no HUAC, superior e bastante significativa de 100,0% de resistência ao imipenem (Tabela 4). (ROSA, 2015)

O *Enterobacter* pode tornar-se resistente aos carbapenêmicos devido à sua superprodução de AmpC-beta-lactamase da Classe C de Ambler associado com a perda de proteína de membrana e/ou produção de carbapanemases das Classes A, B, C e D de Ambler. (ROSA, 2015)

### **6.3.2. *Staphylococcus spp***

A tabela 4 mostra resistência de 100% a todos os medicamentos testados, com exceção da Resistência induzida à clindamicina, tendo em vista que os isolados resistentes à oxacilina ou meticilina também são resistentes à maioria dos agentes betalactâmicos, incluindo as cefalosporinas. As exceções são a ceftarolina e o ceftobiprole, cefalosporinas de quinta geração. (LOWY, 2019)

Em um estudo transversal realizado no Hospital Regional do Seridó, em Caicó, Rio Grande do Norte (RN), um município no nordeste do Brasil, foi verificado que cerca de 90% dos pacientes internados tinham *Staphylococcus sp.* nas narinas, sendo grande parte *estafilococos coagulase* negativos (SCN), como por exemplo o *Staphylococcus cohnii spp cohnii*, no lugar de *S. aureus*. Ainda que *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) seja mais estudado, o gene *mecA*, responsável por sua resistência à meticilina, também pode ser encontrado em cepas de

*Staphylococcus* negativo para coagulase e resistente à metilina (MR-CONS). (LOWY, 2019)

### 6.3.3 *Pseudomonas spp*

A resistência adquirida pela *P. aeruginosa* a vários antibióticos e o poder de adquiri-la durante a terapia indica a virulência bacteriana. Os mecanismos de sua resistência incluem: AmpC beta-lactamase, beta-lactamase de espectro estendido, regulação negativa da proteína de membrana externa OprD, uma porina específica de carbapenêmico, bombas de efluxo de múltiplas drogas, capacidade do organismo de formar um biofilme, possível transferência de um gene da metilase 16S rRNA de Actinomycetes. (KANJ; SEXTON, 2018)

No perfil do HUAC, observou-se que se tem uma resistência de 0,0% a carbapenêmicos pela *Pseudomonas spp* e de 58,7% pela *P. aeruginosa*, a resistência a carbapenêmicos, onde foi testado apenas meropenem, levantando a hipótese da presença de cepas diferentes. Pode-se surgir por mutação resultando na perda de uma porina específica de carbapenem. Menos frequentemente, as metalo-beta-lactamases (MBLs) são responsáveis pelo mecanismo de resistência. O impacto potencial de uma enzima, denominada PER-1, foi ilustrado em uma série de 26 infecções por *P. aeruginosa* em Siena, Itália. Nove expressaram PER-1 e os outros 17 não expressaram as enzimas degradantes beta-lactamases de espectro alargado mediadas por plasmídeos (ESBL). Sete dos nove com expressão da enzima PER-1 não responderam à terapia antibiótica, incluindo os carbapenêmicos. Em comparação, apenas 4 dos 14 não-ESBL não responderam, incluindo apenas um dos oito tratados com um carbapenêmico. (KANJ; SEXTON, 2018)

Em estudos na América do Norte, no período de 2005 a 2010, a resistência da *Pseudomonas*, em isolados intra-abdominais e do trato urinário aumentou de 22 para 33%, a resistência ao imipenem (20%), a cefepima e a ceftazidima (23 a 26%) permaneceram essencialmente inalteradas e a resistência à amicacina diminuiu (de 11 para 3%). Os percentuais de resistência a esse aminoglicosídeo no HUAC pela *Pseudomonas spp* foi de 0,0% e pela *P. aeruginosa* de 41%. Os padrões de resistência foram diferentes em outros locais: na África do Sul, a resistência a cefepima, ceftazidima e imipenem foi de 25 a 26%; na China, as taxas de resistência à amicacina é de 8%. (KANJ; SEXTON, 2018)

A infecção do trato urinário (ITU) é a infecção nosocomial mais prevalente e, ainda que a *E. coli* seja o principal micro-organismo causador, outros uropatógenos também podem ser responsáveis por essa patologia como a *Pseudomonas (aeruginosa e spp)*, que apresentou, em uma pesquisa com pacientes internados no HUAC, alta taxa de resistência: 40% para piperacilina associada a tazobactam; 14,28% para meropenem; 66,66% para cefoxitina; 83,33% para ceftazidima; 71,43% para amicacina. (BARACUHY *et al.*, 2013)

Comparando-se com o observado na Tabela 4, constata-se uma diferença entre a *Pseudomonas sp.* e *P. aeruginosa*, visto que a primeira apresentou aumento da resistência para ceftazidima (100%), redução para meropenem (0,0%), enquanto que a segunda mostrou resistência maior para meropenem (58,7%) e menor para ceftazidima (49,3%). Porém tanto na *Pseudomonas sp.* e *P. aeruginosa* houve diminuição da resistência à amicacina: 0,0% e 41%, respectivamente.

