



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

Larissa Ranny Santos Oliveira

**Estudo de perfil de resistência e consumo de antibióticos em um hospital  
terciário do Distrito Federal entre 2008 e 2013.**

CEILÂNDIA, 2014.

Larissa Ranny Santos Oliveira

**Estudo de perfil de resistência e consumo de antibióticos em um hospital terciário do Distrito Federal entre 2008 e 2013.**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial, para obtenção do grau Bacharel em Farmácia, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

**Orientador: Prof. Dr. Alex Leite Pereira**  
**Coorientadora: Profa. Dra. Emília Vitória da Silva**

CEILÂNDIA, 2014.

Larissa Ranny Santos Oliveira

**Estudo de perfil de resistência e consumo de antibióticos em um hospital terciário do Distrito Federal entre 2008 e 2013.**

---

Prof. Dr. Alex Leite Pereira (Orientador)

(FCe/ Universidade de Brasília)

---

Profa. Dra. Emília Vitória da Silva (Coorientador)

(FCe/ Universidade de Brasília)

CEILÂNDIA, 2014

Larissa Ranny Santos Oliveira

**Estudo de perfil de resistência e consumo de antibióticos em um hospital terciário do Distrito Federal entre 2008 e 2013.**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Alex Leite Pereira (Orientador)  
(FCe/ Universidade de Brasília)

---

Profa. Dra. Emília Vitória da Silva (Coorientador)  
(FCe/ Universidade de Brasília)

---

Dr. Everton Macedo da Silva  
(Hospital de Base do Distrito Federal)

---

Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo  
(FCe/ Universidade de Brasília)

CEILÂNDIA, 2014.

## DEDICATÓRIA

Aos profissionais de saúde e pacientes  
do Hospital de Base do Distrito Federal...

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus que realiza em mim todas as coisas,

A minha família,

Ao meu orientador e mestre Professor Alex Leite Pereira,

A minha coorientadora Emília Vitória da Silva,

Ao doutor Everton Macedo da Silva, chefe da Gerência de Farmácia do Hospital de Base,

Ao doutor Ricardo D. Guzmán chefe do Laboratório de Microbiologia do Hospital de Base do Distrito Federal,

Ao chefe da Bacteriologia do LACEN-DF Célio de Faria Junior,

Ao Professor Wildo Navegantes de Araújo,

Aos meus amigos e irmãos pelas orações realizadas!

## RESUMO

A emergência de cepas resistentes tem limitado as opções de antibioticoterapia disponíveis. Determinar o perfil de suscetibilidade de cepas e consumo de antibióticos é importante para o controle de infecções hospitalares. Este estudo foi conduzido em um hospital terciário de grande porte em Brasília e analisou a frequência de resistência de bacilos Gram negativos. O consumo de antibióticos (Dose Diária Definida/100 leitos-dia) também foi analisado. Entre os anos de 2008 e 2013, foram detectados aumentos significativos ( $p < 0,05$ ) na frequência de cepas resistentes a  $\beta$ -lactâmicos, incluindo imipenem nas espécies *Klebsiella pneumoniae* (4% vs. 37%) e *Serratia marcescens* (6% vs. 11%); meropenem em *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* (6% vs. 50%; 76% vs. 86%) e cefepime em *Escherichia coli* (9% vs. 18%). A frequência de resistência a ciprofloxacino apresentou um aumento significativo em *E. coli* (30% vs. 40%). Em contrapartida, foi detectado uma redução na frequência de cepas resistentes a aminoglicosídeos em *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. Durante o período de 2012 a 2014 foram consumidos 189 DDD/100 leitos-dia de antibióticos, sendo os mais consumidos carbapenêmicos, seguidos por  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamase, cefalosporina de quarta geração e fluoroquinolonas. Foram detectadas associações positivas entre o aumento no consumo de antibióticos e o aumento significativo na frequência de cepas resistentes para os antibióticos imipenem, em *K. pneumoniae* e cefepime em *E. coli*. Para algumas espécies, a frequência de resistência a  $\beta$ -lactâmicos e fluoroquinolonas seguiu um padrão de evolução que espelha o aumento no consumo de antibióticos.

Palavras-chave: Resistência bacteriana; Consumo de antibióticos; Enterobactérias; Infecção hospitalar.

## ABSTRACT

The emergence of resistant strains has limited the options of available antibioticotherapy. Determining the susceptibility profile of strains and antibiotics consumption is important for the control of hospital infections. This study was conducted in a large tertiary hospital in Brasilia and analyzed the frequency of resistance in Gram-negative bacilli. The consumption of antibiotics (Defined Daily Dose / 100 bed-day) was also analyzed. Between the years 2008 and 2013, significant increases were detected ( $p < 0,05$ ) in the frequency of resistant strains to  $\beta$ -lactam, including imipenem in the species *Klebsiella pneumoniae* (4% vs. 37%) and *Serratia marcescens* (6% vs. 11%); meropenem in *K. pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* (6% vs. 50% ; 76% vs. 86%); and cefepime in *Escherichia coli* (9% vs. 18%). The frequency of resistance to ciprofloxacin presented a significant increase in *E. coli* (30% vs. 40%). In opposite, a reduction in the frequency of resistant strains to aminoglycosides in *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa* was detected. During the period of 2012 to 2014, 189 DDD / 100 bed-day of antibiotics were consumed, mainly carbapenem, followed by  $\beta$ -lactam with  $\beta$ -lactamase inhibitors, fourth generation cephalosporin and fluoroquinolones. Positive associations were detected between the increase in consumption of antibiotics and the significant increase in the frequency of resistant strains to the imipenem in *K. pneumoniae*, and cefepime in *E. coli*. For some species, the frequency of resistance to  $\beta$ -lactams and fluoroquinolones followed a pattern of evolution that reflects the increase in the consumption of antibiotics.

Key-words: Bacterial resistance; Antibiotic consumption; Enterobacteria; Nosocomial infection.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF).....	25
Figura 2 – Evolução na frequência de resistência em cepas de <i>K. pneumoniae</i> isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF .....	41
Figura 3 – Evolução na frequência de resistência em cepas de <i>E. aerogenes</i> isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF. ....	44
Figura 4 – Evolução na frequência de resistência de cepas de <i>E. cloacae</i> , isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF .....	45
Figura 5 – Evolução na frequência de resistência em cepas de <i>E. coli</i> isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF.....	47
Figura 6 - Evolução na frequência de resistência em cepas de <i>P. mirabilis</i> isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF. ....	50
Figura 7 - Evolução na frequência de resistência em cepas de <i>S. marcescens</i> isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF .....	51
Figura 8 - Evolução na frequência de resistência em cepas de <i>P. aeruginosa</i> isoladas nos períodos de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF .....	55
Figura 9 - Evolução na frequência de resistência em cepas de <i>A. baumannii</i> isoladas nos períodos de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF .....	56
Figura 10 - Consumo anual em Dose diária definida (DDD) por 100 leitos-dia de cinco classes de antibióticos consumidos no Hospital de Base do DF no período de 2012 a 2014 .....	59
Figura 11 - Consumo anual DDD (dose diária definida por 100 leitos-dia) de cinco classes de antibióticos e as tendências de resistência para cinco drogas para diferentes bactérias no Hospital de Base de Dados entre o período de 2012-2014 .....	62
Figura 12 - Perfil de consumo de imipenem em DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de <i>K.pneumoniae</i> a imipenem nos períodos de 2012 a 2014.....	64
Figura 13 - Perfil de consumo de ertapenem DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de <i>E. aerogenes</i> a ertapenem nos períodos de 2012 a 2014.....	65
Figura 14 - Perfil de consumo de ciprofloxacino DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de <i>E. cloacae</i> a ciprofloxacino nos períodos de 2012 a 2014. ....	66
Figura 15 - Perfil de consumo de cefepime expresso em DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de <i>E. coli</i> a cefepime nos períodos de 2012 a 2014. ...	67
Figura 16 - Perfil de consumo de ciprofloxacino DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de <i>P.mirabilis</i> a ciprofloxacino nos períodos de 2012 a 2014 ....	68

<b>Figura 17 - Perfil de consumo de meropenem DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de <i>P. aeruginosa</i> a meropenem nos períodos de 2012 a 2014 .....</b>	<b>69</b>
<b>Figura 18 - Perfil de consumo de piperacilina/tazobactam DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de <i>S.marcescens</i> a piperacilina/tazobactam nos períodos de 2012 a 2014 .....</b>	<b>70</b>
<b>Figura 19 - Perfil de consumo de sulfametoxazol expresso em DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de <i>A. baumannii</i> a sulfametoxazol nos períodos de 2012 a 2014 .....</b>	<b>71</b>
<b>Figura 20 - Perfil de consumo de levofloxacino expresso em DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de <i>P. aeruginosa</i> a levofloxacino nos períodos de 2012 a 2014 .....</b>	<b>72</b>

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 – Principais mecanismos de resistência a antibióticos .....	17
Quadro 2 – Subgrupos e dose diária definida de antibacterianos segundo a classificação J01 do sistema ATC/DDD. ....	29
Tabela 1– Número de cepas testadas para susceptibilidade a antibióticos por ano e por espécie bacteriana isoladas no Hospital de Base de 2008 a 2013. ....	33
Tabela 2 – Comparação de resistência entre os anos de 2008 e 2013 no HBDF .....	36
Tabela 3 – Consumo de antimicrobianos de uso sistêmico, expresso em DDD (dose diária definida) por 100 leitos-dia, no período de 2012 a 2014, no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) .....	61

## LISTA DE SIGLAS

Siglas e Abreviaturas	Significado
<b>Amica R</b>	Resistente a amicacina
<b>Amp C</b>	$\beta$ - lactamase adenosina monofosfato cíclico
<b>Amp/Sub R</b>	Resistente a ampicilina/subactam
<b>ATC</b>	Anatomica-terapêutico-química
<b>ATC/DDD</b>	Sistema que utiliza classificação Anatomica-terapêutico-química e Dose Diária Definida
<b><i>A. baumannii</i></b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Cefep R</b>	Resistente a cefepime
<b>Cipro R</b>	Resistente a ciprofloxacino
<b>DDD</b>	Dose Diária Definida
<b>DDD/100 leitos-dia</b>	Dose Diária Definida por 100 leitos por dia
<b>DF</b>	Distrito Federal
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b><i>E. aerogenes</i></b>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<b><i>E. cloacae</i></b>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<b><i>E.coli</i></b>	<i>Escherichia coli</i>
<b>ESBL</b>	$\beta$ - lactamase de espectro estendido, do inglês <i>Extended-Spectrum <math>\beta</math>-Lactamases</i>
<b>ERC</b>	Enterobactérias resistentes a carbapenens
<b>EUCAST</b>	<i>European Committee on Antimicrobial Testing</i>
<b>Erta R</b>	Resistente a ertapenem
<b>Genta R</b>	Resistente a gentamicina
<b>GEPEAS</b>	Gerência de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos nos Serviços de Saúde
<b>HBDF</b>	Hospital de Base do Distrito Federal
<b>Imp R</b>	Resistente a imipenem
<b><i>K.pneumoniae</i></b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>KPC</b>	Carbapenemase de <i>Klebsiella pneumoniae</i> , do inglês <i>Klebsiella pneumoniae Carbapenemase</i>
<b>LACEN-DF</b>	Laboratório Central de Saúde Pública do DF
<b>Levo R</b>	Resistente a Levofloxacino
<b>Mero R</b>	Resistente a Meropenem
<b>MYSTIC</b>	Coleção de Informações de teste de susceptibilidade anuais a meropenem do inglês <i>Meropenem Yearly Susceptibility Test Information</i>
<b>NMD</b>	<i>Norwegian Medicinal Depot</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b><i>P. mirabilis</i></b>	<i>Proteus mirabilis</i>
<b>Pip/Taz R</b>	Resistente a piperacilina/tazobactam
<b>SENTRY</b>	Programa de vigilância de resistência a antimicrobianos
<b><i>S. marcescens</i></b>	<i>Serratia marcescens</i>
<b>SES-DF</b>	Secretaria de Saúde do Distrito Federal
<b>Sulfa/Trim R</b>	Resistente a sulfametoxazol/ trimetoprima
<b>SUTIS</b>	Subsecretaria de Tecnologia e Informação em Saúde
<b>TET</b>	Proteína de efluxo associada à membrana bacteriana
<b>Tig R</b>	Resistente a tigeciclina
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

RESUMO .....	7
ABSTRACT .....	8
LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....	9
LISTA DE TABELAS E QUADROS .....	11
LISTA DE SIGLAS .....	12
SUMÁRIO.....	13
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1.1. Emergência e impacto da resistência bacteriana.....	15
1.2. Antibióticos e mecanismos de resistência.....	16
1.3. Emergência e dispersão de Carbapenemases.....	18
1.4. Surto KPC no Distrito Federal.....	19
1.5. Alternativas para tratamento de KPC.....	20
1.6. Relação entre consumo de antibióticos e resistência bacteriana.....	21
1.7. Justificativa.....	22
1.8. Objetivos.....	23
1.8.1. <i>Objetivos específicos</i> .....	23
1.9. Metodologia.....	23
1.9.1. <i>Tipo de estudo</i> .....	24
1.9.2. <i>Local de estudo</i> .....	24
1.9.3. <i>Período de estudo</i> .....	25
1.9.4. <i>Coleta de dados</i> .....	27
1.9.5. <i>Análises estatísticas</i> .....	30
1.9.6. <i>Considerações éticas</i> .....	31
<b>2. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>
2.1. Espécies predominantes e evolução da resistência em cepas isoladas no Hospital de Base.....	32
2.2. Evolução temporal da resistência em cepas identificadas.....	34
2.2.1. <i>Resistência em Klebsiella pneumoniae</i> .....	39
2.2.2. <i>Resistência em Enterobacter aerogenes</i> .....	42
2.2.3. <i>Resistência em Enterobacter cloacae</i> .....	43
2.2.4. <i>Resistência em Escherichia coli</i> .....	46

2.2.5. Resistência em espécies intrinsecamente resistentes a polimixina: <i>Proteus mirabilis</i> e <i>Serratia marcescens</i> .....	48
2.2.6. Resistência em espécies de não fermentadores: <i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	52
2.3. Consumo anual de antibióticos .....	57
2.4. Relação entre consumo de antibióticos e resistência bacteriana .....	61
3. CONCLUSÃO .....	73
REFERÊNCIAS .....	75
ANEXO A .....	83

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Emergência e impacto da resistência bacteriana

O consumo de antibióticos pela sociedade humana tem crescido consideravelmente exercendo uma pressão seletiva sobre cepas bacterianas suscetíveis e favorecendo a seleção de estirpes resistentes (VAN BOECKEL, *et al.*, 2014). O aumento proporcional de cepas resistentes gera redução na eficácia dos antibióticos, fazendo com que o tratamento de pacientes seja difícil, caro, ou até mesmo inexistente. Em meio a esse cenário marcado pelo lento desenvolvimento de novas classes de antibióticos e a emergência cada vez mais frequente de cepas resistentes, o uso racional dos antibióticos existentes é indispensável para garantir a disponibilidade de um tratamento eficaz para infecções bacterianas. Se os antibióticos tornam-se ineficazes, doenças infecciosas emergentes podem levar ao aumento da morbidade, da utilização de cuidados de saúde e da mortalidade prematura, associados a infecções bacterianas (BELL, *et al.*, 2014). O monitoramento do consumo de antibióticos tem se tornado um instrumento de grande interesse e tem merecido uma atenção particular nos últimos anos devido à crescente preocupação com a emergência de cepas bacterianas multirresistentes. Na realidade, embora se aceite que a resistência microbiana é uma estratégia intrínseca de sobrevivência diante dos agentes antimicrobianos e uma consequência inevitável da utilização de antibióticos, também é igualmente aceito que a utilização incorreta ou abusiva destes pode levar a níveis inaceitáveis de perda de susceptibilidade por parte das bactérias (CALDEIRA, *et al.*, 2006). Os aumentos na prevalência de cepas resistentes em hospitais são frequentemente relacionados à alta pressão seletiva exercida por antibióticos como cefalosporinas de amplo espectro,  $\beta$ -lactâmicos combinados com inibidores de  $\beta$ -lactamase, carbapenêmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (FISH, *et al.*, 1995). O uso extensivo de um número restrito de antimicrobianos tem sido também frequentemente associado à emergência de organismos resistentes (GULBINOVIC, *et al.*, 2001).

Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) intitulado “*Antimicrobial resistance: Global Report on surveillance 2014*”, a resistência microbiana é uma ameaça crescente à saúde pública, e a chamada era pós-antibiótica, na qual infecções comuns provocariam grande mortalidade por falta de tratamento eficaz, é uma possibilidade real para o século 21 (WHO, 2014).

## **1.2. Antibióticos e mecanismos de resistência.**

No que se refere a opções terapêuticas disponíveis para tratamentos causados por infecções bacterianas, os  $\beta$ -lactâmicos são os antibióticos mais utilizados no mundo, respondendo por mais de 65% das prescrições de antibióticos utilizados na prática médica e atualmente estão divididos em quatro principais grupos: penicilinas, cefalosporinas, monobactams e carbapenems (ESSACK, 2001). Os  $\beta$ -lactâmicos possuem um mecanismo de ação comum, inibem a síntese da parede celular bacteriana, através do bloqueio da transpeptidação responsável pela união de peptidoglicanos a parede celular. (KIDWAI, et. al., 1999).

Os carbapenems são os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos mais eficazes e geralmente, são reservados para o tratamento de infecções hospitalares causadas por enterobactérias multirresistentes. Estes são fármacos cruciais na prevenção e tratamento de infecções potencialmente fatais associadas a técnicas executadas pela medicina moderna que envolvem hospitalizações em unidade de terapia intensiva (UTI) e procedimentos cirúrgicos complexos (NORDMANN *et al.*, 2011).