Acredita-se que a resistência a múltiplas drogas em *P. aeruginosa* seja secundária às bombas de efluxo na superfície bacteriana. Um estudo demonstrou que a adição de um inibidor de efluxo *in vitro* diminuiu as MICs de isolados de *P. aeruginosa* para vários antibióticos. (KANJ; SEXTON, 2018)

#### **6.3.4. *Klebsiella spp***

Estima-se que as espécies de *Klebsiella* sejam responsáveis por 3 a 8% de todas as infecções bacterianas nosocomiais, sendo as manifestações mais comuns infecção do trato urinário, pneumonia e bacteremia primária. Os principais fatores de risco para essas infecções são o uso prévio de antibióticos e o uso de dispositivos plásticos invasivos, como cateteres vesicais, tubos endotraqueais e cateteres intravenosos. O amplo uso de antibióticos também é responsável pelo desenvolvimento da resistência *K. pneumoniae* a múltiplas drogas. Ressaltando que no atual estudo essa bactéria ocupa a quinta posição dentre as bactérias mais resistentes encontradas no HUAC (Figura 3). (YU; CHUANG., 2019)

Em um estudo realizado no HUAC em 2012, com pacientes com diagnóstico de ITU, a *Klebsiella spp* apresentou uma sensibilidade somente às cefalosporinas de segunda geração, caracterizadas pela cefoxitina (80,0%), e aos carbapenêmicos, caracterizados pelo meropenem (80,0%). Demais antibióticos obtiveram baixa

sensibilidade e por conseguinte contraindica-se sua utilização como terapia empírica, a saber: ampicilina (0,0%), cefalotina(10,0%), cefotaxima (30,0%), ceftazidima (33,33%), gentamicina(40,0%), levofloxacina (25,0%), amicacina (60,0%), ciprofloxacina(30,0%), nitrofurantoína (28,57%) e SMX/TMP-Sulfametoxazol + Trimetoprima (SMX-TMP) (25%). (BARACUHY *et al.*, 2013)

Já na avaliação feita nos anos de 2015, 2016 e 2017, percebe-se um aumento importante da resistência às cefalosporinas de segunda geração, representadas pela cefuroxima (100%), cefuroxima axetil (100%) e cefoxitina (100%), bem como da resistência aos carbapenêmicos, representados pelo meropenem (67%), nota-se ainda uma redução considerável da resistência à cefalosporina de primeira geração, representada pela cefalotina (50%), e da nitrofurantoína(0,0%), demais fármacos apresentaram perfis de resistência semelhantes. Necessitando, portanto, revera utilização dessas drogas devido às mudanças observadas no padrão de resistência.

O mais clinicamente importante das carbapenemases de Classe A é o grupo de *K. pneumoniae carbapenemase* (KPC). Estas enzimas residem em plasmídeos transmissíveis e conferem resistência à maioria dos betalactâmicos. Diversas variantes diferentes de enzimas KPC foram identificadas no mundo. Algumas das variantes hidrolisam os betalactâmicos a taxas variáveis, o que pode contribuir para diferentes perfis de susceptibilidade em bactérias produtoras de KPC quando testadas *in vitro*. O KPC pode ser transmitido de *Klebsiella* para outros gêneros, incluindo *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Serratia* e *Enterobacter spp.* Outro carbapenemase, o BKC-1, foi detectado em isolados clínicos raros de *K. pneumoniae* no Brasil. (QUALE; SPELMAN, 2019)

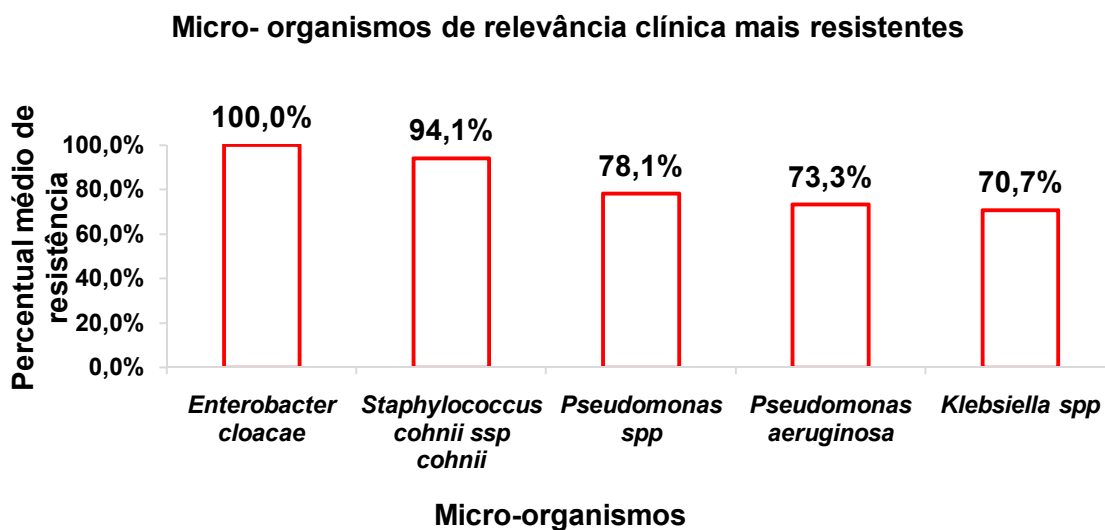
O uso disseminado de carbapenêmicos para casos suspeitos de infecção por bactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) tem contribuído para o desenvolvimento de resistência a carbapenêmicos em muitas espécies de bactérias. Na realidade do HUAC, o percentual de resistência da *K. pneumoniae* foi de um mínimo de 50,0% e máximo de 100,0% aos betalactâmicos testados (Tabela 4). Demonstra-se também uma resistência de 100% ao imipenem e de 67% ao ertapenem e ao meropenem (Tabela 4), comprovando um progressivo aumento da resistência a esses antimicrobianos, tendo em vista que antes a prevalência de *K. pneumonie* resistente a carbapenêmicos era de 1% em 2000 e maior que 8% em 2007. Além disso, em setembro de 2012, *K. pneumonie* resistente

a carbapenêmicos havia sido relatada em 42 estados dos EUA. (MOEHRING; ANDERSON, 2019)

A tabela 4 evidencia que a *Klebsiella* spp. apresentou resistência de 100% às cefalosporinas de segunda geração (cefotaxima e cefuroxima); 67% às de terceira geração (ceftriaxona); e de 67% às de quarta geração (cefepima). A carga de resistência antimicrobiana entre as infecções da corrente sanguínea causadas por micro-organismos Gram-negativos é substancial. Como exemplo, entre as 27.766 infecções da corrente sanguínea associadas à linha central relatadas à Rede Nacional de Segurança de Saúde (NHSN) nos Estados Unidos entre 2009 e 2010, a prevalência de resistência a antibióticos de amplo espectro foi medida da seguinte forma: *K pneumoniae* - 29% e 13% resistentes a cefalosporinas de terceira ou quarta geração e carbapenêmicos, respectivamente. (MOEHRING R; ANDERSON, 2019)

O tratamento de *K. pneumoniae* não é diferente do de outras espécies produtoras de ESBL. Uma observação clínica importante é que o uso de um oximino-beta-lactâmico (por exemplo, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona ou cefepima) para tratar infecções graves causadas por *K. pneumoniae* produtoras de ESBL está associado a uma alta taxa de falha do tratamento. (YU; CHUANG 2019) Tal fato também é visto nesta pesquisa onde penicilinas e cefalosporinas despontaram entre os principais antimicrobianos resistentes (Figura 4).

Figura 3: Distribuição percentual dos micro-organismos de relevância clínica com maiores índices médio de resistência a medicamentos testados



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Na Tabela 4 são apresentados os medicamentos que cada um dos cinco micro-organismos mais resistentes (Figura 3) foram submetidos aos testes. Observe-se que o *Staphylococcus cohnii ssp cohnii* teve resistência em 100% de 15 medicamentos. Sendo algo preocupante, tendo em vista que, a Figura 3 demonstra que *Staphylococcus cohnii ssp cohnii* (um tipo de *Staphylococcus coagulase-negativo*) e *Klebsiella spp* são dois dos cinco micro-organismos com maior resistência e pesquisas indicam que eles estão entre os patógenos mais comumente responsáveis pelas infecções relacionadas com a assistência à saúde: *Staphylococcus aureus* (14%), *Staphylococcus coagulase-negativo* (12,6%), *Klebsiella spp.* (12%) e *Acinetobacter spp.* (11,4%).(SIQUEIRA et al.,2018)

Tabela 4: Percentuais médios de resistência para os cinco micro-organismos mais resistentes de acordo com cada antimicrobiano testado

| Antimicrobianos                     | <i>Enterobacter cloacae</i> | <i>Staphylococcus cohnii ssp cohnii</i> | <i>Pseudomonas sp</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Klebsiella sp</i> |
|-------------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------|-------------------------------|----------------------|
| Linezolida                          | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Teicoplanina                        | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Oxacilina                           | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Ácido Nalidíxico                    | -                           | -                                       | 100,0%                | 100,0%                        | -                    |
| Tigeciclina                         | 100,0%                      | -                                       | -                     | -                             | 100,0%               |
| Ampicilina                          | 100,0%                      | -                                       | -                     | 100,0%                        | 100,0%               |
| Moxifloxacina                       | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Ampicilina/ Sulbactam               | 100,0%                      | -                                       | -                     | 100,0%                        | 100,0%               |
| Rifampicina                         | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Benzilpenicilina                    | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Teste de screening de cefoxitina    | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Cefoxitina                          | 100,0%                      | -                                       | -                     | -                             | 100,0%               |
| Vancomicina                         | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Ácido Fusídico                      | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Eritromicina                        | -                           | 100,0%                                  | -                     | -                             | -                    |
| Cefuroxima                          | 100,0%                      | -                                       | 100,0%                | 99,0%                         | 100,0%               |
| Cefuroxima Axetil                   | 100,0%                      | -                                       | 100,0%                | 99,0%                         | 100,0%               |
| Ceftriaxona                         | 100,0%                      | -                                       | 100,0%                | 98,3%                         | 67,0%                |
| Trimetoprim/Sulfametoxazol          | -                           | 100,0%                                  | 100,0%                | 100,0%                        | 50,0%                |
| Amoxicilina/ Ácido clavulânico      | -                           | -                                       | 100,0%                | 98,3%                         | 50,0%                |
| Ertapenem                           | 100,0%                      | -                                       | -                     | -                             | 67,0%                |
| Imipenem                            | 100,0%                      | -                                       | 100,0%                | 65,3%                         | 100,0%               |
| Nitrofurantoína                     | -                           | -                                       | 100,0%                | 98,3%                         | 0,0%                 |
| Ciprofloxacina                      | 100,0%                      | 100,0%                                  | 100,0%                | 54,0%                         | 67,0%                |
| Cefalotina                          | -                           | -                                       | -                     | 100,0%                        | 50,0%                |
| Ceftazidima                         | 100,0%                      | -                                       | 100,0%                | 49,3%                         | 100,0%               |
| Gentamicina                         | 100,0%                      | 100,0%                                  | 100,0%                | 50,0%                         | 33,0%                |
| Cefepima                            | 100,0%                      | -                                       | 50,0%                 | 52,3%                         | 67,0%                |
| Norfloxacina                        | -                           | 100,0%                                  | 0,0%                  | 57,3%                         | 100,0%               |
| Meropenem                           | 100,0%                      | -                                       | 0,0%                  | 58,7%                         | 67,0%                |
| Clindamicina                        | -                           | 100,0%                                  | -                     | 11,0%                         | -                    |
| Amicacina                           | 100,0%                      | -                                       | 0,0%                  | 41,0%                         | 67,0%                |
| Colistina                           | -                           | -                                       | 100,0%                | 18,5%                         | -                    |
| Piperacilina/Tazobactam             | -                           | -                                       | -                     | -                             | 0,0%                 |
| Resistência induzida a clindamicina | -                           | 0,0%                                    | -                     | -                             | -                    |
| Média Geral                         | <b>100,0%</b>               | <b>94,1%</b>                            | <b>78,1%</b>          | <b>73,3%</b>                  | <b>70,7%</b>         |