São descritos em literatura diversos mecanismos de resistência bacteriana. Em algumas espécies são descritos mecanismos intrínsecos de resistência a determinados antibióticos (LECLERCQ, 2013). A resistência adquirida é resultante de mutações e transferências de material genético. São descritos mecanismos que envolvem: alteração nos receptores de fármacos, eliminação do fármaco por bombas de efluxo, redução da permeabilidade da membrana bacteriana



principalmente, por alterações em porinas e também inativações enzimáticas 13 e 67. (Quadro 1). A indução de resistência bacteriana por estes mecanismos pode estar relacionada com o aumento da pressão seletiva mediada por antibióticos, que por sua vez podem resultar no agrupamento de diferentes genes que conferem resistência a diferentes antibióticos em elementos móveis (JACOBY, 2008). Existem outras formas de resistência emergentes, de grande importância, como a produção de beta-lactamases tipo adenosina monofosfato cíclico (AmpC), que hidrolizam cefoxitina; as  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL); as carbapenemases, como as metalo-beta-lactamases (MBL) e carbapenemases tipo KPC (MOREIRA, et. al., 2014).

**Quadro 1. Principais mecanismos de resistência a antibióticos**

Classes de antibióticos	Mecanismos de resistência
$\beta$ -lactâmicos	Diminuição da permeabilidade; Efluxo da droga; Produção de $\beta$ -lactamases.
Fluoroquinolonas	Alteração no receptor; Efluxo da droga; Diminuição da permeabilidade.
Aminoglicosídeos	Inativação enzimática; Efluxo da droga; Diminuição da permeabilidade; Alteração do local de ação.
Sulfonamidas, trimetoprim.	Alteração do receptor; Diminuição da permeabilidade;
Tetraciclina	Efluxo da droga; Diminuição da permeabilidade.

Fonte: Adaptado das referências: JACOBY, 2008; SANTOS, 2007.

Devido à estabilidade dos carbapenens frente às  $\beta$ -lactamases, enzimas frequentemente detectadas em enterobactérias, existe uma maior eficácia no controle de infecções causadas por enterobactérias quando comparados a outros  $\beta$ -lactâmicos (NICOLAU, 2008).

Com a introdução das cefalosporinas de 3ª geração (oxiamino-cafalosporinas) na década de 80, cepas com um espectro estendido de resistência frente aos  $\beta$ -lactâmicos emergiram em virtude da expressão de enzimas do tipo ESBL, do inglês, Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (PITOUT et al., 2005). Segundo o relatório da OMS, foram detectadas, em escala mundial, proporções elevadas de resistência a cefalosporinas de terceira geração em cepas de *E. coli* e *K. pneumoniae*. Em consequência deste ampliado perfil de resistência, o uso de carbapenens, que são  $\beta$ -lactâmicos resistentes à ação de ESBL, aumentou significativamente, promovendo uma nova pressão seletiva e a consequente emergência de cepas resistentes aos carbapenens (DESHPANDE, et al., 2006). Atualmente, existe uma grande preocupação com a emergência de bactérias resistentes a carbapenêmicos, especialmente em relação a clones de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenem identificadas mundialmente, pois são relatadas proporções de resistência que superam níveis de 50%, reportados em estudos conduzidos na Europa e Ásia (WHO, 2014).

### **1.3. Emergência e dispersão de Carbapenemases.**

Frente a esta realidade, um grupo de  $\beta$ -lactamases que tem notadamente atraído à atenção mundial são as carbapenemases, em grande parte, devido a sua capacidade para hidrolisar uma ampla variedade de  $\beta$ -lactâmicos, incluindo os carbapenens (NORDMANN, et al., 2012). A existência de enzimas hidrolíticas com atividade de carbapenemase codificadas por genes cromossomais de espécies Gram negativas é conhecida desde da década de 90. Dez anos mais tarde, a descoberta de genes de carbapenemases albergados por plasmídios conjugativos chamou a atenção mundial pela capacidade de dispersão desses genes de resistência e pelo perfil epidemiológico dos eventos associados revelando surtos hospitalares de rápida expansão envolvendo cepas multirresistentes de enterobactérias. A primeira carbapenemase de dispersão mundial foi nomeada KPC (do inglês *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) após a detecção e cepas de *K. pneumoniae* isoladas nos Estados Unidos. O primeiro surto associado a bactérias

produtoras de KPC foi reportado em Nova York em 2004 envolvendo vários hospitais. Após a rápida expansão das carbapenemases do tipo KPC ao longo da costa leste dos Estados Unidos, relatos similares passaram a ocorrer em todo o mundo (QUEENAN; BUSH, 2007).

No Brasil, o primeiro relato de *K. pneumoniae* produtora da carbapenemase KPC foi publicado em 2009 e descrevia quatro cepas isoladas em pacientes atendidos em um hospital em Recife. Além da resistência a todos os  $\beta$ -lactâmicos testados, as cepas demonstraram resistência a outras classes de antibióticos, como por exemplo, fluoroquinolonas, o que restringia as opções terapêuticas à gentamicina, tigeciclina e polimixina (MONTEIRO, *et al.*, 2009). Em 2007, seis cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC foram detectadas em dois hospitais do Rio de Janeiro apresentando um perfil de resistência ainda mais amplo quando comparado às cepas isoladas em Recife, com resistência a todos os  $\beta$ -lactâmicos, fluoroquinolonas e amicoglicosídeos (PEIRANO, *et al.*, 2009). Em 2008, outros relatos de KPC ocorreram na cidade de São Paulo (PAVEZ, *et al.*, 2009). Desde então, o isolamento de cepas de enterobactérias expressando KPC tem sido relatado em vários estados abrangendo todas as regiões brasileiras (PEREIRA, *et al.*, 2013).

#### **1.4. Surto KPC no Distrito Federal.**

No Distrito Federal (DF), a Gerência de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos nos Serviços de Saúde da Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Subsecretaria de Vigilância à Saúde do Distrito Federal (GEPEAS/DIVEP/SVS-DF) foi notificada em maio de 2010 por um hospital universitário a respeito de um surto em UTI envolvendo cepas de enterobactérias resistentes a carbapenens (ERC). Em poucos meses surtos foram detectados em vários hospitais, públicos e privados, sendo a maioria identificada em UTIs e associada a cepas de *K. pneumoniae*. De janeiro de 2010 a dezembro de 2011, 1.141 pacientes com cultura positiva para ERC foram detectados em 32 hospitais do DF. Entre estes, 818 pacientes apresentaram colonização assintomática e 323

pacientes tiveram sintomas de infecção, 62 mortes foram atribuídas por infecções causadas por ERC (GDF, 2012).

### 1.5. Alternativas para tratamento de KPC

Em virtude da resistência ampliada aos  $\beta$ -lactâmicos mediada por carbapenemases, os aminoglicosídeos têm sido empregados como uma das alternativas empíricas para o tratamento de infecções por ERC (LEE; BURGESS, 2012). Diante da susceptibilidade comprovada a aminoglicosídeos, estes antibióticos figuram como importantes opções terapêuticas para controle das infecções associadas a cepas de ERC (SATLIN, *et al.*, 2011). Contudo, estudos epidemiológicos mostram que a resistência aos aminoglicosídeos é frequente em cepas de ERC, uma vez que plasmídios portando genes de carbapenemases usualmente carregam determinantes genéticos para a expressão de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (HUANG, *et al.*, 2012).

Em revisão de literatura sobre tratamentos para infecções por KPC, polimixina foi o antibiotico mais comumente utilizado. Embora sua efetividade ainda não esteja bem estabelecida. Estudos in-vitro tem demonstrado atividade bactericida e sinergia de efeito quando polimixinas são testadas em combinação com carbapenens ou tigeciclina (POURNARAS, 2011; PANEY, 2011). Além disso, estudo desenvolvido por Lee e colaboradores avaliaram em 2009, 12 pacientes com hemocultura positiva persistente para *K. pneumoniae* produtora de KPC. Por 3 dias foi realizado tratamento com polimixina B como monoterapia e também em combinação com tigeciclina. Os autores sugerem que a terapia de combinação pode ter impedido a resistência em pacientes que receberam polimixina B e a tigeciclina.

Mesmo com aumento de relatos de cepas bacterianas resistentes a polimixina, esta e é uma das poucas classes de antibióticos que permanecem susceptíveis a bactérias produtoras de KPC. Sendo assim o tratamento por terapias combinadas pode ser uma estratégia importante no manejo de infecções causadas por bactérias produtoras de KPC (HUMPHRIES, 2010).

Devido ao restrito perfil de sensibilidade de cepas multirresistentes moléculas novas foram desenvolvidas para impedir ação de mecanismos de resistência bacterianos, como no caso da tigeciclina, primeira droga disponível de uma nova subclasse de tetraciclinas, as glicilciclinas. Esta droga foi desenvolvida para persistir ao principal mecanismo de resistência a tetraciclinas expresso por enterobactérias: a bomba de efluxo TET, que impede a entrada de antibióticos nas célula. Tigeciclina tem sido considerada uma das últimas alternativas terapêuticas para controle das infecções causadas por enterobactérias resistentes a carbapenem (GREER, 2006).

### **1.6. Relação entre consumo de antibióticos e resistência bacteriana.**

Em meta-análise realizada por Bell e colaboradores em 2014, verificou-se uma relação positiva e significativa entre a carga de consumo de antibióticos consumidos e a frequência de resistência bacteriana, além de outras variáveis que também foram indicadores significativos do aumento de resistência.

O aumento no consumo de antibióticos tem resultado em elevados custos para saúde pública. Gastos com antibióticos podem alcançar mais de 50% dos gastos gerais com medicamentos de um hospital (POTOCKI, *et al.*, 2003). Nos hospitais brasileiros, os antibióticos estão entre os grupos farmacológicos mais prescritos, demonstrando aumento do consumo ao longo do tempo (CARVALHO; MAGARINOS-TORRES; OSORIO-DE-CASTRO, 2007).

Estudos de consumo de medicamentos são importantes para conhecer diferentes perfis de consumo inseridos em diferentes contextos, de modo a construir informações que possibilitem intervenções para promover o uso racional de medicamentos e desta forma aprimorar os serviços de saúde (OSORIO-DE-CASTRO,2000).

Para unificar estudos globais de consumo de medicamentos fez-se necessária a criação de unidades de medida que permitissem uniformidade de expressão de resultados e troca de informações, além de um sistema de

classificação de medicamentos. Sendo assim, foram desenvolvidos pelo *Norwegian Medicinal Depot* (NMD) a unidade Dose Diária Definida (DDD) e o sistema de classificação Anatômica-Terapêutico-Química (ATC). A DDD é definida como a dose média de manutenção diária para determinado fármaco, na sua indicação principal, em adultos. Esta unidade foi criada para superar falhas inerentes de outras unidades de medida, possibilitando realização de comparações internacionais. Pois preserva os resultados quanto a variações de preço e apresentações ao longo do tempo, fornecendo uma ideia da população tratada. (CARVALHO; MAGARINOS-TORRES; OSORIO-DE-CASTRO, 2007). O sistema de classificação ATC organiza o arsenal terapêutico em níveis. O primeiro nível é dividido por grupos anatômicos principais enquanto os níveis 2,3,4 e 5 se relacionam a ação terapêutica do medicamento. O segundo nível representa o grupo terapêutico principal, o terceiro representa o subgrupo terapêutico/farmacológico, o quarto nível representa o grupo terapêutico/farmacológico/químico e o quinto nível corresponde ao nome genérico do fármaco (OSORIO-DE-CASTRO, 2000).

Em 1996 a OMS reconheceu a necessidade do sistema ATC/DDD para padronizar estudos de consumo de medicamentos, e para promover o uso racional de medicamentos principalmente em países em desenvolvimento (WHO, 2003).

Compreender o perfil etiológico e de suscetibilidade das cepas bacterianas hospitalares juntamente com o perfil de uso dos antibióticos em ambiente hospitalar é extremamente importante para o manejo e resolução de eventos envolvendo a emergência da resistência bacteriana nos hospitais e também na orientação para tratamentos (HSUEH, *et al.*, 2005).

### **1.7. Justificativa**

O trabalho irá possibilitar o conhecimento acerca do perfil de consumo de antimicrobianos e do perfil de susceptibilidade de espécies de Gram negativos predominantemente isolados no Hospital de Base de Brasília. O conhecimento desses perfis pode auxiliar em medidas que visem o consumo racional de

antibióticos, minimizando a emergência da resistência bacteriana, auxiliando a discussão de novas estratégias de tratamento.

## **1.8. Objetivos**

Este trabalho tem como objetivo avaliar o consumo de antibióticos e as tendências de resistência em importantes espécies de Gram negativos nosocomiais no período entre 2008 e 2013 no Hospital de Base do Distrito Federal, um hospital de referência de Brasília.

### **1.8.1. *Objetivos específicos***

- Descrever a prevalência de espécies bacterianas Gram negativas isoladas no Hospital de Base do Distrito Federal.
- Descrever a evolução temporal na frequência de resistência a antibióticos para diferentes espécies de Gram negativos.
- Descrever a Dose Diária Definida por 100 leitos por dia (DDD/100 leitos-dia) de antibióticos selecionados.
- Avaliar possíveis correlações entre a frequência de resistência e a DDD para antibióticos selecionados.

## **1.9. Metodologia**

Nesta sessão serão abordados todos os aspectos metodológicos explorados neste estudo. Características do tipo de estudo, local onde foi realizado, período de realização, coleta de dados, análises estatísticas e aspectos éticos.

### **1.9.1. Tipo de estudo**

Este é um estudo epidemiológico ecológico sobre o consumo de antibióticos e a ocorrência de resistência em espécies de bactérias Gram negativas isoladas no Hospital de Base do Distrito Federal. Foram utilizadas informações da base de dados gestão de materiais, da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito federal; dados do laboratório de microbiologia do HBDF; bem como, dados da gestão de leitos do Hospital de Base.

O estudo segue a metodologia desenvolvida por trabalhos de monitorização do consumo de antibióticos seguindo o sistema ATC/DDD preconizado pela Organização Mundial de Saúde para este tipo de estudo (WHO, 2003).

### **1.9.2. Local de estudo**

O estudo foi realizado no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) que foi inaugurado em 12 de setembro de 1960, o primeiro Hospital Distrital de Brasília. O HBDF é um centro de referência para as Regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, quer em atendimento quer em ensino médico. O HBDF está inserido numa rede hierarquizada de atenção à saúde, pertencente à Secretaria de Estado de Saúde do DF - SES-DF. Possui 52.000m<sup>2</sup> de área construída (Figura 1), 740 leitos, sendo 84 leitos de UTI, mais de 3.500 servidores. É o hospital de referência para atendimento terciário na região, realiza atendimentos em politrauma, neurocirurgia, cirurgia cardiovascular, atendimento onco-hematológico e transplantes. Aproximadamente 600.000 consultas/ano são realizadas, mais de 17.000 internações e aproximadamente 12.000 cirurgias ao ano. O HBDF realiza atividades de ensino e pesquisa, tendo sido certificado como Hospital de Ensino em dezembro de 2008. Os



antibióticos utilizados no HBDF são os que constam na Relação de Medicamentos padronizados da SES-DF (GDF, 2014).

**Figura 1 – Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)**



Fonte: Foto do Hospital de Base do Distrito Federal. Disponível em:  
<[http://sindsaude.org.br/portal/media/k2/items/cache/2da7e6c037342f54c10e77c0d3e4a775\\_XL.jpg](http://sindsaude.org.br/portal/media/k2/items/cache/2da7e6c037342f54c10e77c0d3e4a775_XL.jpg)>.  
Acesso em: 01 out. 2014.

### **1.9.3. Período de estudo**

O período do estudo foi de 1º janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2013. Esta série temporal foi pensada em virtude da emergência de cepas resistentes a carbapenems que teve início em fevereiro de 2010, de acordo com a Gerência de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos nos Serviços de Saúde (GEPEAS). A data de início antecederia dois anos da emergência das cepas

resistentes, que coincidiu com o início da utilização de automação para testes de isolamento e perfil de susceptibilidade bacteriano. Os anos após 2010 mostrariam possíveis mudanças no perfil de susceptibilidade a antibióticos após a emergência da resistência a carbapenem.

#### 1.9.4. Coleta de dados

Foi realizada coleta de dados em relação ao consumo de antibióticos no hospital, bem como dados de isolamento susceptibilidade de diferentes espécies bacterianas no HBDF. Estes dados foram compilados em planilha Excel 2007.

##### 1.9.4.1. Consumo de antibióticos

Os dados sobre consumo de antibióticos foram provenientes do controle de estoque e dispensação da Gerência de Farmácia Hospitalar do HBDF. Os critérios de inclusão para os medicamentos foram antimicrobianos utilizados no tratamento de microrganismos Gram negativos. Todos os medicamentos selecionados foram classificados de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde, utilizando a classificação Anatômica-Terapêutico-Química (ATC) e Dose Diária Definida (DDD) dos medicamentos, para possibilitar a comparação com dados da literatura científica internacional (WHO, 2003). Para obter os valores de DDD foram necessárias informações sobre a quantidade total do medicamento consumido em miligramas; o número total de leitos do hospital; taxa de ocupação de leitos do hospital e valores de Dose Diária Definida para cada antibiótico, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, versão 2013. Para calcular o número de DDD para cada antibiótico utilizado em estudos no meio hospitalar, utiliza-se a DDD por 100 leitos-dia, com cálculo descrito abaixo.

$$DDD \text{ por } 100 \text{ leitos dia} \quad (1)$$

$$= \frac{\text{Quantidade de medicamento consumido} (mg) \times 100}{DDD \text{ estabelecida para o medicamento} (mg) \times \text{período de tempo observado em dias} \times \text{leitos disponíveis no hospital} \times \text{índice de ocupação de leitos}}$$

Foram escolhidos ao menos três principais representantes das diferentes classes de antimicrobianos para Gram negativos, que possuem administração somente parenteral. As classes escolhidas foram:  $\beta$ -lactâmicos (cefalosporinas e carbapenêmicos), aminoglicosídeos, quinolonas, tetraciclina, sulfonamidas e polimixinas. Todos os antibióticos incluídos estão descritos No quadro 2 de acordo com a classificação ATC e unidade de medida DDD recomendados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2003).