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

#### 6.4 Antimicrobianos mais resistentes

Além disso, verificou-se quais os seis antibióticos que possibilitaram maiores índices de resistência em micro-organismos testados pertencem ao grupo dos betalactâmicos, fazem parte do subgrupo das penicilinas (benzilpenicilina, ampicilina

e oxacilina) e cefalosporinas (cefuroxima axetil, cefuroxima, cefalotina). Essa análise mostra os principais antimicrobianos com menor eficiência e que devem ter seu emprego analisado, se é cabível no início de tratamento do combate a esses patógenos, devido a sua ineficiência. A Figura 4 mostra que o antibiótico Benzilpenicilina possibilitou em média 78,4% de resistência em 24 micro-organismos testados. Em segundo vem a Ampicilina que foi testada em 61 micro-organismos e apresentou percentual médio de resistência de 78,1%. Em seguida, apresenta-se a Oxacilina que foi testada em 18 micro-organismos e apresentou em média 74,8% de resistência. A Cefuroxima Axetil foi testada em 61 micro-organismos, a Cefuroxima em 63 micro-organismos e a Cefalotina em 34 micro-organismos, com 74,5%, 72,1%, 71,8% de resistência, respectivamente.

Entre as cefalosporinas de primeira geração, podem ser encontrados valores percentuais de resistência microbiana hospitalar que chegam a 72,2% para uso de cefalotina, bem como 59,9% para uso de cefazolina. Quanto à cefotaxima, de segunda geração, foram encontrados valores percentuais de resistência hospitalar que variaram entre 39% e 91%. (LESMES; ALEXANDER, 2015; GRILLO *et al.*, 2013)

Entre as de terceira geração, para a ceftazidima, foram encontrados percentuais de resistência, também em ambiente nosocomial, entre 8% e 50% e para a ceftriaxona 52,7% e 66,7%. Para a cefepima, cefalosporina de quarta geração, obteve-se percentuais entre 11% e 18%. Todas estas faixas percentuais variaram conforme as espécies estudadas, os locais estudados, os tamanhos de amostra e o ano das pesquisas. (MALDONADO *et al.*, 2014; GRILLO *et al.*, 2013)

Os estudos acima citados mostram uma resistência crescente às cefalosporinas que foi maior no HUAC para as de primeira (cefalotina) e de segunda geração (cefuroxima, cefuroxima axetil).

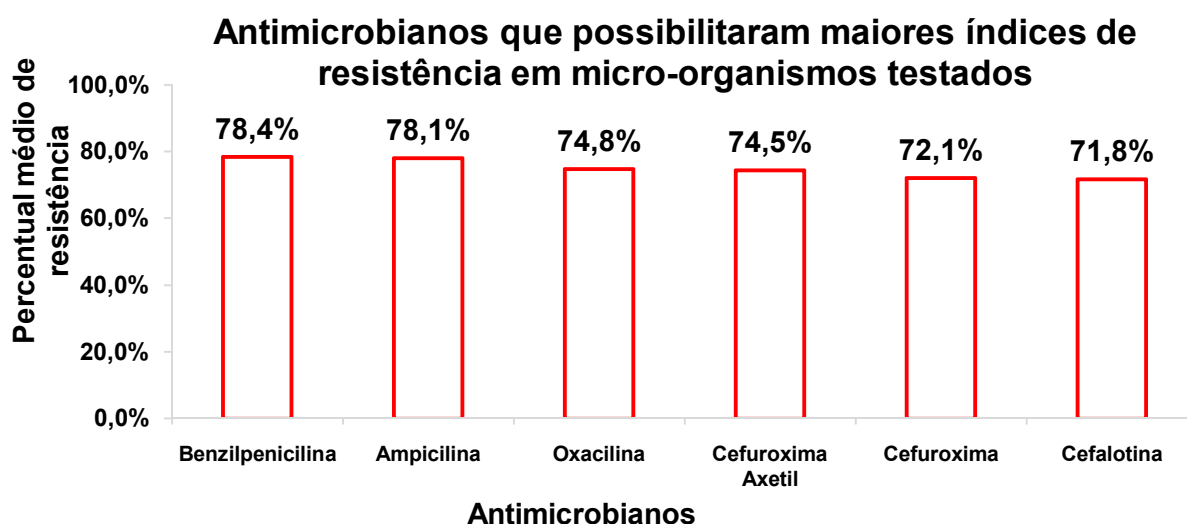
Os três fármacos, benzilpenicilina, ampicilina e oxacilina, que apresentaram maior incidência de resistência são derivados da penicilina. Pesquisas evidenciam que o uso frequente de penicilinas ao longo da história, favoreceu o surgimento de cepas resistentes a estes antibióticos, chamadas *Oxacillin-resistant Staphylococcus aureus* (ORSA), estes micro-organismos geralmente exibem resistência prolongada a todos os  $\beta$ -lactâmicos. Essas cepas são consideradas ORSA devido à produção de enzima penicilinase que confere resistência a penicilinas semi-sintéticas



(metilicina /oxacilina) e antibióticos  $\beta$ -lactâmicos que dificultam o tratamento de infecções estafilocócicas. (ALMEIDA *et al.*, 2017)

Em um estudo que efetuou o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em áreas críticas de um hospital foram encontrados níveis elevados de resistência a meropenem, cefepima, azatreonam, ciprofloxacino, ceftoxitina, amicacina e tetraciclina, porém 100% desses isolamentos foram sensíveis a colistina (GAMBOA, *et al.*, 2016). Dessa forma, também foi observado no estudo no HUAC, onde se observa resistência de 58,7% ao meropenem, 52,3% ao cefepime, 54% ao ciprofloxacino e de 41% à amicacina, no entanto o medicamento colistina apresentou uma sensibilidade um pouco menor de aproximadamente 80%.

Figura 4: Distribuição percentual dos antimicrobianos que possibilitaram maiores índices médios de resistência em micro-organismos testados



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

## 6.5 Bactérias mais prevalentes por Ala

Os quatro organismos mais resistentes encontrados, de acordo com a Tabela 5 foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

De acordo com os resultados (Tabela 5), na Ala A em todos os anos o micro-organismo/isolante com maior predominância foi o *Escherichia coli*, entretanto é possível verificar que com o passar do tempo, sua predominância vai diminuindo, passado de 35,7% em 2015 para 29,7% em 2016, sendo que em 2017 caiu mais

ainda, com 16,9% de predominância. Esse micro-organismo se mostrou presente como o mais prevalente na Ala citada, porém esse dado foi de encontro ao seu percentual de resistência, o qual não foi significativo dentre as bactérias mais resistentes (Figura 3).

Essa predominância da *E. coli* pode ser comprovada em um estudo realizado com pacientes internados no HUAC que apresentaram um quadro de ITU, onde foi verificado como principais patógenos causadores: *Escherichia coli* correspondendo a 28,57% do total, seguido pela *Klebsiella sp* (21,43%), *Pseudomonas sp* (12,5%), *Candida sp* (7,14%), *Enterobacter sp* (5,36%), *Proteus mirabilis* (5,36%), *Staphylococcus sp* (5,36%) e outros (14,28%). (BARACUHY *et al.*, 2013)

Os pacientes acometidos por ITU em ambiente hospitalar geralmente apresentam sondagem vesical de demora, são do sexo feminino, sendo também bastante frequente em idosos portadores de doenças crônicas e imobilidade. (BARACUHY *et al.*, 2013) Verificando-se com isso que essa é a realidade dos pacientes da Ala A, pois muitos apresentam cateterização vesical no pós-operatório; da Ala C onde ficam pacientes do sexo feminino; da Ala D onde estão os pacientes do sexo masculino com afecções crônicas e muitos restritos ao leito; e da Ala B e E que também possuem muitos pacientes com alguns daqueles fatores de risco.

Além disso, observa-se que em 2017 houve a maior predominância do micro-organismo *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* nas alas B, C, D, E, UTI adulto e pediatria, menos na Ala A (Tabela 5). Em um estudo realizado com culturas em uma UTI de uma região próxima, na cidade de Caruaru/PE, a *Klebsiella pneumoniae* apresentou uma incidência de crescimento nas placas de ágar de 20,0%. (ALMEIDA *et al.*, 2017). Sendo um dado semelhante a realidade da UTI do HUAC de 18,3% no mesmo ano.

Tabela 5: Análise de prevalência de micro-organismos em Alas do Hospital Universitário Alcides Carneiro nos anos de 2015, 2016 e 2017

| ALA        | 2015  |             | 2016  |             | 2017  |             |
|------------|---|-------------|---|-------------|---|-------------|
|            | Isolante                                    | Prevalência | Isolante                                    | Prevalência | Isolante                                    | Prevalência |
| A          | <i>Escherichia coli</i>                     | 35,7%       | <i>Escherichia coli</i>                     | 29,7%       | <i>Escherichia coli</i>                     | 16,9%       |
|            | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 17,9%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 21,6%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 13,8%       |
|            | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 7,1%        | <i>Staphylococcus aureus</i>                | 8,1%        | <i>Staphylococcus epidermidis</i>           | 12,3%       |
|            | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 11,8%       | <i>Escherichia coli</i>                     | 27,3%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 16,4%       |
| B          | <i>Candida famata</i>                       | 5,9%        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 21,2%       | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 14,9%       |
|            | <i>Staphylococcus haemolyticus</i>          | 5,9%        | <i>Staphylococcus aureus</i>                | 9,1%        | <i>Escherichia coli</i>                     | 9,0%        |
|            | <i>Escherichia coli</i>                     | 26,3%       | <i>Escherichia coli</i>                     | 28,6%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 16,2%       |
| C          | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 10,0%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 14,3%       | <i>Escherichia coli</i>                     | 16,2%       |
|            | <i>Staphylococcus haemolyticus</i>          | 10,0%       | <i>Staphylococcus epidermidis</i>           | 6,0%        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 16,2%       |
| D          | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 16,7%       | <i>Staphylococcus aureus</i>                | 19,7%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 20,8%       |
|            | <i>Escherichia coli</i>                     | 13,3%       | <i>Escherichia coli</i>                     | 18,0%       | <i>Staphylococcus aureus</i>                | 11,7%       |
|            | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 11,1%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 14,8%       | <i>Escherichia coli</i>                     | 11,7%       |
| E          | <i>Escherichia coli</i>                     | 31,6%       | <i>Escherichia coli</i>                     | 25,4%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 19,4%       |
|            | <i>Staphylococcus epidermidis</i>           | 15,8%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 11,9%       | <i>Escherichia coli</i>                     | 18,3%       |
|            | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 13,2%       | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 6,8%        | <i>Candida albicans</i>                     | 16,1%       |
| UTI ADULTO | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 18,1%       | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 20,7%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 18,3%       |
|            | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 17,2%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 16,2%       | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 13,6%       |
|            | <i>Acinetobacter baumannii</i>              | 11,8%       | <i>Acinetobacter baumannii</i>              | 8,3%        | <i>Staphylococcus hominis ssp hominis</i>   | 6,6%        |
| PED        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 25,5%       | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 21,2%       | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 18,3%       |
|            | <i>Staphylococcus haemolyticus</i>          | 7,3%        | <i>Staphylococcus aureus</i>                | 14,1%       | <i>Staphylococcus epidermidis</i>           | 9,6%        |
|            | <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> | 7,3%        | <i>Staphylococcus epidermidis</i>           | 10,6%       | <i>Staphylococcus hominis ssp hominis</i>   | 7,8%        |