Por intermédio da chefia de farmácia do Hospital de Base, os dados de consumo foram obtidos da base de dados de movimentação de estoque contidos na base de dados de Gerência de Materiais, uma plataforma online que dispõe de fichas controle de estoque, denominadas fichas Kardex. As fichas Kardex contém informações sobre a quantidade de antibiótico dispensada para todo o hospital e quantidade em estoque, por dia, possibilitando acesso aos dias em que o medicamento foi consumido nos diferentes anos. Foram emitidos relatórios anuais de consumo que abrangem somente o período de 2012 a 2014, devido a uma limitação de acesso aos dados mais antigos do próprio sistema de Gestão de Materiais da SES-DF. Para os dados anteriores a 2012 (2008 a 2011) foi feita solicitação de fichas controle de estoque para a Subsecretaria de Tecnologia e Informação em Saúde (SUTIS), porém não foi possível o acesso a estes dados (2008 a 2011) em tempo hábil para a análise neste estudo. As informações acerca do número de leitos do hospital e a taxa de ocupação anual de leitos foram disponibilizadas pela Gestão de Leitos do Hospital.

**Quadro 2 – Subgrupos e dose diária definida de antibacterianos segundo a classificação J01 do sistema ATC/DDD.**

SubGrupo	ATC	Antibiótico	DDD(g)
J01G – Antibacterianos aminoglicosídeos	J01GB06	Amicacina	1
	J01GB03	Gentamicina	0,24
J01CR - Combinações de penicilinas com inibidores de beta lactamase.	J01CR01	Ampicilina/Subactam	2
	J01CR05	Piperacilina/Tazobactam	14
J01M - Quinolonas antibacterianas	J01MA02	Ciprofloxacino	0,5
	J01MA12	Levofloxacino	0,5
J01DH Carbapenens	J01DH51	Imipenem	2
	J01DH03	Ertapenem	1
	J01DH02	Meropenem	2
J01DE - Cefalosporinas de 4 <sup>o</sup> geração	J01DE01	Cefepime	2
J01E – Sulfonamidas e Trimetoprima	J01EE07	Sulfametoxazol/Trimetoprima	2
J01AA - Tetraciclina	J01AA12	Tigeciclina	0,1
J01XB - Polimixinas	J01XB02	Polimixina B	0,15

Conforme *Anatomical Therapeutic Chemical Classifications System with Defined Daily Doses* (ATC/DDD), versão 2013 (disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>)

#### **1.9.4.2. Resistência a antibióticos**

As informações sobre resistência a antibióticos foram coletadas do banco de armazenamento de dados do sistema automatizado de identificação bacteriana Walkway da MicroScan®, mantido no laboratório de microbiologia do HBDF. Os testes de identificação e de susceptibilidade a antibióticos foram todos realizados para fins de decisão terapêutica.

Os ensaios de susceptibilidade apontam as cepas testadas como sensível, quando o antibiótico testado é eficaz para inibir o crescimento bacteriano; intermediário, quando o antibiótico alcança valores em que não se pode inferir resistência ou sensibilidade; e resistente, quando o antibiótico não é capaz de inibir o crescimento bacteriano. Para este estudo os resultados sensível e intermediário foram classificados como não resistentes, exceto para cálculo de significância estatística (qui-quadrado) realizado na frequência de resistência bacteriana entre os anos de 2008 e 2013, onde testes com susceptibilidade intermediária foram incluídos no grupo de resistentes. Esta inclusão foi feita com base em condutas clínicas do hospital, pois laudo laboratorial que aponta cepas com resistência intermediária acarreta em tratamento farmacológico para cepa resistente na prática clínica. A evolução da frequência de resistência a antibióticos foi determinada calculando-se o número de cepas resistentes em função do número de cepas testadas para um determinado antibiótico.

Foram emitidos relatórios anuais do equipamento automatizado, que dispõe das informações acerca do total de cepas isoladas, e o total de cepas testadas para cada determinado antibiótico dentro dos painéis de Gram negativos e o perfil de susceptibilidade. O número de cepas testadas variou de ano a ano para todas as espécies, o que é esperado, devido a mudanças de rotina, implementação de automação no ambiente laboratorial, demanda de isolamento gerada por diferentes alas do hospital, além de possíveis surtos de infecções e o aumento no número de leitos da UTI. A porcentagem de resistência a antibióticos foi obtida com base no total de cepas resistentes dividido pelo total de cepas testadas para um determinado antibiótico a cada ano.

#### **1.9.5. Análises estatísticas**

Para a análise estatística da frequência de resistência entre os anos de 2008 e 2013 foi realizado o teste qui-quadrado com índice de significância abaixo de 0,05, com intervalo de confiança de 95%. As variáveis categóricas foram valor absoluto de

cepas resistentes, que incluiu dados de resistência e também resistência intermediária e não resistente que incluiu o valor absoluto de cepas sensíveis, em 2008 e 2013.

#### **1.9.6. Considerações éticas**

O presente estudo é parte integrante do projeto “Perfil de resistência de cepas e Enterobactérias produtoras de carbapenemase” encabeçado pelo Núcleo de Bacteriologia do LACEN-DF que foi dispensado da necessidade de avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF com a justificativa de que o projeto não envolve qualquer abordagem direta com seres humanos por utilizar apenas dados impessoais armazenados em bancos de dados não nominais (Anexo A).

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta sessão contém os resultados de susceptibilidade bacteriana e consumo de antibióticos obtidos e as respectivas discussões de acordo com dados obtidos na literatura.

### 2.1. Espécies predominantes e evolução da resistência em cepas isoladas no Hospital de Base

Foram selecionados oito espécies de Gram negativos, fermentadores e não fermentadores que apresentavam maior frequência de isolamento durante o período de 2008 a 2013. Dados de identificação e susceptibilidade de um total de 12.335 cepas bacterianas isoladas no Hospital de Base de Brasília no período de 2008 a 2013 foram analisados (Tabela 1). Na lista analisada, cepas de enterobactérias perfazem um total de 61,4% dos isolados sendo lideradas pelas espécies *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* que juntas respondem por 43,3% das cepas analisadas (Tabela 1). A composição do banco de dados analisado segue o padrão de perfil etiológico de infecções bacterianas revelado por outros estudos. Um estudo epidemiológico panamericano avaliou 4.267 cepas bacterianas isoladas de infecção de corrente sanguínea; pneumonia hospitalar e comunitária; infecção de ferida e de trato urinário em 30 centros médicos dos Estados Unidos, 8 do Canadá e 10 da América Latina, incluindo o Brasil. Dentre os isolados de Gram negativos, *E. coli* e *K. pneumoniae* foram as espécies mais frequentemente isoladas em infecções de corrente sanguínea em todos os centros médicos estudados, apresentando frequência de isolamento de 58,9%. Quando considerados outros sítios de infecção, a frequência de isolamento de enterobactérias também foi significativa (DIEKEMA, *et al.*, 1999). Na Europa, um estudo epidemiológico realizado em 24 hospitais de 14 países determinou a frequência de espécies de enterobactérias isoladas de infecções de corrente sanguínea, de pele, de tecidos, do trato urinário (ITU), bem



como de pneumonias nosocomiais. A análise de 15.704 cepas demonstrou que a frequência de isolamento de enterobactérias foi de 37,7%, 31,7%, 26,1% e 73,5% nas infecções de corrente sanguínea, pneumonias nosocomiais, infecções de pele e tecido, e ITU, respectivamente (FLUIT, *et al.*, 2001).

O número de cepas testadas por ano e por espécie bacteriana está disposto na Tabela 1. O ano com maior número de cepas identificadas e testadas para susceptibilidade a antibióticos foi 2010 totalizando 2.742 cepas testadas. Com exceção de *A. baumannii* e *E. cloacae*, todas as demais espécies apresentaram o número máximo de testes de susceptibilidade no ano de 2010. Este evento pode estar associado ao surto de enterobactérias produtoras de carbapenemase no Distrito Federal, que teve início em fevereiro de 2010, de acordo com a Gerência de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos nos Serviços de Saúde (GEPEAS). Entre o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 foram notificados 1141 casos de enterobactérias produtoras de carbapenemase em hospitais do Distrito Federal, sendo que 60% dos casos são de hospitais da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, onde se destaca o Hospital de Base, que é reconhecido como hospital de grande porte, devido a quantidade total de leitos (740 leitos). No período do surto predominaram o isolamento de *K. pneumoniae* e *Enterobacter spp*, que somados correspondem a 96% das enterobactérias envolvidas no surto.

**Tabela 1 – Número de cepas testadas para susceptibilidade a antibióticos por ano e por espécie bacteriana isoladas no Hospital de Base de 2008 a 2013.**

Espécie Bacteriana	Número de cepas testadas por ano						TOTAL
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
<i>A. baumannii/haemolyticus</i>	144	349	363	282	401	371	1.910
<i>E. aerogenes</i>	22	62	77	42	41	42	286
<i>E. cloacae</i>	47	141	135	106	97	141	667
<i>E. coli</i>	216	647	713	458	577	552	3.163
<i>K. pneumoniae</i>	140	349	499	304	459	433	2.184
<i>P. aeruginosa</i>	154	556	665	510	540	422	2.847
<i>P. mirabilis</i>	35	116	155	89	119	130	644
<i>S. marcescens</i>	49	117	135	116	97	128	634
<b>TOTAL</b>	807	2.337	2.742	1.907	2.331	2.219	<b>12.335</b>

## 2.2. Evolução temporal da resistência em cepas identificadas

Ocorreram aumentos na frequência de resistência ao longo de todo o período estudado, em todas as espécies bacterianas testadas. Quando comparados os anos de 2008 e 2013, os aumentos mais expressivos nas frequências de resistência foram observados para os antibióticos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos e das fluoroquinolonas: meropenem (0%-27%), ertapenem (0%-21%), imipenem (0%-17%), cefepime (8%-18%) e levofloxacino (4%-22%). Valores próximos a estes foram encontrados em estudo no Hospital Universitário de Olomouc, na República Tcheca, no período de 1994-1997, onde os aumentos mais importantes de resistência em cepas testadas foram encontrados em cefalosporinas de terceira geração (18,5-31,4%), fluoroquinolonas (8,9-43,1%) e meropenem (18,3%). (KOLAR, *et al.*, 2001). Neste presente estudo, também foram observadas reduções de resistência expressivas, em especial para amicacina em todas as espécies, exceto *E.coli* que manteve o mesmo percentual (1%) de resistência ao longo dos cinco anos, e *P. mirabilis* que sofreu oscilações na frequência de resistência a amicacina principalmente em 2012, embora a resistência não tenha ultrapassado 8%. Em estudo sobre influência do consumo de antibiótico sobre a resistência de enterobactérias, foi encontrada baixa frequência de resistência a amicacina (inferior a 12%) porém, em contrapartida, baixos índices de resistência a meropenem foram observados, para *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* e *Proteus mirabilis* ao longo todo o período do estudo de 2000 a 2011 (SEDLAKOVA, *et al.*, 2014).

Foi realizado cálculo do qui quadrado para demonstrar relações significativas de aumento de resistência entre diferentes bactérias entre os anos de 2008 e 2013. Alterações significativas ( $p < 0,05$ ) na frequência de cepas resistentes foram detectadas para diferentes espécies e antibióticos quando comparados os anos de 2008 e 2013 (Tabela 2). A frequência de cepas resistentes a carbapenêmicos foi significativamente aumentada em *K. pneumoniae* para imipenem (4% vs. 37%,  $p < 0,0001$ ) e meropenem (6% vs. 50%,  $p < 0,0001$ ); em *S. marscescens* para imipenem

(6% vs. 11%,  $p < 0,0001$ ); e em *A. baumannii* para meropenem (76% vs. 86%,  $p = 0,0150$ ) (Tabela 2). Ainda em relação a  $\beta$ -lactâmicos, foi detectado um aumento significativo no isolamento de cepas resistentes a cefepime e piperaciclina/tazobactam apenas em *E. coli* (9% vs. 18%,  $p = 0,0023$ ; 5% vs. 10%,  $p = 0,0431$ , respectivamente). Também foram detectadas elevações significativas na frequência de cepas de *E. coli* (Tabela 2) resistentes a fluoroquinolona ciprofloxacino (30% vs. 40%,  $p = 0,0151$ ).

Para a maioria das espécies foi detectada uma redução na frequência de cepas resistentes a aminoglicosídeos, com exceção da resistência a gentamicina que em *A. baumannii* e *E. coli* que variou de 51% para 77% ( $p < 0,0001$ ) e de 8% para 18% ( $p = 0,0007$ ), respectivamente. Ocorreram reduções significativas na frequência de resistência para amicacina em *A. baumannii* (70% vs. 57%,  $p = 0,0118$ ) e *P. aeruginosa* (43% vs. 20%,  $p < 0,0001$ ); e para gentamicina em *E. aerogenes* (55% vs. 24%,  $p = 0,0291$ ), *K. pneumoniae* (47% vs. 29%,  $p < 0,0001$ ) e *P. aeruginosa* (59% vs. 34%,  $p < 0,0001$ ) (Tabela 2). Por fim, foi detectada redução significativa na frequência de resistência a sulfametoxazol/trimetoprima em *E. aerogenes* de 64% para 29% ( $p = 0,0145$ ).

Tabela 2 – Comparação de resistência entre os anos de 2008 e 2013 no HBDF

Microrganismos	2008 (N=807)				2013 (N=2.219)				(continua)
	Resistente		Sensível		Resistente		Sensível		Valor de p
	n	%	n	%	N	%	n	%	
<i>A.baumannii</i> (n=144/371)									
Amicacina	100	70%	44	30%	211	57%	160	43	0,0118*
Ciprofloxacino	132	92%	12	8%	326	88%	45	12%	0,2820
Cefepime	129	90%	15	10%	337	91%	34	9%	0,7892
Gentamicina	73	51%	71	49%	285	77%	86	23%	<0,0001*
Levofloxacino	131	91%	13	9%	326	88%	45	12%	0,3987
Meropenem	98	76%	31	24%	282	86%	46	14%	0,0150*
Sulfametoxazol/Trimetoprima	96	67%	48	33%	285	77%	86	23%	0,0248*
<i>E. aerogenes</i> (n=22/42)									
Amicacina	4	18%	18	82%	2	4%	40	96%	0,1697
Ciprofloxacino	14	64%	8	36%	9	21%	33	79%	0,0022*
Cefepime	13	59%	9	41%	17	40%	25	60%	0,2486
Gentamicina	12	55%	10	45%	10	24%	32	76%	0,0291*
Levofloxacino	14	64%	8	36%	9	21%	33	79%	0,0022*
Meropenem	0	0%	9	100%	8	27%	21	73%	0,1591
Piperacilina/Tazobactam	12	55%	10	45%	19	45%	23	55%	0,6568
Sulfametoxazol/Trimetoprima	14	64%	8	36%	12	29%	30	71%	0,0145*
<i>E. cloacae</i> (n=47/141)									
Amicacina	2	4%	45	96%	1	1%	140	99%	0,1547
Ciprofloxacino	10	27%	37	73%	28	20%	113	80%	0,8339
Cefepime	11	23%	36	77%	39	24%	102	76%	0,7031
Gentamicina	10	21%	37	79%	21	15%	120	85%	0,4270
Levofloxacino	6	13%	41	87%	24	17%	117	83%	0,6465
Piperacilina/Tazobactam	9	20%	38	80%	30	21%	111	79%	0,8377
Sulfametoxazol/Trimetoprima	16	34%	31	66%	29	21%	112	79%	0,0934

**Tabela 2. (continua)**

Microrganismos	2008 (N=807)				2013 (N=2.219)				Valor de p
	Resistente		Sensível		Resistente		Sensível		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>E. coli</i> (n=216/552)									
Amicacina	4	1%	212	99%	11	1%	541	99%	1,0000
Ciprofloxacino	62	30%	154	70%	220	40%	332	60%	0,0151*
Cefepime	19	9%	197	91%	99	18%	453	82%	0,0023*
Gentamicina	17	8%	199	92%	99	18%	453	82%	0,0007*
Levofloxacino	13	29%	34	71%	220	40%	332	60%	0,1361
Piperacilina/Tazobactam	11	5%	205	95%	55	10%	497	90%	0,0431*
Sulfametoxazol/Trimetoprima	114	53%	102	47%	292	53%	260	47%	0,9760
<i>K.pneumoniae</i> (n=140/433)									
Amicacina	17	12%	123	88%	34	8%	399	92%	0,1679
Ciprofloxacino	71	51%	69	49%	229	53%	204	47%	0,7263
Cefepime	74	53%	66	47%	264	61%	169	39%	0,1101
Gentamicina	66	47%	74	53%	121	29%	312	71%	<0,0001*
Imipenem	6	4%	134	96%	160	37%	273	63%	<0,0001*
Levofloxacino	64	46%	76	54%	212	49%	221	51%	0,5680
Meropenem	5	6%	75	94%	150	50%	151	50%	<0,0001*
Piperacilina/Tazobactam	61	44%	79	56%	233	46%	200	54%	0,0445
Sulfametoxazol/Trimetoprima	75	54%	65	46%	238	55%	195	45%	0,8490
<i>P. aeruginosa</i> (n=154/422)									
Amicacina	66	43%	88	56%	89	20%	333	80%	<0,0001*
Ciprofloxacino	72	47%	82	53%	146	33%	296	67%	0,0032*
Cefepime	77	50%	77	50%	199	45%	243	55%	0,3306
Gentamicina	91	59%	63	41%	150	34%	292	66%	0,0001*
Imipenem	75	49%	79	51%	208	46%	234	54%	0,7966
Levofloxacino	76	49%	78	51%	155	35%	287	65%	0,0024*
Meropenem	55	46%	65	53%	155	41%	224	59%	0,3962
Piperacilina/Tazobactam	28	18%	126	82%	110	25%	332	75%	0,1123

**Tabela 2. (continua)**

Microrganismos	2008 (N=807)				2013 (N=2.219)				Valor de p
	Resistente		Sensível		Resistente		Sensível		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>P. mirabilis</i> (n=35/130)									
Ciprofloxacino	4	12%	31	88%	16	12%	114	88%	1,0000
Cefepime	4	12%	31	88%	6	5%	124	95%	0,2219
Gentamicina	4	11%	31	89%	6	5%	124	95%	0,2219
Levofloxacino	3	9%	32	91%	10	8%	120	92%	1,0000
Sulfametoxazol/Trimetoprima	5	14%	30	86%	39	30%	91	70%	0,0840
<i>S. marcescens</i> (n=49/128)									
Amicacina	14	29%	35	71%	28	22%	100	78%	0,4596
Ciprofloxacino	17	35%	32	65%	28	22%	100	78%	0,1189
Cefepime	10	20%	39	80%	32	25%	96	75%	0,6563
Gentamicina	9	18%	40	82%	19	16%	109	84%	0,7304
Imipenem	46	6%	3	94%	14	11%	114	89%	<0,0001*
Levofloxacino	6	12%	43	88%	26	20%	102	80%	0,3032
Meropenem	3	7%	39	93%	13	12%	98	88%	0,5588
Piperacilina/Tazobactam	22	46%	27	53%	72	56%	56	44%	0,2357
Sulfametoxazol/Trimetoprima	14	29%	35	71%	26	20%	102	80%	0,3297

\* Valores estatisticamente significantes (  $P < 0.05$ ).

### **2.2.1. Resistência em *Klebsiella pneumoniae***

A espécie *K. pneumoniae* apresentou ao longo dos cinco anos, aumento de resistência para, cefalosporinas, carbapenens e tigeciclina. Em contra partida, reduções no percentual de resistência a antibióticos mais antigos, como aminoglicosídeos foi verificado ao longo do período analisado. Pequenas variações nas taxas de resistência a fluoroquinolonas, sulfonamidas e  $\beta$ -lactâmicos associados a inibidores de  $\beta$ -lactamase foram detectados (Figura 2). Os valores de resistência para ampicilina/subactam variaram em patamares elevados atingindo o valor máximo de 72% de resistência em 2012.

Ocorreram aumentos expressivos na frequência de resistência em relação aos carbapenêmicos. A resistência a imipenem e meropenem teve um aumento percentual de aproximadamente 10 vezes (3% vs. 31% e 5% vs. 51%, respectivamente), com o percentual máximo de resistência para imipenem sendo alcançado em 2013 (31%), e em 2012 para o meropenem (51%). Entre os carbapenens testados, o percentual de resistência a ertapenem demonstrou o menor avanço ao longo do período analisado. O percentual de resistência a ertapenem teve um aumento de 70% entre o período de 2009 e 2012 (31% vs. 53%). Em estudo de resistência de bacilos Gram negativos isolados de centros médicos latino-americanos inscritos no Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY, foram encontrados valores inferiores aos deste estudo, onde a resistência média a meropenem e imipenem foi de 6% no período entre 2008 e 2010 (GALES, *et al.*, 2012).

A resistência a cefepime aumentou aproximadamente 40% em 4 anos, passando de 51% para 71% no período de 2008 a 2012. Em estudo do programa SENTRY, a resistência média a cefepime no período de 2008 a 2010 foi de 36% (GALES, *et al.*, 2012). Já em um hospital universitário de Taiwan, no período de 1991 a 2003, foi possível observar a evolução da resistência a cefepime em anos anteriores. No estudo foi relatado um aumento significativo na taxa de resistência com o tempo para *K. pneumoniae* resistente a cefepime de 8.9% em 1999 para 22.5% em 2002 (HSUEH, *et al.*, 2005). Acreditamos que anteriormente a

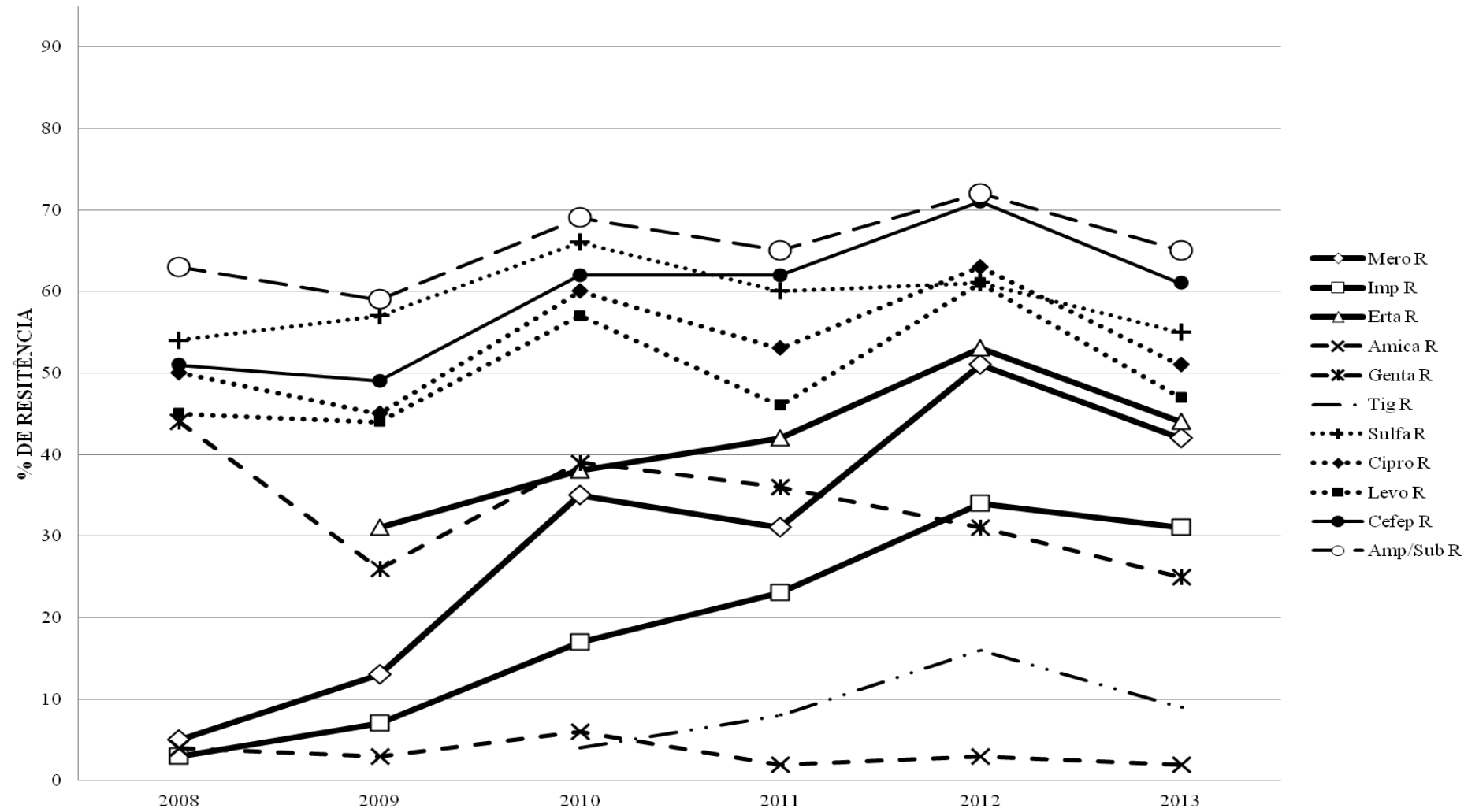
emergência da resistência era mediada por KPC (2010), e a resistência a cefepime seria mediada por enzimas ESBL (GUPTA, 2003). São comuns relatos de falhas terapêuticas no tratamento de infecções por cepas produtoras de ESBL quando da utilização de cefalosporinas de quarta geração como cefepime (SONG, *et al.*, 2005).

Em contrapartida, a frequência de resistência aos aminoglicosídeos apresentou uma queda consistente no período em estudo. A frequência de resistência à gentamicina caiu de 44% em 2008 para 25% em 2013. Ao contrário do que foi demonstrado aqui, um estudo realizado na República Tcheca no período de 2000 a 2011 mostrou que a frequência de resistência à gentamicina em *Klebsiella pneumoniae* aumentou gradualmente ao longo de todo período (de 12% em 2000 para 37% em 2011) (SEDLAKOVA, *et al.*, 2014). Com relação à amicacina, a frequência de cepas resistentes permaneceu baixa ao longo do estudo variando de 4% em 2008 para apenas 2% em 2013. Baixos níveis de resistência a amicacina em *K. pneumoniae* têm sido relatados por outros autores. Gales e colaboradores (2012) detectaram uma média de resistência a amicacina nos períodos de 2008 a 2010 igual a 7% em meio a uma coleção de bacilos Gram negativos isolados na América Latina. Para fluoroquinolonas foram detectados valores altos de resistência ao longo de todo o período com pequenas variações ( $50 \pm 7,2\%$ ), Sedláková e colaboradores (2014) descreveram resultado similar em estudo realizado no período de 2000 a 2011, onde a frequência de resistência a ciprofloxacino em *K. pneumoniae* alcançou 44% em 2011, valor próximo a média encontrada no período entre 2008 e 2010 em estudo Latino-Americano, com frequência de resistência a ciprofloxacino igual a 41% (GALES, *et al.*, 2012).

A frequência de resistência a tigeciclina teve um aumento de 4 vezes em apenas 2 anos, passando de 4% em 2010 para 16% em 2012. Tigeciclina tem sido considerada uma das últimas alternativas terapêuticas para controle das infecções causadas por ERC. Existem estudos que já descrevem resistência em *K. pneumoniae* para tigeciclina, Em alguns países da Europa a resistência atinge até 50% das cepas de *K. pneumoniae*, enquanto que no continente americano, a frequência de resistência a tigeciclina não alcança 10% (WOODFORD, 2007).



**Figura 2 – Evolução na frequência de resistência em cepas de *K. pneumoniae* isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF**



### 2.2.2. Resistência em *Enterobacter aerogenes*

A evolução de resistência em *E. aerogenes* foi marcada pela queda na frequência de resistência para a maioria dos agentes testados ( $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamase, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e cefalosporinas) em detrimento da emergência da resistência a carbapenem e tigeciclina (Figura 3). Dentre os antibióticos que apresentaram redução na frequência de resistência, os aminoglicosídeos e fluoroquinolonas mostraram as reduções mais expressivas. No caso da amicacina ocorreu queda de 18% em 2008 para apenas 2% em 2013, e 55% para 17% no mesmo período para gentamicina. Para as fluoroquinolonas, ciprofloxacino e levofloxacino a resistência caiu drasticamente de 64% em 2008 para 21% em 2014. Para piperacilina/tazobactam houve queda na proporção de cepas resistentes de 50% para 29% entre 2008 e 2012.

Com relação aos carbapenens, a resistência passou a ser detectada em 2010 e subiu rapidamente nos anos seguintes. Para ertapenem, a frequência de resistência dobrou em apenas um ano (2010 a 2011) subindo de 15% para 30% e mantendo valores de 24% e 21% em 2012 e 2013. Para imipenem a resistência subiu de 6% em 2010 para 17% em 2013; e para meropenem a frequência de resistência foi de 13% em 2010 para 27% em 2012 e apresentou queda para 17% em 2013.

Em contraposição ao detectado em *K. pneumoniae*, a resistência a tigeciclina em *E. aerogenes* passou a ser detectada em 2011 com frequência de apenas 2% que se manteve no ano seguinte (2012). No ano de 2013, não foram detectadas cepas de *E. aerogenes* resistentes a tigeciclina.

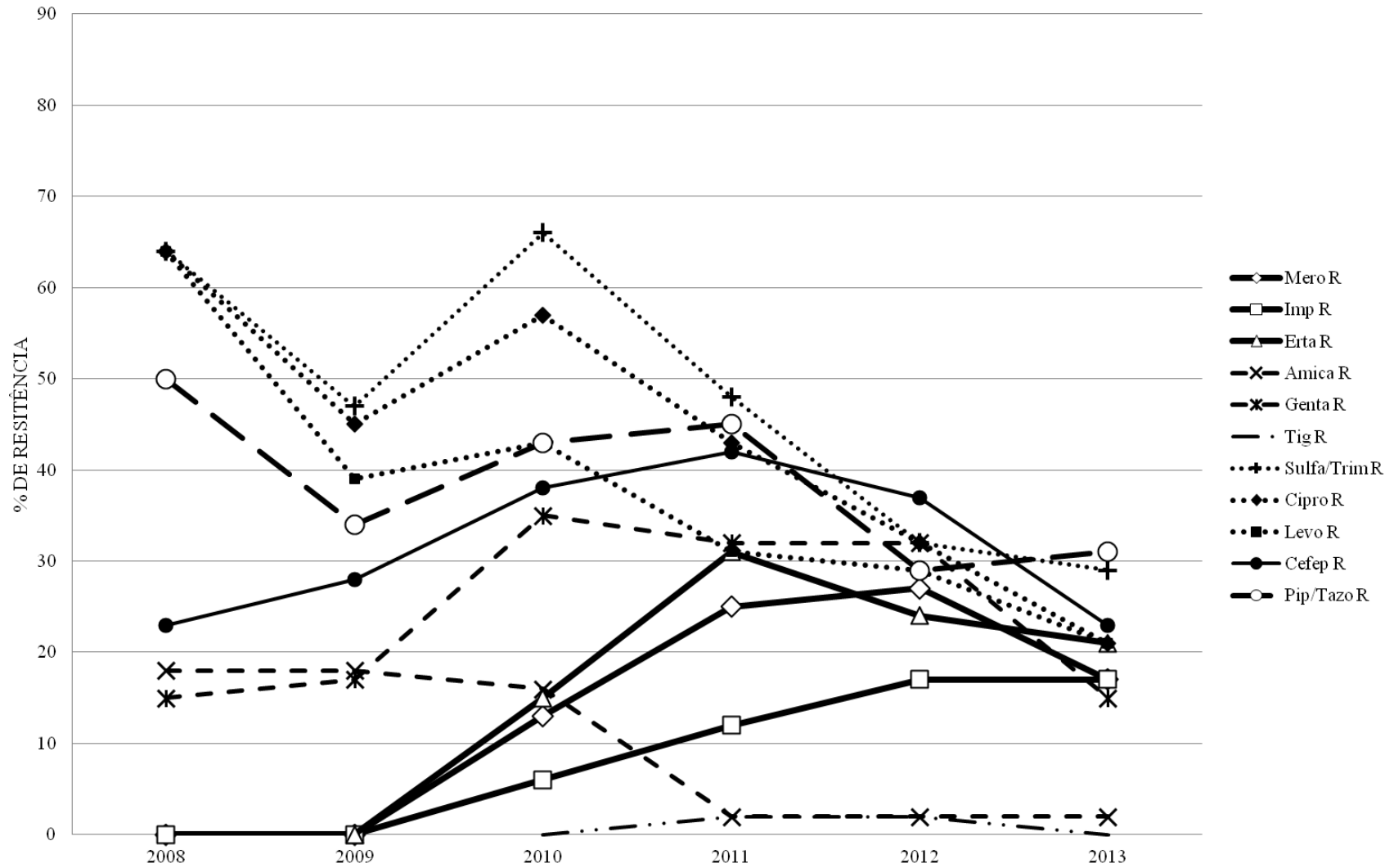
### 2.2.3. Resistência em *Enterobacter cloacae*

A espécie *E. cloacae* não demonstrou padrões consistentes de elevação ou de redução na frequência de resistência e foi marcada por níveis de resistência inferiores quando comparadas às registradas na espécie *E. aerogenes*. Valores de resistência para imipenem e meropenem não passaram de 2% ao longo do período de cinco anos. Para o ertapenem, a frequência de cepas resistentes alcançou o máximo de 8% em 2012. Ainda considerando  $\beta$ -lactâmicos, a frequência de resistência a cefepime se manteve ao longo do estudo em níveis superiores a 20% atingindo um máximo de 42% em 2011 (Figura 4).