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Observa-se nas alas uma predominância de bactérias que poderiam se enquadrar no grupo das produtoras de ESBL, tendo em vista o perfil de resistência elevado da *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella spp* aos betalactâmicos, sendo a primeira predominante nas Alas B, C e UTI adulto e pediatria e a segunda, através da *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, foi prevalente nas Alas A, B, C, D, E e UTI adulto e pediatria (Tabela 4). Em conformidade com esses dados, um estudo realizado em todos os serviços do Centro Hospitalar Universitário do Porto, em

Portugal, com pacientes adultos internados, demonstrou uma maior taxa de isolamento desses patógenos nos setores de medicina interna (16,7%, n = 22), urologia (16,7%, n = 22) e cirurgia geral (13,6%, n = 18), relacionados a fatores tais como: comorbidades do aparelho cardiovascular e neurológico, como as principais, utilização de dispositivos invasivos (cateter venoso central e/ou sonda vesical) e tempo de internação hospitalar de  $40 \pm 40,6$  dias. (BERTÃO *et al.*, 2018)

Apesar desse trabalho estar relacionado com infecção bacteriana nosocomial, encontrou-se a candida como um dos micro-organismos mais prevalentes na Ala B (2015) e Ala E (2017), sendo as infecções sangüíneas causadas por Candida a grande maioria das infecções fúngicas hospitalares. (GUPTA *et al.*, 2018)

Na pediatria (enfermaria pediátrica, oncopediatria e UTI pediátrica) houve uma predominância de *P. aeruginosa* em 2015 (25,5%) e 2016 (21,2%), representantes do grupo de estafilococos em segundo e terceiro lugares, assim como a *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* que era a terceira mais prevalente em 2015 (7,3%) passou a ser a primeira em 2017 (18,3%). De maneira semelhante a esses dados, observou-se um crescimento de crianças e adolescentes com infecções de corrente sanguínea desencadeadas por *P. aeruginosa* no setor de oncologia pediátrica, apresentando ainda um perfil de resistência característica de MBL, muitas vezes resistentes a todos antimicrobianos com exceção da polimixina B. (FERNANDES, 2010)

Enquanto que outra pesquisa realizada em UTI Pediátrica e Neonatal foi constatada uma prevalência de *Staphylococcus Coagulase Negativa (MRS – multi resistente)* em 20% dos casos, *Enterobacter aerogenes* (8%), *Candida albicans* (5%), *Candida sp* (5%), *E. coli* (5%), *K. pneumoniae* (5%) e SCN(5%). (MARCO *et al.*, 2014)

Em contrapartida, as LIH nesse grupo de pacientes da pediatria também estão relacionadas com os cuidados próprios de higiene, que envolvem ainda a equipe multiprofissional e os acompanhantes desses doentes, como demonstra uma análise feita nas mãos de 90 crianças internadas no Hospital Estadual Bauru, em São Paulo, obtendo-se *Staphylococcus coagulase-negativo* como a bactéria mais isolada em todas as amostras (64,4%), seguida por *Staphylococcus aureus* (5,0%) e *P. aeruginosa* (1%). (ALMEIDA; CORRÊA, 2012)

## 7. CONCLUSÕES

Verificou-se um aumento progressivo no número de bactérias multirresistentes no ambiente hospitalar, destacando-se as alas onde há presença de pacientes mais críticos e de métodos mais invasivos de suporte e tratamento. Assim como, constata-se a utilização de grande arsenal terapêutico que tem contribuído para a seleção desses micro-organismos, sendo, portanto, necessário o uso consciente e adequado dessas drogas. Verificando-se o aumento da resistência aos carbapenêmicos por parte da *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella sp* e a presença cada vez mais presente dessas bactérias entre os pacientes internados.

Constata-se também o aumento crescente da resistência às penicilinas e cefalosporinas, até mesmo de terceira (ceftriaxona e ceftazidima) e quarta geração (cefepima) e aos carbapenêmicos; a manutenção de uma certa sensibilidade aos aminoglicosídicos (amicacina e gentamicina), fluorquinolonas (norfloxacino), e à colistina, sendo necessária a utilização empírica dessas drogas de forma mais criteriosa observando seu perfil de resistência.