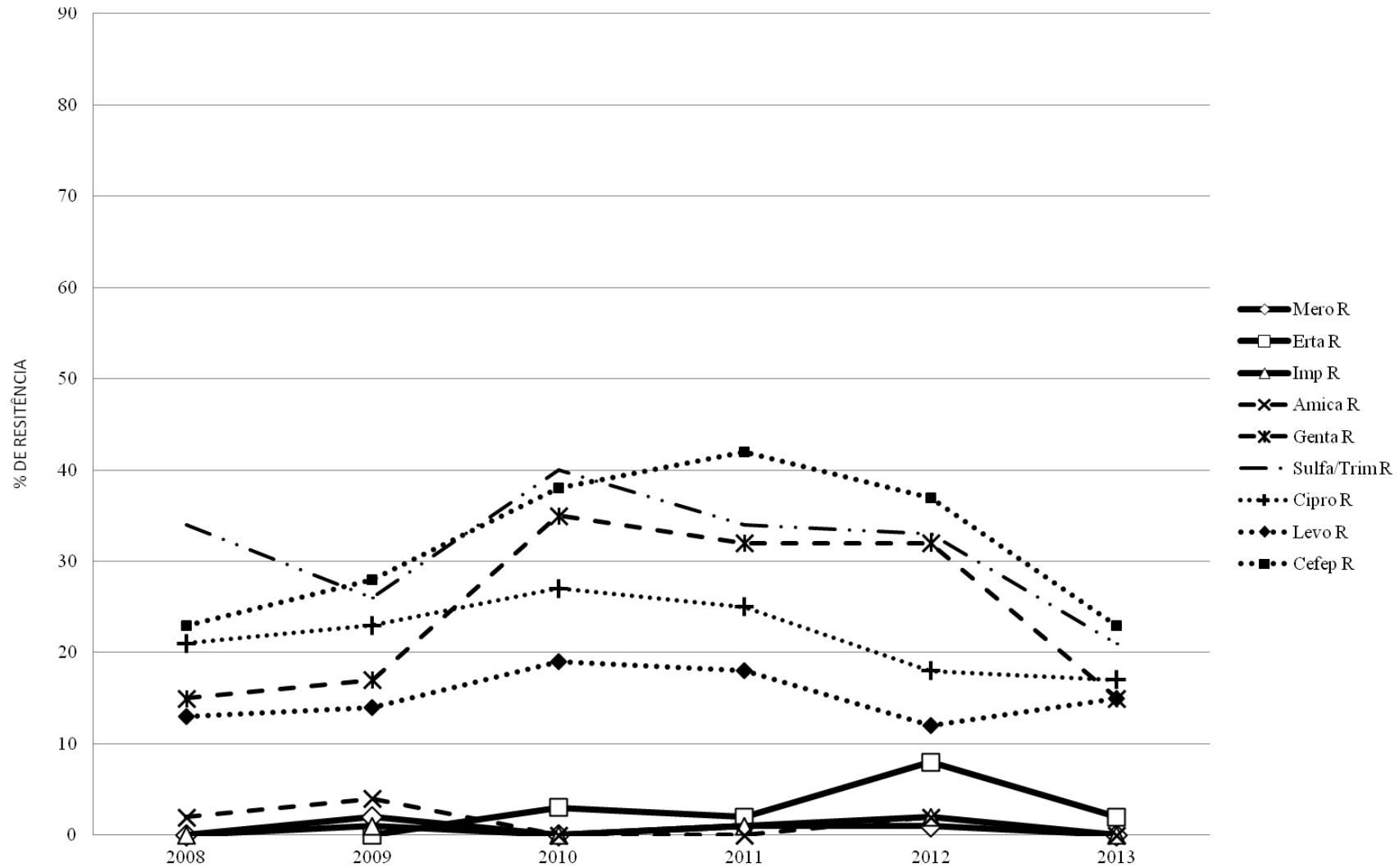
As diferenças marcantes na frequência de resistência a carbapenens e cefepime (cefalosporina de quarta geração), sugerem que o mecanismo de resistência a  $\beta$ -lactâmicos predominante na população de *E. cloacae* não envolve a expressão de carbapenemases. Neste ponto *E. cloacae* desenvolve um cenário oposto àquele visualizado com a espécie *E. aerogenes* que foi marcado pelo aumento consistente na frequência de resistência aos carbapenens a partir de 2010. Os eventos esporádicos de resistência a carbapenem detectados em *E. cloacae* podem ser produto da expressão de mecanismos sinérgicos de resistência a  $\beta$ -lactâmicos como perda de porinas associada a expressão de ESBL (YIGIT, *et al.*, 2002).

Em relação a aminoglicosídeos, a frequência de cepas resistentes a amicacina se manteve abaixo de 5% ao longo do estudo, enquanto que para gentamicina, a frequência de cepas resistentes alcançou um máximo de 35% em 2010 retornando para 15% em 2013.

**Figura 3 – Evolução na frequência de resistência em cepas de *E. aerogenes* isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF.**



**Figura 4 – Evolução na frequência de resistência de cepas de *E. cloacae*, isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF**

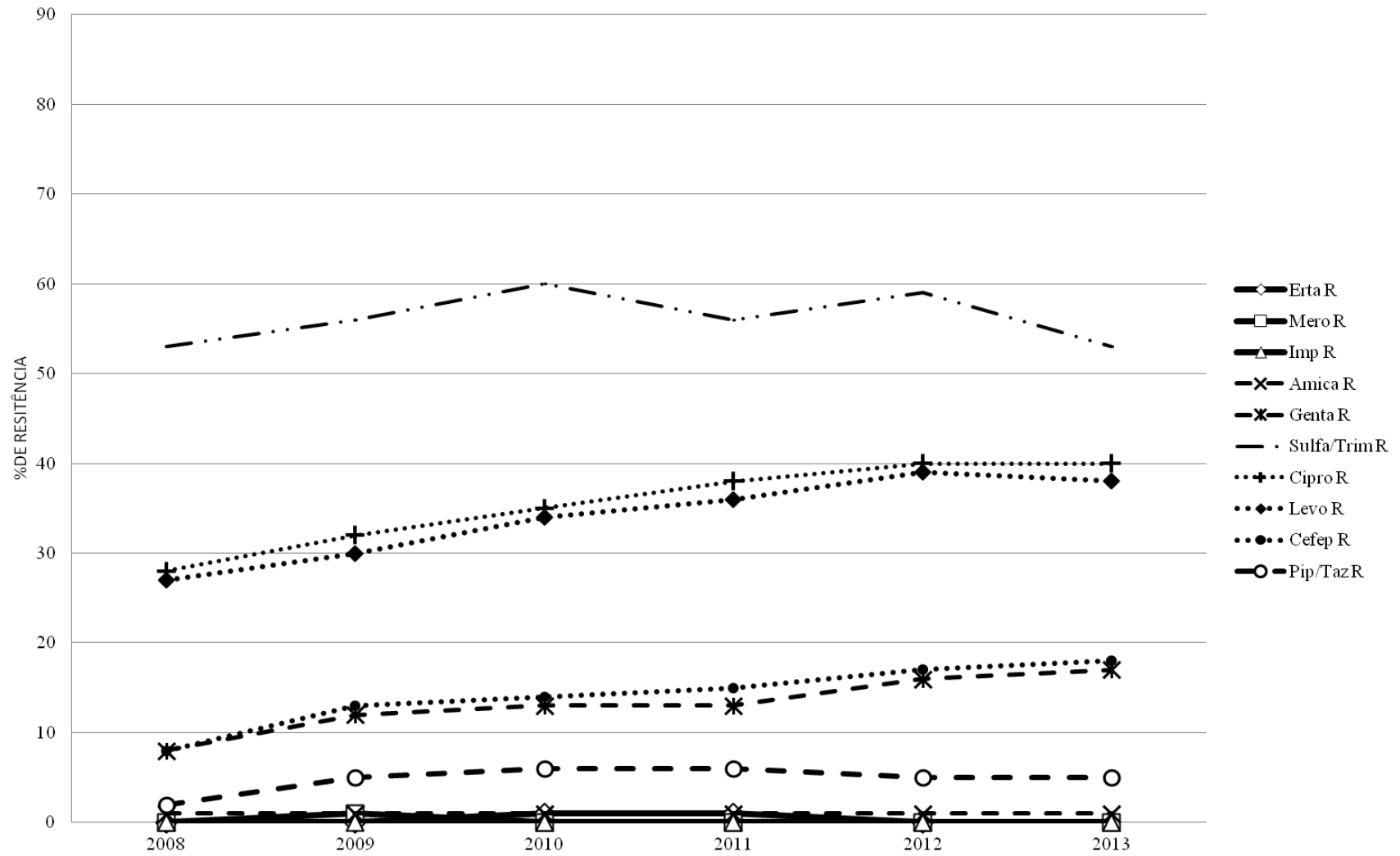


#### **2.2.4. Resistência em *Escherichia coli***

Para a maioria dos antibióticos testados, a frequência de resistência em *E.coli* permaneceu sem alterações expressivas ao longo do período de estudo. Embora sem alterações expressivas, as cepas de *E. coli* apresentaram alta frequência de resistência a fluoroquinolonas e sulfametoxazol/trimetoprima (Figura 5). A frequência de resistência a fluoroquinolonas se manteve superior a 20% alcançando um valor máximo de 40% em 2010 para ciprofloxacino. Em relação a sulfametoxazol, a frequência de cepas resistentes se manteve superior a 50% atingindo um valor máximo de 60%. Em contraposição, para os carbapenens e amicacina, a frequência de resistência não ultrapassou 1% ao longo dos cinco anos do estudo.

Em cepas de *E. coli* a produção de  $\beta$ -lactamase é o mediador mais importante para a resistência a  $\beta$ -lactâmicos. ESBL confere resistência a cefalosporina de quarta geração. *E. coli* também exibe resistência a fluoroquinolonas, resistência esta frequentemente observada por produção de ESBL (ALLOCATI, 2013).

**Figura 5 – Evolução na frequência de resistência em cepas de *E. coli* isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF.**



### **2.2.5. Resistência em espécies intrinsecamente resistentes a polimixina: *Proteus mirabilis* e *Serratia marcescens***

A emergência de resistência a  $\beta$ -lactâmicos em espécies da tribo *Proteeae* tem ocasionado preocupações em virtude da resistência intrínseca apresentada por isolados deste grupo à polimixina (LECLERCQ, 2013). A polimixina é considerada droga de última escolha para tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas multirresistentes, e a resistência intrínseca a polimixina tem limitado as possibilidades de escolha terapêuticas, sobretudo nos casos envolvendo isolados com resistência adquirida a carbapenem. Neste estudo, a frequência de resistência a carbapenems nos isolados de *P. mirabilis* e *S. marcescens* se manteve abaixo de 16%, marca que foi alcançada por *P. mirabilis* em 2012.

Curiosamente para *P. mirabilis*, os dados demonstraram um aumento geral em 2012 na frequência de resistência de grande parte dos antibióticos testados, exceto para ciprofloxacino (Figura 6). Com relação aos carbapenems, a frequência de resistência a ertapenem, imipenem e meropenem saltou de 2, 2 e 5% em 2011 para 10, 10 e 16% em 2012, respectivamente e a frequência de resistência para ertapenem, imipenem e meropenem recuou em 2013 para 1, 1 e 0% respectivamente. Este aumento súbito na frequência de resistência a carbapenems foi seguido proporcionalmente pelo aumento na frequência de resistência a amicacina que saltou de 2% em 2011 para 8% em 2012. Em 2013 não foi detectada resistência a amicacina. O mesmo padrão na evolução da frequência de resistência também foi detectado para gentamicina. O aumento súbito na frequência de resistência aos carbapenems, cefepime, gentamicina e amicacina em 2012 sugere a ocorrência de um surto hospitalar envolvendo cepas multirresistentes de *P. mirabilis*.

Em relação a fluoroquinolonas, os dados demonstraram queda consistente na frequência de resistência a ciprofloxacino em *P. mirabilis* desde 2009 (28% para 10% em 2013). Quanto a levofloxacino, a queda na frequência de resistência também se mantém embora tenha sido interrompida em 2012. A frequência de resistência reduziu de 22% em 2009 para 6% em 2013 (Figura 6).

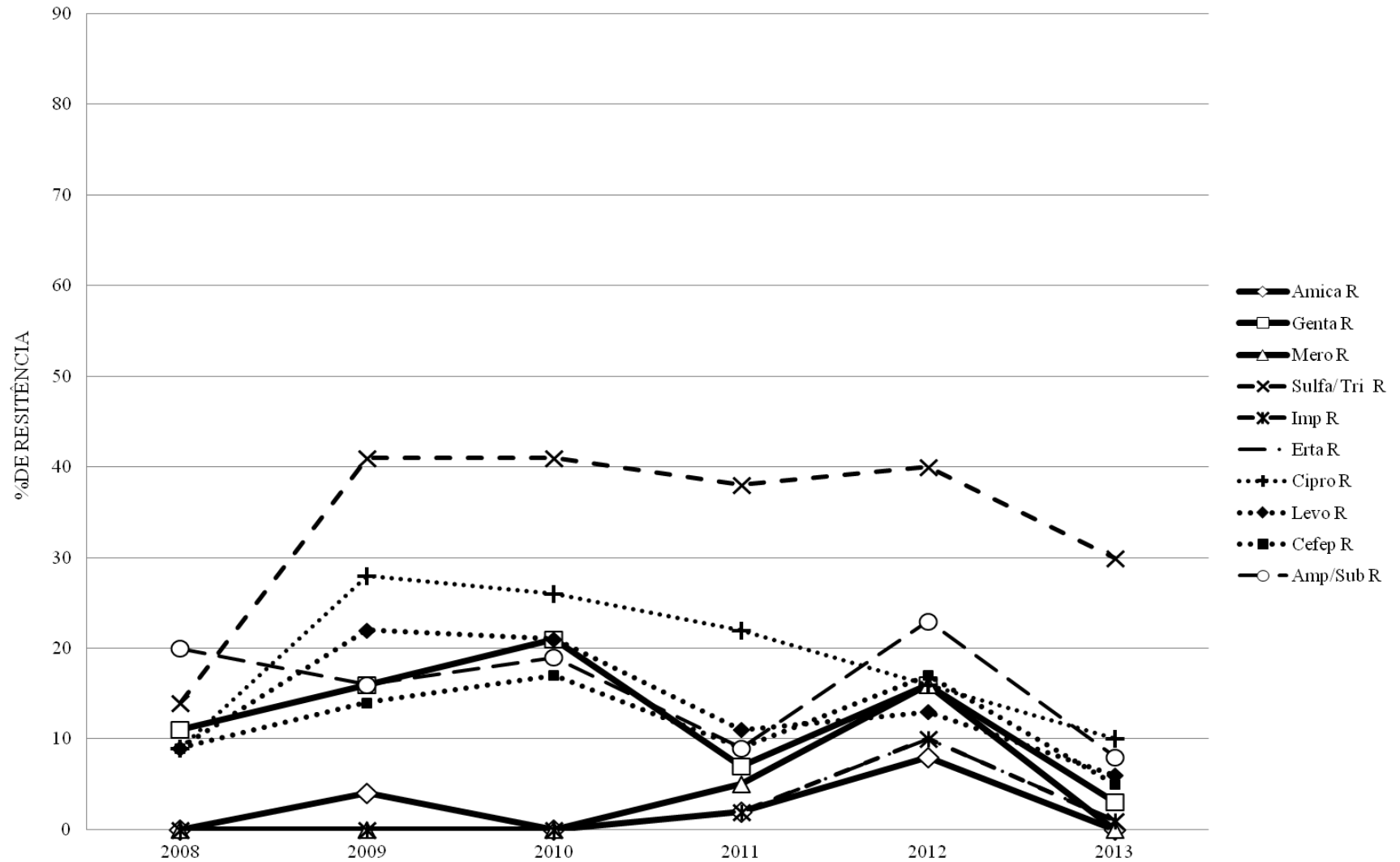


Quanto a *S. marcescens*, em geral observou-se aumento na frequência de resistência para levofloxacino, piperacilina/tazobactam e carbapenens (Figura 7). A resistência aos carbapenens apresentou um aumento percentual a partir de 2010 atingindo um máximo de 12% de cepas resistentes a ertapenem em 2013. A frequência de resistência a ertapenem triplicou entre 2010 e 2013 (4% vs. 12%). Entre os anos de 2011 e 2013 a frequência de resistência a carbapenens se manteve em torno de 10%. Entre os anos de 2008 e 2009 o percentual de resistência para os carbapenens foi em média de apenas 2%.

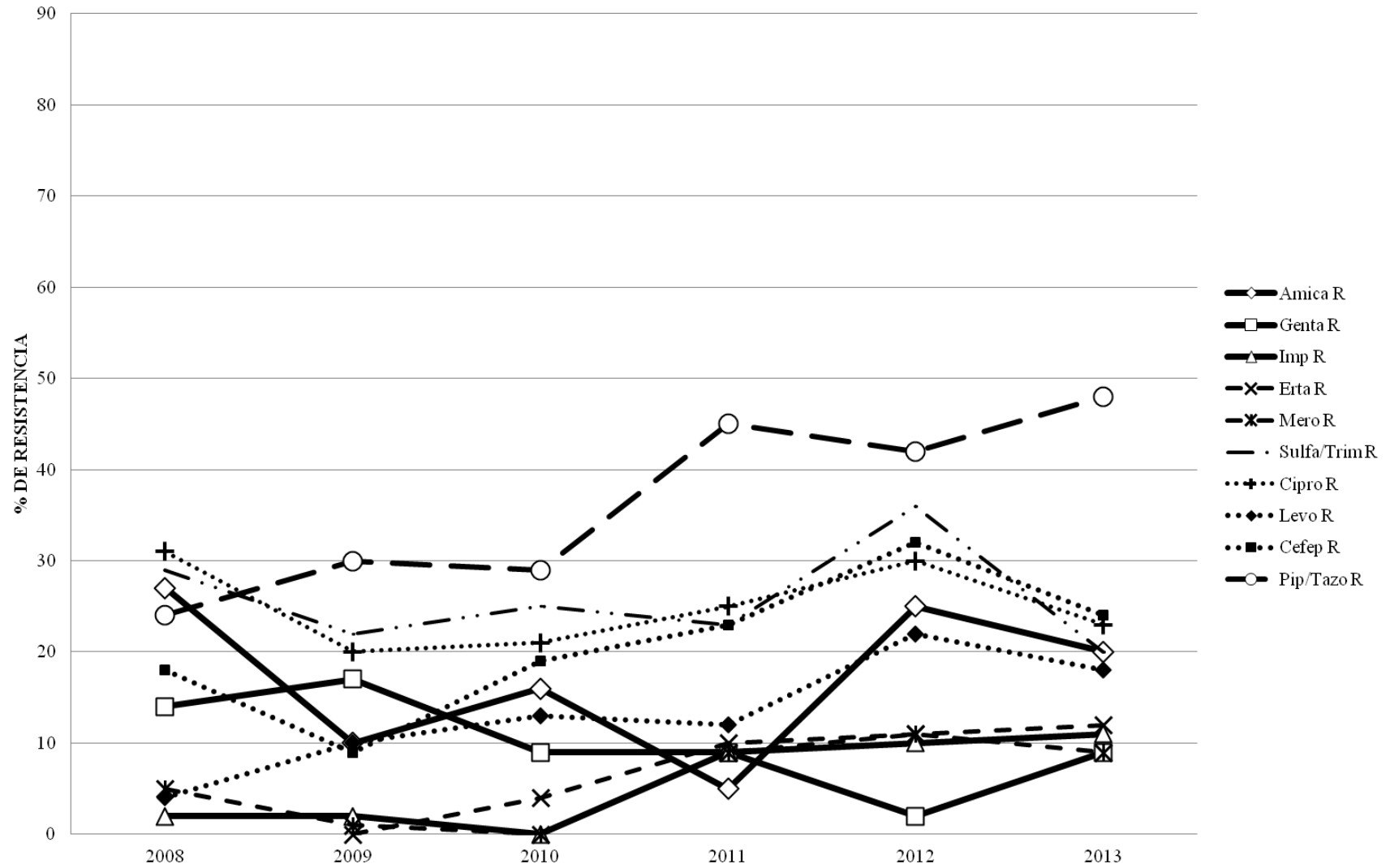
Em relação aos aminoglicosídeos, *S. marcescens* apresentou um padrão particular no qual a frequência de resistência a amicacina superou a frequência de resistência detectada para gentamicina. Para amicacina a frequência média de resistência foi de 17% com o máximo de frequência de 27% detectado em 2008. Em contrapartida, para gentamicina a frequência média de resistência foi de 10% ao longo do estudo com a frequência máxima de 17% detectada em 2009.

Em *S. marcescens* já eram esperados padrões distintos de resistência a aminoglicosídeos quando comparada a outras espécies de enterobactérias. É descrito em *S. marcescens* um mecanismo intrínseco de resistência mediado pela expressão fraca de enzimas modificadoras (AAC(6') - Lc), codificadas por genes cromossomais, que atuam em aminoglicosídeos com exceção de gentamicina (LECLERCQ,2013). Desta forma, a queda na frequência de cepas resistentes a gentamicina decorre da ação de fatores adaptativos.

**Figura 6 - Evolução na frequência de resistência em cepas de *P. mirabilis* isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF.**



**Figura 7 - Evolução na frequência de resistência em cepas de *S. marcescens* isoladas no período de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF**



### **2.2.6. Resistência em espécies de não fermentadores: *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa***

Na classe de não fermentadores foram selecionados os dois patógenos responsáveis por infecções hospitalares, *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. Os dados sobre *P. aeruginosa* não apresentaram variações consideráveis na frequência de resistência frente aos antibióticos testados, com exceção para amicacina que claramente demonstrou uma curva descendente (Figura 8). A resistência de *P. aeruginosa* a carbapenens sempre esteve em patamares elevados mesmo antes da emergência das cepas de enterobactérias resistentes a carbapenens em 2010. Em 2008, as frequências de resistência a imipenem e meropenem foram de 42% e 38%, respectivamente; e em 2009 as frequências de resistência foram de 51% e 48% para imipenem e meropenem. Elevada frequência de resistência a carbapenens tem sido relatado em outros estudos em ambientes hospitalares. Um estudo realizado em UTI de um hospital em Goiânia mostrou que a porcentagem de resistência a imipenem em *P. aeruginosa* em 2008 era de 57% e que em 2010 atingiu 72% (NÓBREGA, *et al*, 2013).

Para ciprofloxacino e amicacina ocorreram reduções 46% para 31% e 36% para 15% respectivamente entre os anos de 2008 e 2013. Em estudo realizado em UTI de hospital universitário de Goiânia foi possível observar evento contrário, a resistência para amicacina em 2008 era de 50% chegando a 54% em 2010, e para ciprofloxacino aumento de 50% em 2008 para 63% em 2010. Em nosso estudo no ano de 2010 os valores de resistência a amicacina e ciprofloxacino foram respectivamente 39% e 45%.

A resistência de *P. aeruginosa* a ciprofloxacino foi mostrada em vários estudos, em um hospital de grande porte em Olomuc já em 1997 a resistência a ciprofloxacino era de 33% (KOLAR, *et al.*, 2001), em estudo sobre resistência bacteriana em Taiwan, onde a prevalência de *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacina em 2002 já atingia 36% (HUANG; HSUEH, 2008), o mesmo valor foi

encontrado no programa MYSTIC Brasil 2002 que demonstrou 36% de resistência de *P. aeruginosa* a ciprofloxacino em 2002 (MENDES, *et al.*, 2005a).

A espécie *A. baumannii* apresentou os maiores percentuais de resistência às classes de antibióticos selecionadas, com valores acima de 60% para a maioria dos antibióticos (sulfonamida, carbapenens, cefepime e fluoroquinolonas). Os percentuais de resistência à fluoroquinolonas e à cefepime permaneceram praticamente inalterados ao longo os cinco anos e sempre superiores a 85% (Figura 9). Valores de resistência para cefepime alcançaram frequência média de 88% entre 2008 e 2013. Valores próximos a estes foram encontrados em estudo de resistência latino-americano SENTRY, onde foi encontrado valor médio de 76% de resistência a cefepime para *A. baumannii* entre 2008 e 2010.

A frequência de resistência a meropenem se manteve superior a 75% desde 2009 alcançando 83% em 2013. No estudo SENTRY entre 2008 e 2011 foi encontrado valor médio de resistência igual a meropenem, 87% (GALES, *et al.*, 2004).

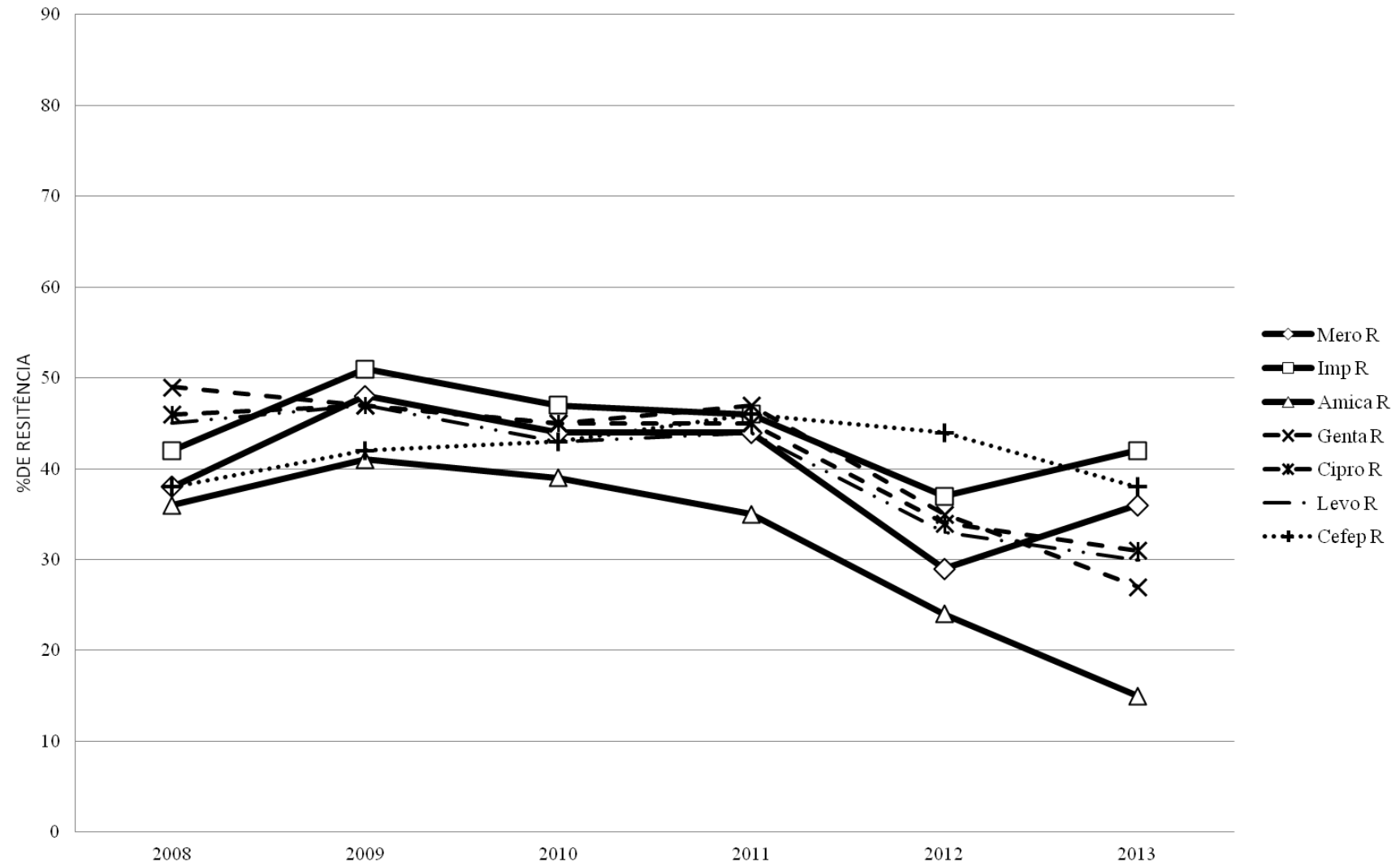
Embora tenham apresentado os menores percentuais de resistência, a frequência de isolamento de cepas resistentes à gentamicina e à amicacina tem apresentado uma tendência de elevação desde 2010 alcançando percentuais de 62% e 51% em 2013, respectivamente. É possível observar um rápido aumento na resistência de *A. baumannii* a múltiplas drogas em poucos anos, Em 2002 o Programa MYSTIC Brasil 2002 demonstrou média de 31% de cepas de *A. baumannii* resistentes a cefepime, 10% de cepas resistentes a meropenem, 55% e 36% para Gentamicina (MENDES, *et al.*, 2005b).

Acreditamos que os altos índices de resistência a carbapenens são oriundos de mecanismos de resistência tais como produção de carbapenemase e perda de porina, que já foram descritos. Sendo a produção de carbapenemases vista cada vez mais como principal mecanismo de resistência (LIVERMORE, 2002).

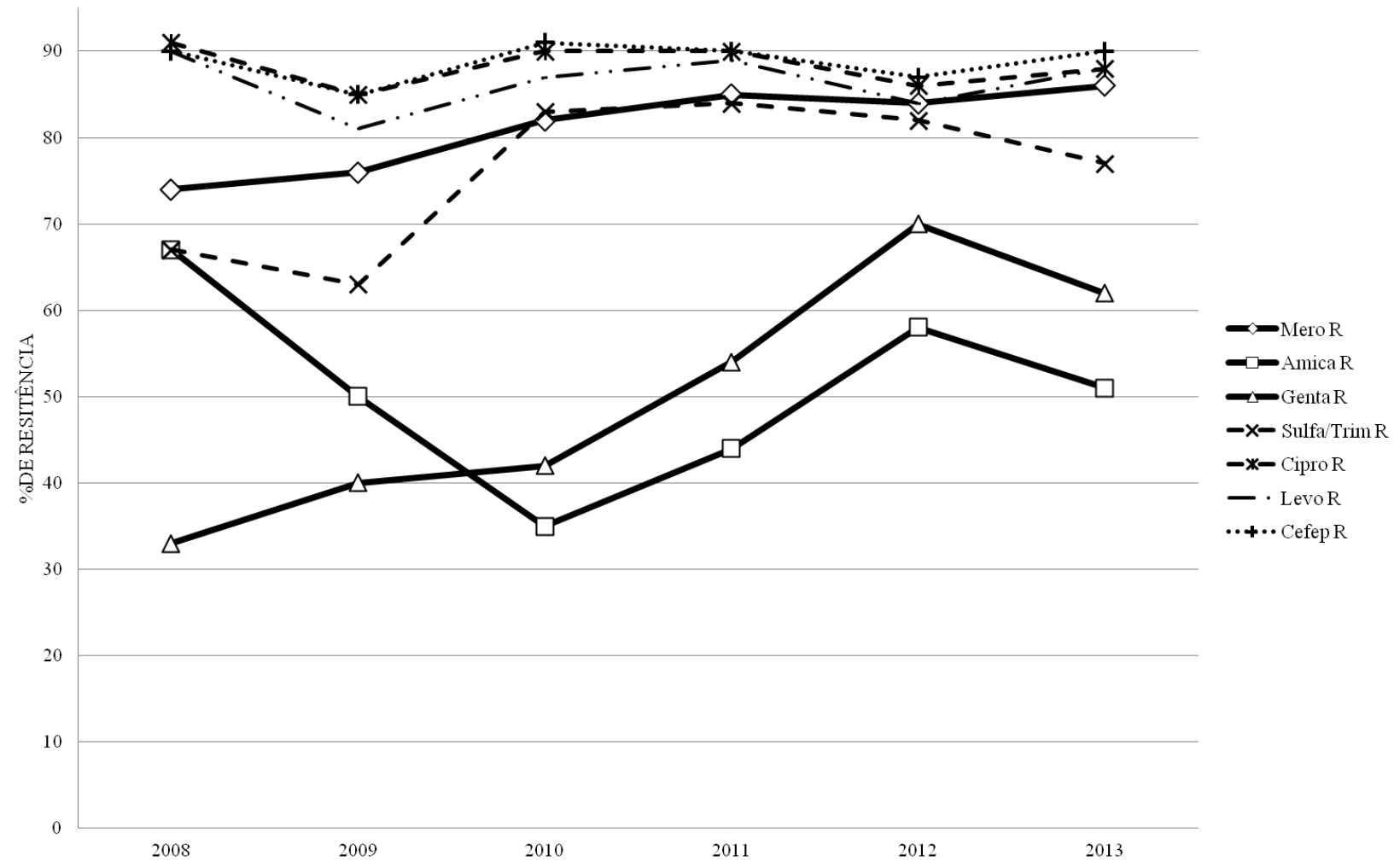
Já tem sido descrita presença de carbapenemases em cepas de *A. baumannii* no Brasil desde 2003 (LA-COSTA, *et al.*, 2003). Este fato é de grande impacto clínico uma vez que cepas produtoras de metalo- $\beta$ -lactamases, já descritas no

Brasil, contribuem para mortalidade dos pacientes mesmo com administração de polimixina B. (LEVIN, *et al.*, 1999).

**Figura 8 - Evolução na frequência de resistência em cepas de *P. aeruginosa* isoladas nos períodos de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF**



**Figura 9 - Evolução na frequência de resistência em cepas de *A. baumannii* isoladas nos períodos de 2008 a 2013 no Hospital de Base do DF**





### 2.3. Consumo anual de antibióticos

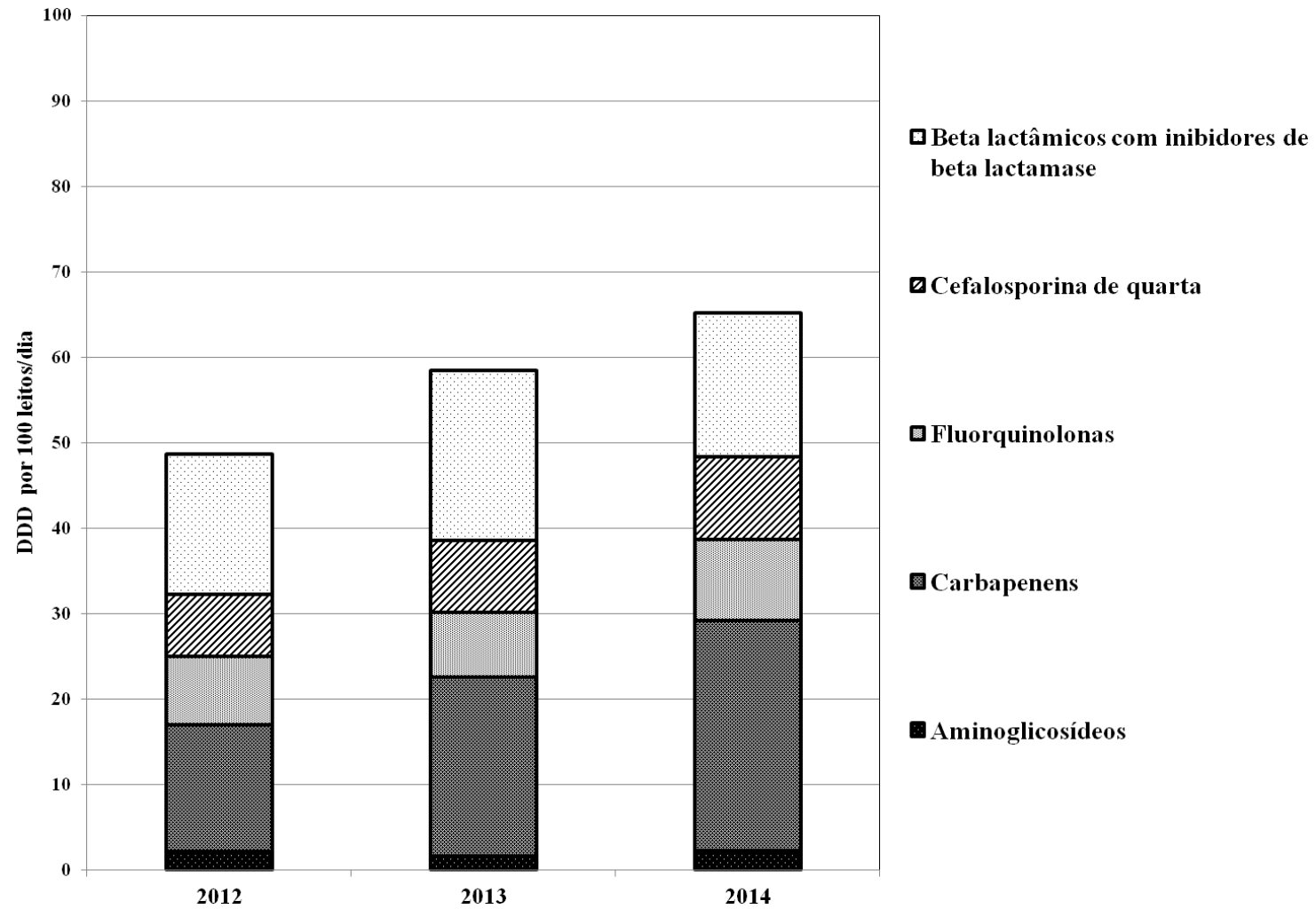
Foram calculadas as DDD/100 leitos-dia, para os 13 antibióticos selecionados no período de 2012 a 2014 (Tabela 3), de acordo com os padrões estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde.