A fim de reprimir a disseminação dessas bactérias é necessário: treinamento dos profissionais de saúde para enfatizar o manejo das técnicas assépticas corretamente na manipulação desses pacientes, bem como reconhecimento de reservatórios ambientais (estetoscópios, manguitos e bombas injetoras, entre outros); monitoramento para colonização dos pacientes; e prevenção de infecção cruzada, enfatizando a importância da barreira de contato (aventais, luvas, máscaras e gorros), sendo fundamental o uso restrito de antibióticos (MILLAN *et al.*, 2012).

Prevalência de resistência evoluem com o tempo e variam geograficamente e por tipo de infecção. Esta variação geográfica destaca a importância dos dados epidemiológicos locais na escolha da terapia empírica. (KANJ; SEXTON, 2018) Essa natureza individual de cada local reafirma a importância da realização dos antibiogramas e do acompanhamento do perfil de resistência de cada serviço de saúde de forma atualizada.

## 8. LIMITAÇÕES

Através do banco de dados do laboratório do HUAC, tivemos acesso aos antibiogramas realizados no intervalo de tempo utilizado no estudo, mas vale ressaltar que ocorre de pacientes não terem suas culturas solicitadas no momento anterior ao início da antibioticoterapia, a qual é iniciada baseada na flora predominante para o tipo de infecção. Dessa forma não temos o conhecimento exato da resistência que aqueles patógenos ali presentes possuem.

Além disso, obtivemos a informação que o sistema de armazenamento de dados utilizado pelo HUAC não é atualizado, não fornecendo os dados de prevalência e resistência, o mesmo fornece apenas o número exato de antibiogramas que positivaram para determinada bactéria.

## 9. REFERÊNCIAS

1. ALEMÁN, M.G. Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial. **Rev. Cubana Pediatr.**, Ciudad de la Habana, v.85, n.4, p.414-417, out.- dez. 2013. Disponível em: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312013000400001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000400001)> Acesso em: 16 mar. 2018.
2. ALMEIDA, K. R. H. *et al.* Staphylococcus spp. resistentes em hemoculturas e superfícies hospitalares e a segurança do paciente. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 4, p. 260-266, out. 2017, doi: <https://doi.org/10.17058/reci.v7i4.8638>.
3. ALMEIDA, M. C. C. D; CORRÊA, I. Bacteria on the hands of school-age children at a Pediatric Hospitalization Unit. **Invest. Educ. Enferm**, Medellín, v.30, n. 2, p.1-5, jul./dec. 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-53072012000200009&lang=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-53072012000200009&lang=es)> Acesso em: 16 mar. 2018.
4. ARCANJO, R. A. Monitorização de pacientes para microrganismos resistentes em uma unidade de terapia intensiva: uma análise da incidência e dos fatores associados. **Biblioteca Virtual**, Belo Horizonte, 2014. Disponível em: <[http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/ANDO-9TLHPA/disserta\\_\\_o\\_rafaela\\_alves\\_arcanjo.pdf?sequence=1](http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/ANDO-9TLHPA/disserta__o_rafaela_alves_arcanjo.pdf?sequence=1)> Acesso em: 16 mar. 2018.
5. BARACUHY, Y. P. S *et al.* Perfil epidemiológico da infecção nosocomial do trato urinário em hospital universitário de Campina Grande (PB). **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, Campina Grande, v.38, n. 3, p. 146-152, set./dez. 2013, doi: <https://doi.org/10.7322/abcshs.v38i3.20>.
6. BERTÃO, M. V. *et al.* Estirpes Produtoras de Beta-Lactamases de Espectro Alargado: A Realidade num Hospital Central. **Medicina Interna**, Lisboa, v.25, n.3, set.2018, doi: <http://dx.doi.org/10.24950/rspm/original/234/3/2018>
7. CAVALCANTI, F. L. S. *et al.* Mutational and acquired carbapenem resistance mechanisms in multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Recife, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 110, n.8, p.1003-1009, dez. 2015, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760150233>.
8. COSTABEBER, A. M.; MATTOS, A. A.; SUKIENNIK, T. C. T. Prevalence of bacterial resistance in hospitalized cirrhotic patients in southern Brazil: a new

challenge. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 58, maio. 2016, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201658036>.

9.FARIA, T. V.; PESSALACIA, J. D. R.; SILVA, E. S. Fatores de risco no uso de antimicrobianos em uma instituição hospitalar: reflexões bioéticas. **Acta bioethica**, São João del-Rei, v.22, n.2, p.321-329, 2016, doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2016000200019>.

10.FERNANDES, T. A. Caracterização molecular de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos e produtoras de metalo- $\beta$ -lactamase isoladas em hemoculturas de crianças e adolescentes com câncer. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 372-376, 2010, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000400007>.

11.GAMBOA, A. *et al.* Portadores de bactérias multirresistentes de importância clínica em áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. **Revista Horizonte Médico**, Lima v.16 n.3,jul./set. 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2016000300008](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2016000300008)> Acesso em: 16 mar. 2018.

12.GONZÁLEZ, L.; CORTÉS, J.A. Revisión sistemática de la farmacorresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. **Biomédica**, Colombia, v.34, n.2, p.180-97, 2014, doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.1550>.

13.GRILLO, V. T. R. S. *et al.* Incidência bacteriana e perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital público de Rondônia, Brasil. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, Porto Velho, v. 34, n. 1, p. 117-123, 2013. Disponível em: <[http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewArticle/2235](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewArticle/2235)> Acesso em: 18 out. 2018.

14.GUPTA, V. *et al.* Identificación de las especies de *Candida* en las infecciones sanguíneas. **Salud Ciencia**, Buenos Aires, v. 22, n.8, p. 719-726, mar. 2018, doi: <http://dx.doi.org/10.21840/siic/154072>.