Durante o período de 2012 a 2014 foram consumidos aproximadamente 189 DDD/100 leitos-dia de antibióticos selecionados neste estudo no Hospital de Base do Distrito Federal (Tabela 3). O valor total de DDD/100 leitos-dia para os antimicrobianos aumentou ao longo dos anos, num total de 51 DDD/100 leitos-dia em 2012, para 72 DDD/100 leitos-dia em 2014. A classe de medicamentos mais consumidos ao longo dos três anos foram os carbapenêmicos, seguidos por  $\beta$ -lactâmicos associados a inibidores de  $\beta$ -lactamase, cefalosporina de quarta geração e fluoroquinolonas. (Figura 10). Somente amicacina e tigeciclina apresentaram valores menores que 1DDD/100 leitos-dia (Tabela 3). Para ampicilina/subactam e meropenem foram encontrados os maiores valores de DDD/100 leitos-dia, 15 DDD/100 leitos-dia, ambos em 2012 (Tabela 3).

Este padrão de consumo de antibióticos marcado pelo predomínio de fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e  $\beta$ -lactâmicos é comumente descrito em outros estudos. Estudo realizado na Turquia em um hospital terciário de ensino e pesquisa com 672 leitos em 2012 as classes de antibióticos mais consumidas foram fluoroquinolonas (10,5 DDD/100 leitos-dia), seguido por  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamase (10,1 DDD/100 leitos-dia), carbapenens (9,2 DDD/100 leitos-dia), tigeciclina (2,9 DDD/100 leitos-dia), polimixina (2,5 DDD/100 leitos-dia) e aminoglicosídeos (1,2 DDD/100 leitos-dia) (BOZKURT, *et al.*, 2014). Em estudo realizado em hospital privado do Rio Grande do Sul em 2006, as cefalosporinas foram as mais utilizadas, seguidas das penicilinas, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. (RODRIGUES, *et. al*, 2010). Além do uso massivo e inapropriado de uma única classe de antibiótico, estudos têm mostrado que o uso extensivo de um número restrito de antibióticos tem também conduzido à emergência de cepas resistentes.

Em uma revisão bibliográfica sobre estudos de utilização de medicamentos no Brasil, os tipos de estudo mais frequentes nos artigos selecionados foram estudos de consumo (10/20). Porém somente uma pequena parte (2/9) utilizou a Dose Diária Definida (DDD). Ainda quanto ao tipo de estudo, os estudos quantitativos de consumo foram também frequentes (CARVALHO; MAGARINOS-TORRES; OSORIO-DE-CASTRO, 2007).

**Figura 10 - Consumo anual em Dose diária definida (DDD) por 100 leitos-dia de cinco classes de antibióticos consumidos no Hospital de Base do DF no período de 2012 a 2014**



**Tabela 3 – Consumo de antimicrobianos de uso sistêmico, expresso em DDD (dose diária definida) por 100 leitos-dia, no período de 2012 a 2014, no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)**

Antibióticos	DDD/100 leitos-dia 2012	DDD/100 leitos-dia 2013	DDD/100 leitos-dia 2014
Amicacina	0,1	0,2	0,5
Ampicila/Subactam	12,5	15,5	10,7
Cefepime	7,2	8,3	9,6
Ciprofloxacino	6,5	5,9	6,6
Ertapenem	0,7	1	1,1
Gentamicina	1,9	1,3	1,6
Imipenem	3,2	4,3	10,3
Levofloxacino	1,3	1,5	2,8
Meropenem	10,8	15,7	15,5
Piperacilina/Tazobactam	3,9	4,3	6
Polimixina B	1,1	4,1	5,6
Sulfametoxazol/Trimetoprima	1,1	1,0	1,2
Tigeciclina	0,7	0,9	0,7
TOTAL	51	64	72,2

## 2.4. Relação entre consumo de antibióticos e resistência bacteriana

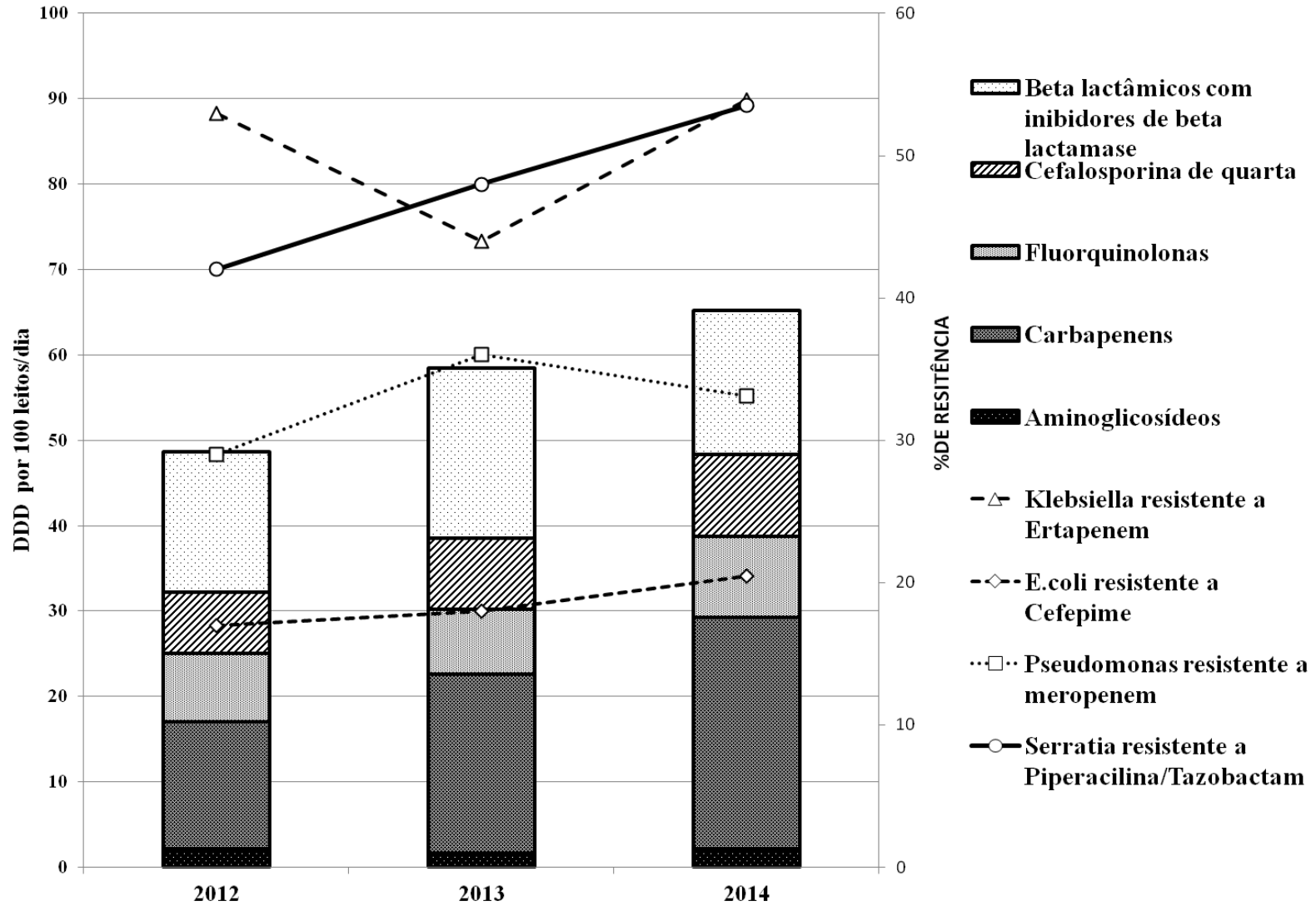
Foi realizada comparação entre dados de consumo e frequência de resistência a antibióticos, durante o período de 2012 a 2014. Foram detectadas associações positivas entre aumento do consumo por DDD/100 leitos dia e o aumento na frequência de resistência bacteriana ao longo dos anos. As correlações mais expressivas estão demonstradas na Figura 11 Em relação aos carbapenems, o consumo de imipenem foi relacionado ao aumento na frequência de isolamento de cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae* (Figura 12) e o consumo de ertapenem associado ao aumento na frequência de isolamento de cepas de *E. aerogenes* resistentes a ertapenem (Figura 13). Tendência semelhante foi detectada para a espécie não fermentadora de *P. aeruginosa*. O aumento na frequência de isolamento de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a meropenem mostraram correlação positiva com o aumento no consumo de meropenem (Figura 17). De forma semelhante, o abuso no consumo de outros  $\beta$ -lactâmicos foi positivamente correlacionado com a emergência de cepas resistentes como foi demonstrado para cefepime e *E. coli* (Figura 15); e piperacilina/tazobactam e *S. marcescens* (Figura 18).

Em relação a fluoroquinolonas, o abuso no uso de ciprofloxacino foi correlacionado positivamente ao aumento na frequência de resistência de *E. cloacae* (Figura 14) e *P. mirabilis* (Figura 16).

O padrão de evolução de consumo de sulfametoxazol foi seguido pela curva de frequência de isolamento de cepas resistentes a sulfametoxazol de *A. baumannii* (Figura 19).

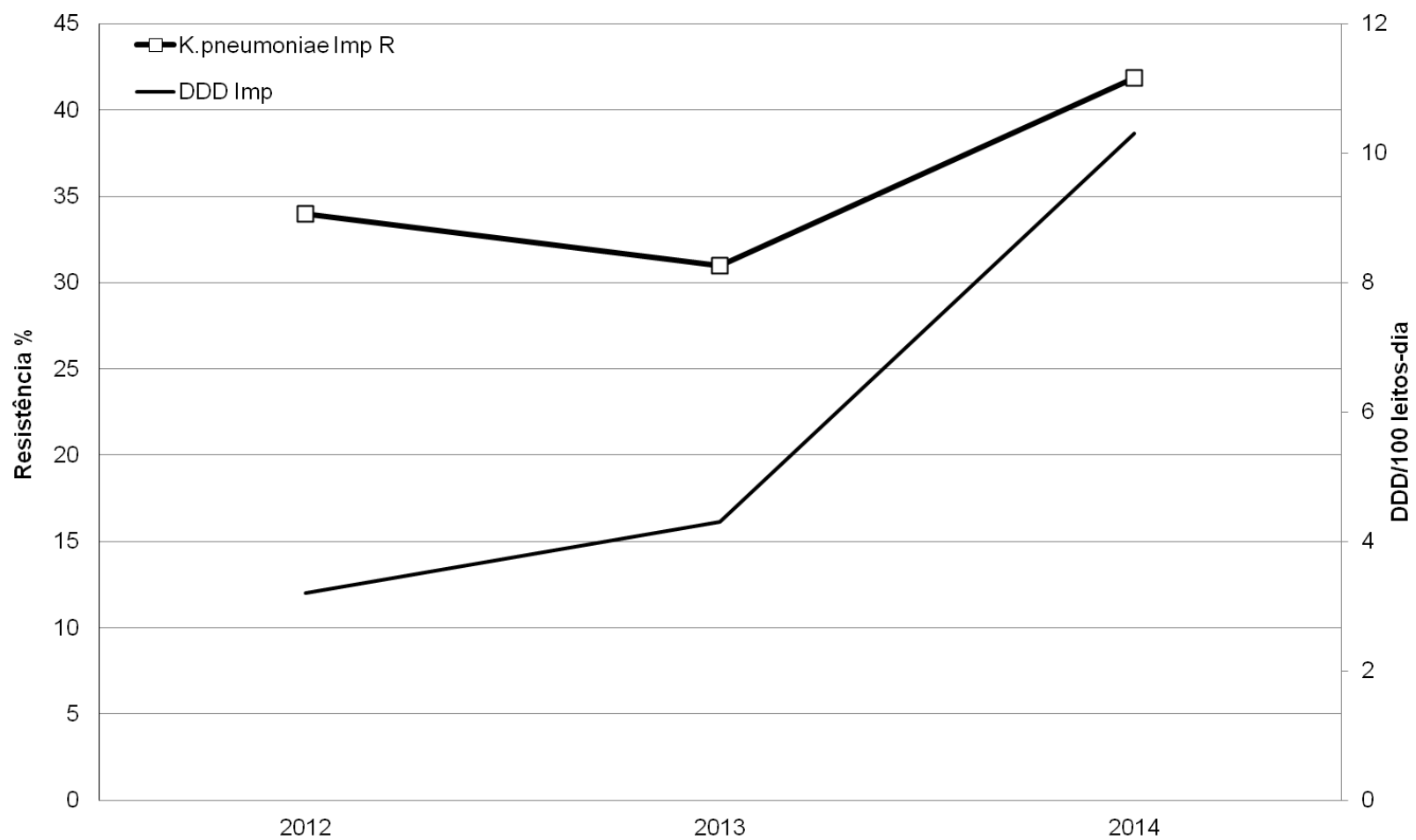
Em oposição às correlações positivas, foi também detectada uma correlação negativa entre aumento de consumo de antibiótico e redução na frequência de isolamento de cepas resistentes. O aumento no consumo de levofloxacino foi associado a uma redução na frequência de isolamento de cepas resistentes a levofloxacino de *P. aeruginosa* (Figura 20).

**Figura 11 - Consumo anual DDD (dose diária definida por 100 leitos-dia) de cinco classes de antibióticos e as tendências de resistência para cinco drogas para diferentes bactérias no Hospital de Base de Dados entre o período de 2012-2014**



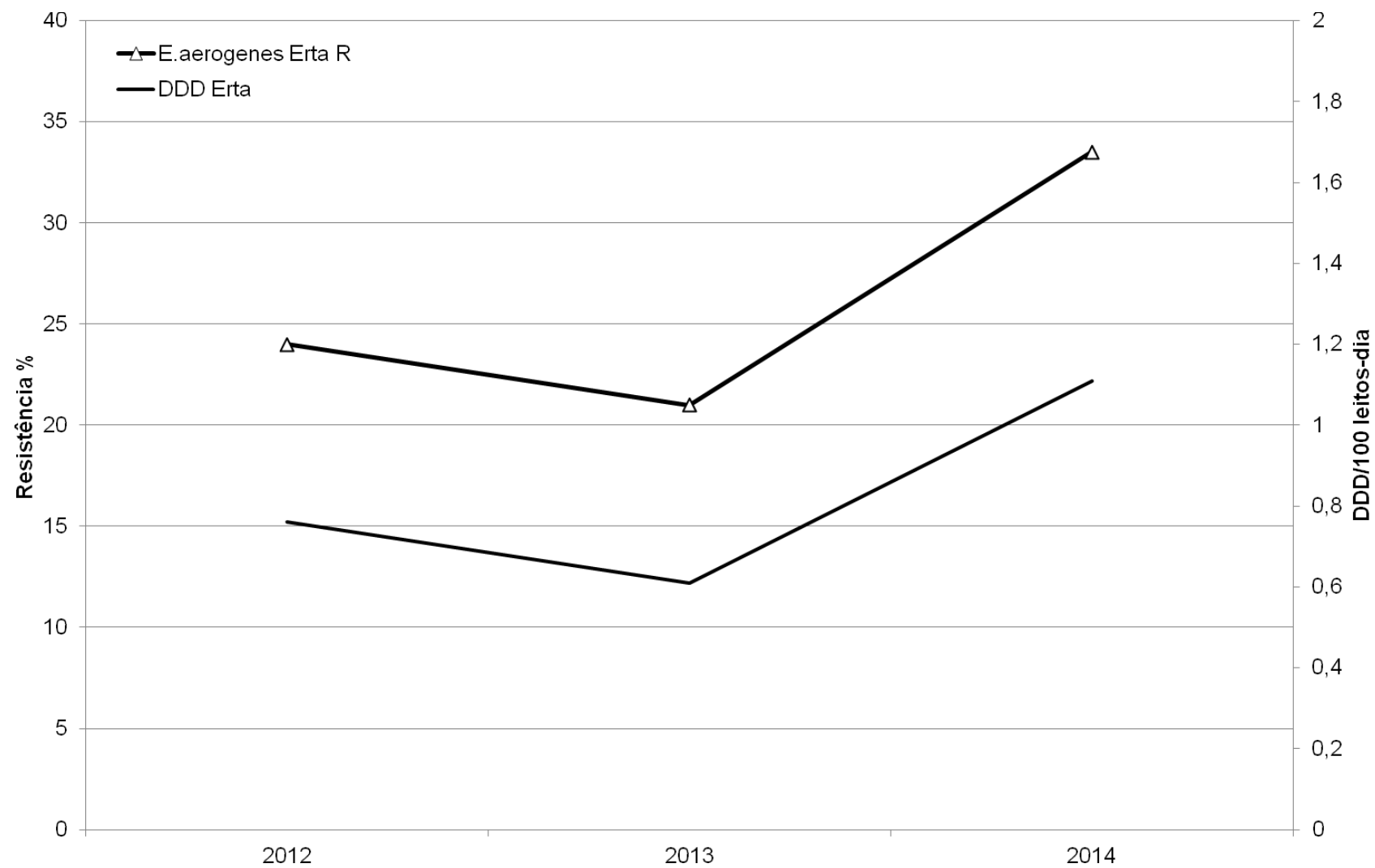
Existem registros na literatura de correlações semelhantes as descritas neste trabalho. Em estudo realizado em um hospital universitário em Taiwan entre 1991-2003 foram encontradas correlações significativamente positivas (aumento da resistência associado ao aumento do consumo) ( $r > 0,72$  e  $P < 0,05$ ) para *E. coli* resistente à ciprofloxacino, *S. marcescens* resistente à gentamicina, *P. aeruginosa* resistente à ciprofloxacino e piperacilina/tazobactam, *A. baumannii* resistente a amicacina e meropenem (HSUEH, *et al.*, 2005). Em estudo realizado entre os anos de 2001 e 2011 no Hospital Universitário de Olomuc, foram encontradas correlações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ .) entre o consumo de piperacilina/tazobactam e resistência de *Klebsiella pneumoniae* ( $r = 0,85$ ,  $p = 0,01$ ) a este antibiótico. Houve também correlações significativas entre o consumo de aminoglicosídeos e resistência à gentamicina em *Escherichia coli* ( $r = 0,69$ ,  $p = 0,02$ ) e *Klebsiella pneumoniae* ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,03$ ) e amicacina em *Escherichia coli* ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,01$ ) e *Enterobacter cloacae* ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,04$ ) (SEDLAKOVA, *et al.*, 2014). Em um estudo em um hospital em Taiwan no período de 2005 a 2010, foi encontrada uma correlação positiva entre o aumento na utilização de fluoroquinolonas e carbapenens, e a incidência de infecções causadas por *A. baumannii* resistente a imipenem (TAN, *et al.*, 2014). Em estudo realizado na República Tcheca entre 1994 e 1998 foram encontradas correlações estatisticamente significantes para utilização de ofloxacino e resistência em *E.coli* e utilização de gentamicina e resistência entre *P. mirabilis*. (KOLAR, *et al.*, 2001).