15.KANJ, S. S.; SEXTON D. J. Epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection. **UpToDate**. Atualizado em: Oct 09, 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-microbiology-and-pathogenesis-of-pseudomonas-aeruginosa-infection>> Acesso em: 24 maio 2019.



- 16.LAVAGNOLI, L. S. *et al.* Factors associated with acquisition of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 25, p1-7, oct 05, 2017, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1751.2935>.
- 17.LESMES, G.; ALEXANDER, O. Resistencia y susceptibilidad de microorganismos aislados en pacientes atendidos en una institución hospitalaria de tercer nivel, Villavicencio- Colombia. **Rev. Cuid.**, Colombia, v. 6, n.1, p. 947-54, 2015, doi: <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v6i1.148>.
- 18.LETOURNEAU, A. R. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects. **UpToDate**. Atualizado em: Apr., 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/beta-lactam-antibiotics-mechanisms-of-action-and-resistance-and-adverse-effects>>Acesso em: 22 maio 2019.
19. LOWY, F.D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Microbiology. **UpToDate**. Atualizado em: Mar 26, 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-microbiology>>Acesso em: 24 maio 2019.
- 20.MALDONADO, N. A.; MÚNERA, M. I.; LÓPEZ, J. A. Tendencias de la resistencia a antibióticos en Medellín y en los municipios del área metropolitana entre 2007 y 2012: resultados de seis años de vigilancia. **Biomédica**, Colombia, v.34, n.3, p.433-46, 2014.Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v34n3/v34n3a13.pdf>> Acesso em abril de 2017.Acessoem: 24 maio 2019.
- 21.MARCHAIM, D.; KAYE, K.Infections and antimicrobial resistance in the intensive care unit: Epidemiology and prevention. **UpToDate**. Atualizado em: May 15, 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/infections-and-antimicrobial-resistance-in-the-intensive-care-unit-epidemiology-and-prevention>> Acesso em: 24 maio 2019.
- 22.MARCO, S. L.; DENTI, I. A; MANFREDINI, C. S. Prevalence of infection in a pediatric and neonatal intensive care unit. **Perspectiva**, v. 38, p. 73-81, março/2014. Disponível em: [http://www.uricer.edu.br/site/pdfs/perspectiva/1002\\_410.pdf](http://www.uricer.edu.br/site/pdfs/perspectiva/1002_410.pdf)> Acesso em: 18 maio 2019.
- 23.MARQUES, M. *et al.* Perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* no estado de Mato Grosso do Sul, 2000-2006. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo , v. 36, n. 2, p. 224-231, mar/abr. 2010, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200011>.

- 24.MENDES, M. M.; CARMINATTI, M.; PINHEIRO, H. S. Severe sepsis from a Ciprofloxacin resistant salmonellosis in a kidney transplant recipient. **J. Bras. Nefrol.**, v.39, n.1, p. 82-85, São Paulo jan./mar. 2017, doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20170014>.
- 25.MILLAN, L.S. *et al.* Infecções de corrente sanguínea por bactérias multirresistentes em UTI de tratamento de queimados: experiência de 4 anos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v.27, n.3 São Paulo Jul/Sept. 2012. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/rbcp/v27n3/07.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbcp/v27n3/07.pdf)> Acesso em: 18 maio 2019.
26. MOEHRING, R.; ANDERSON, D.J. Gram-negative bacillary bacteremia in adults. **UpToDate**. Atualizado em: Apr 25, 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults>> Acesso em: 6 abr. 2019.
- 27.PAIM, R. S. P.; LORENZINI, E. Estratégias para Prevenção da Resistência Bacteriana: Contribuições para a Segurança do Paciente. **Rev. Cuid.**, v. 5, n.2, p. 757-764, ago. 2014, doi: <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v5i2.88>.
- 28.PANESSO, D. *et al.* Methicillin-Susceptible, Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n.10, p.1844–1848, out. 2015, doi: 10.3201/eid2110.141914.
- 29.QUALE, J.; SPELMAN, D. Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. **UpToDate**. Atualizado em: Mar 12, 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli>> Acesso em: 6 abr. 2019.
- 30.ROCHA, I. V. *et al.* Resistência de bactérias isoladas em equipamentos em unidade de terapia intensiva. **Acta Paul. Enferm.**, São Paulo , v. 28, n. 5, p. 433-439, ago. 2015, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500073>.
- 31.ROSA, J.S. Caracterização molecular dos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos de isolados clínicos de *Enterobacter aerogenes* e *Enterobacter cloacae*. 2015. 164f. **Dissertação de mestrado**. - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias. São Paulo, 2015.
- 32.SIEGEL, S.; CASTELLAN, N.J. **Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento**. 1. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 1975. 350p.
- 33.SIQUEIRA, C.C.M. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of microorganisms in a university hospital from Vitória (ES), Brazil. **J. Bras. Patol. Med.**

**Lab.**, v.54, n.2, Rio de Janeiro, p.76-82., mar./apr. 2018, doi:<http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20180014>.

**34.**YU, W.L.; CHUANG, Y.C. Clinical features, diagnosis, and treatment of *Klebsiella pneumoniae* infection. **UpToDate**. Atualizado em: apr 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-klebsiella-pneumoniae-infection>> Acesso em: 22 abr. 2019.

**35.**ZANKARI, E. *et al.* Identification of acquired antimicrobial resistance genes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.67, n.11, p.2640–2644, nov. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782487>> Acesso em: 22 abr. 2019.