Figura 12 - Perfil de consumo de imipenem em DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de *K.pneumoniae* a imipenem nos períodos de 2012 a 2014.

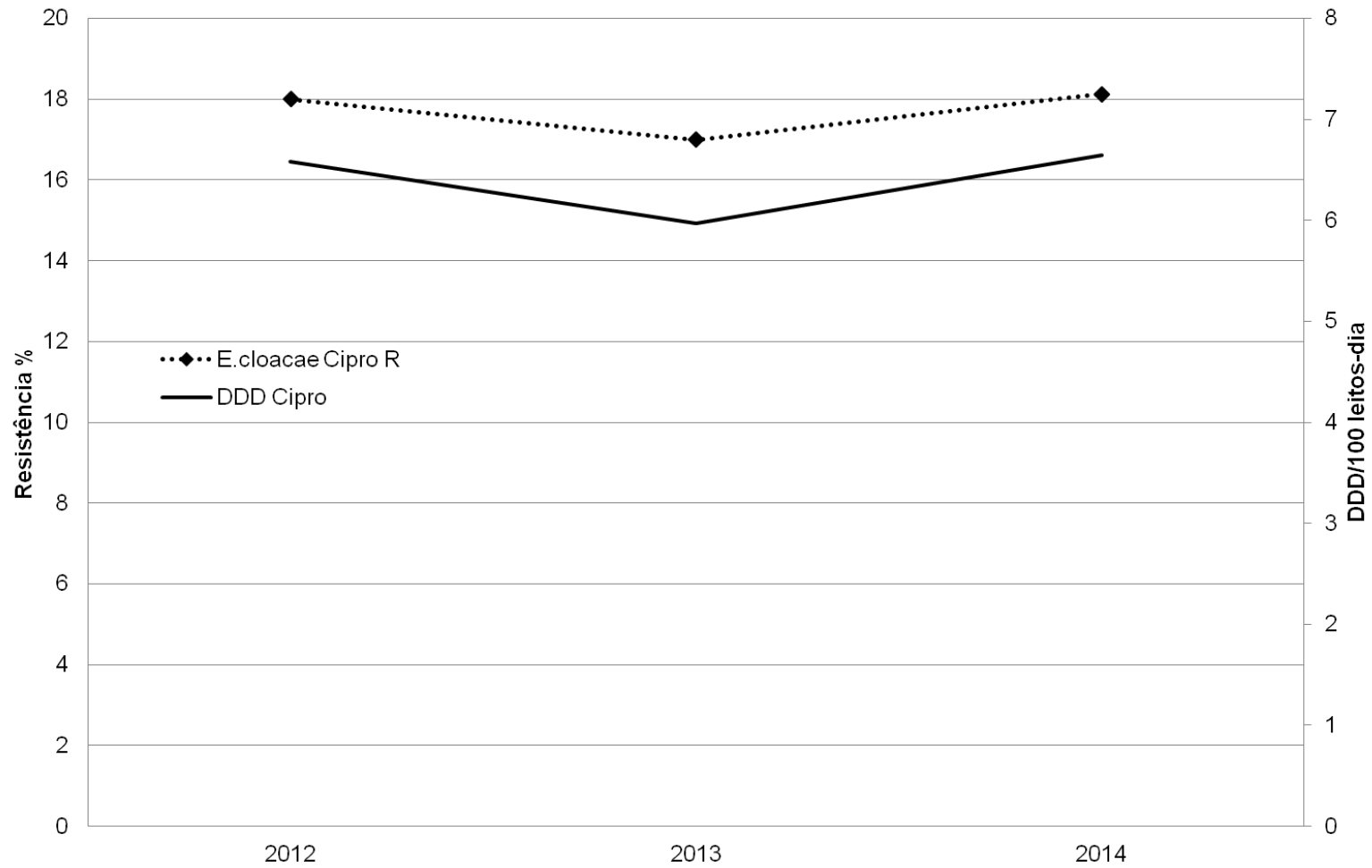




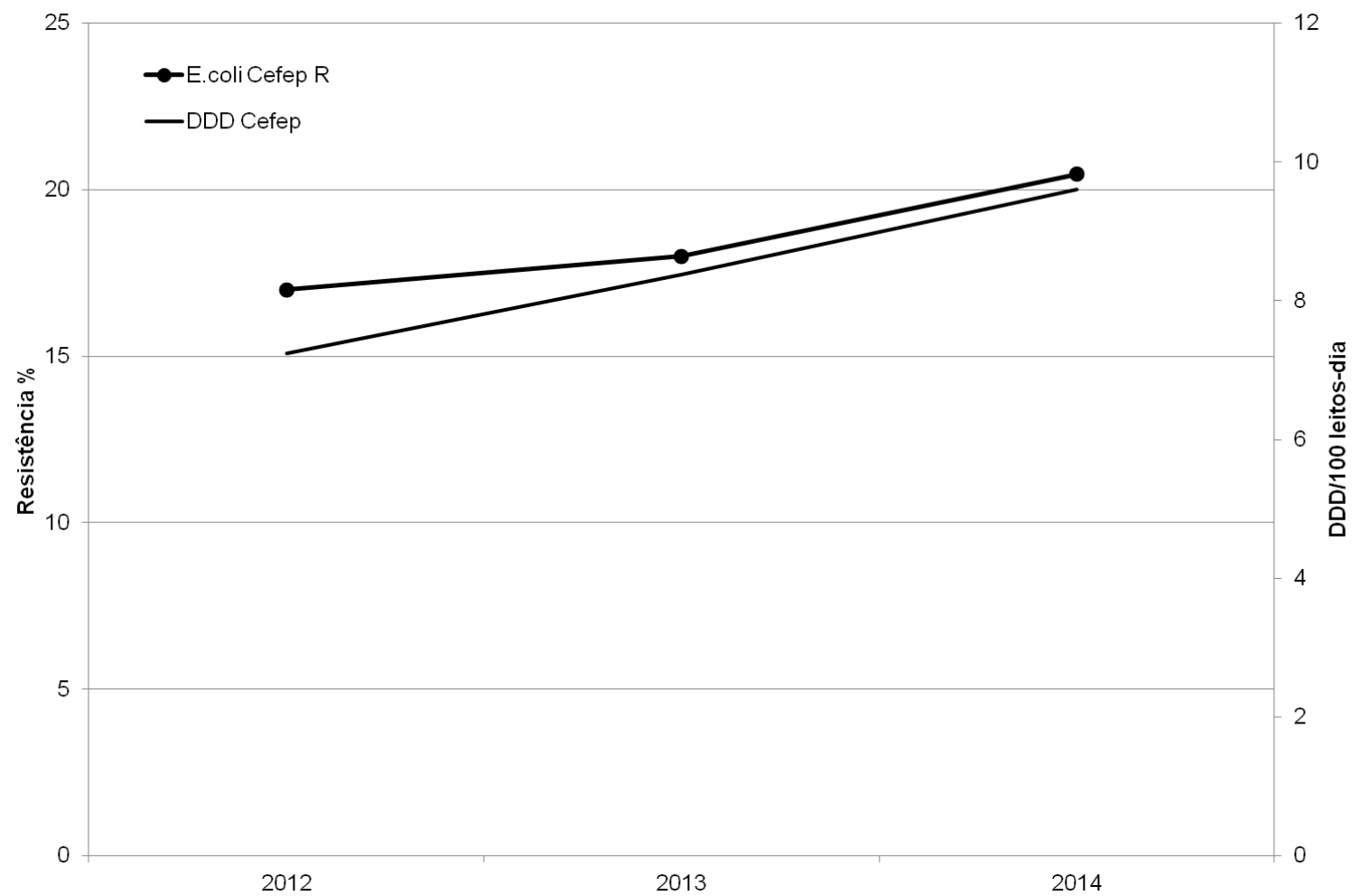
**Figura 13 - Perfil de consumo de ertapenem DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de *E. aerogenes* a ertapenem nos períodos de 2012 a 2014.**



**Figura 14 - Perfil de consumo de ciprofloxacino DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de *E. cloacae* a ciprofloxacino nos períodos de 2012 a 2014.**



**Figura 15 - Perfil de consumo de cefepime expresso em DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de *E. coli* a cefepime nos períodos de 2012 a 2014.**



**Figura 16 - Perfil de consumo de ciprofloxacino DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de *P.mirabilis* a ciprofloxacino nos períodos de 2012 a 2014**

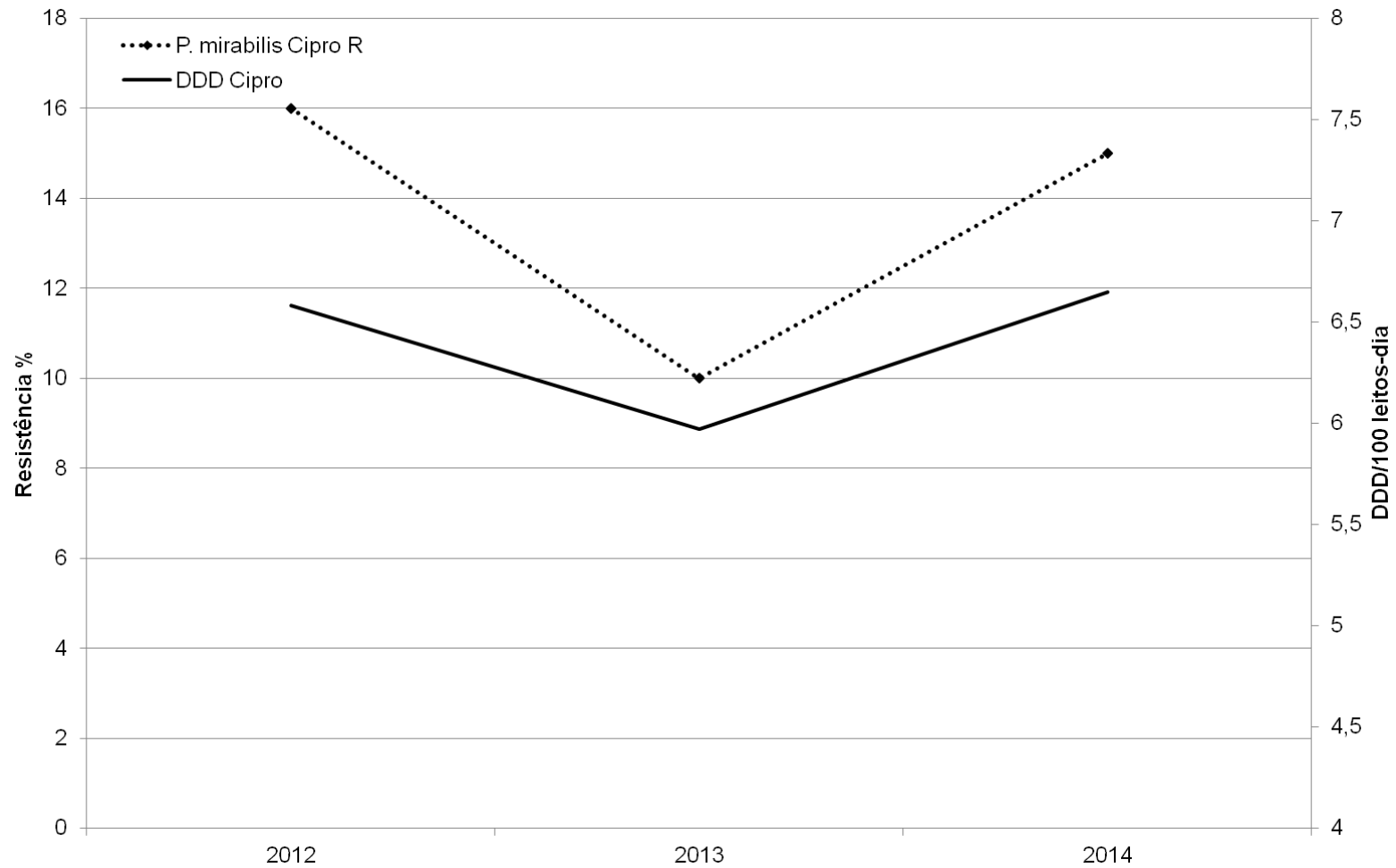
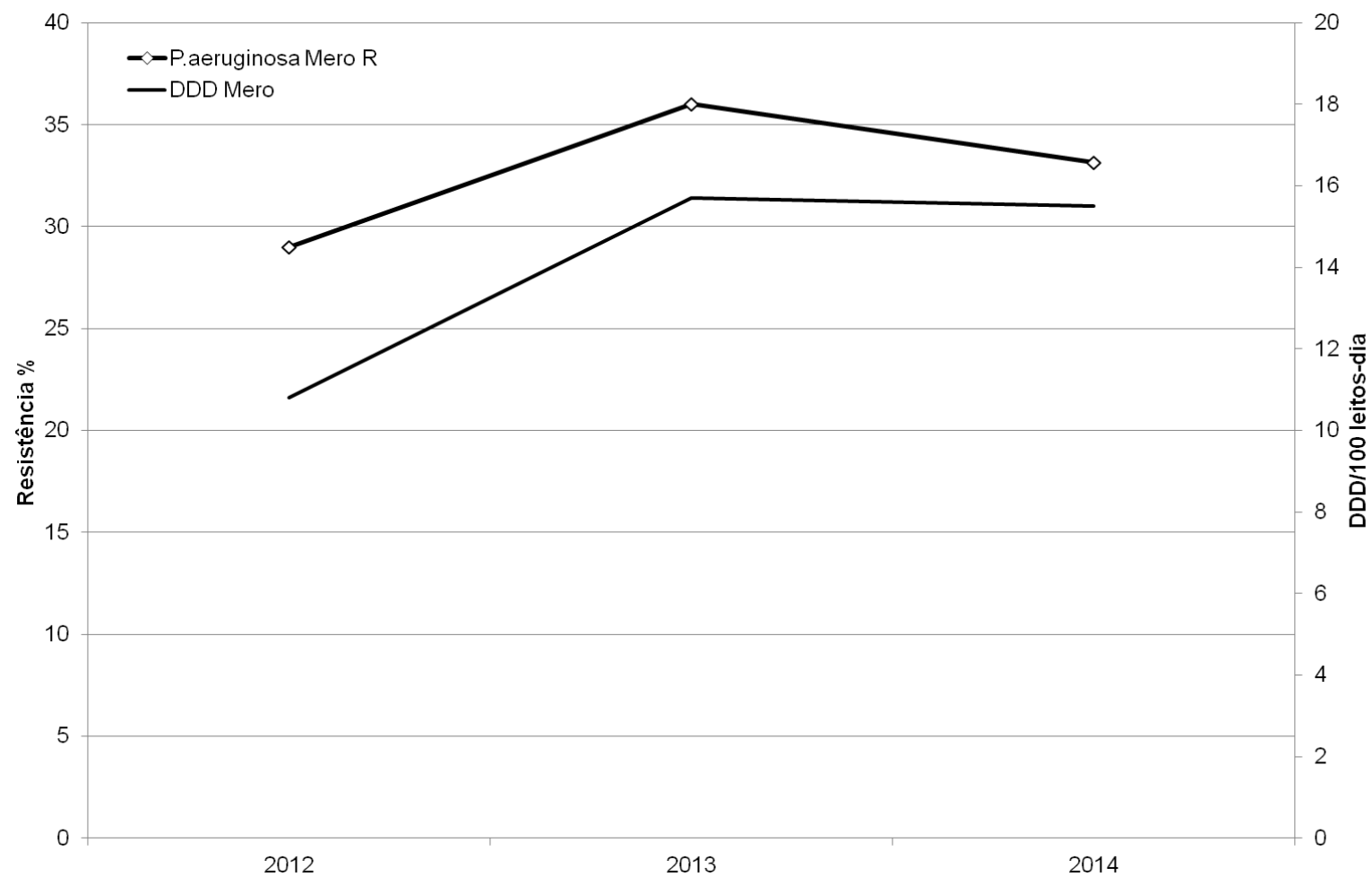
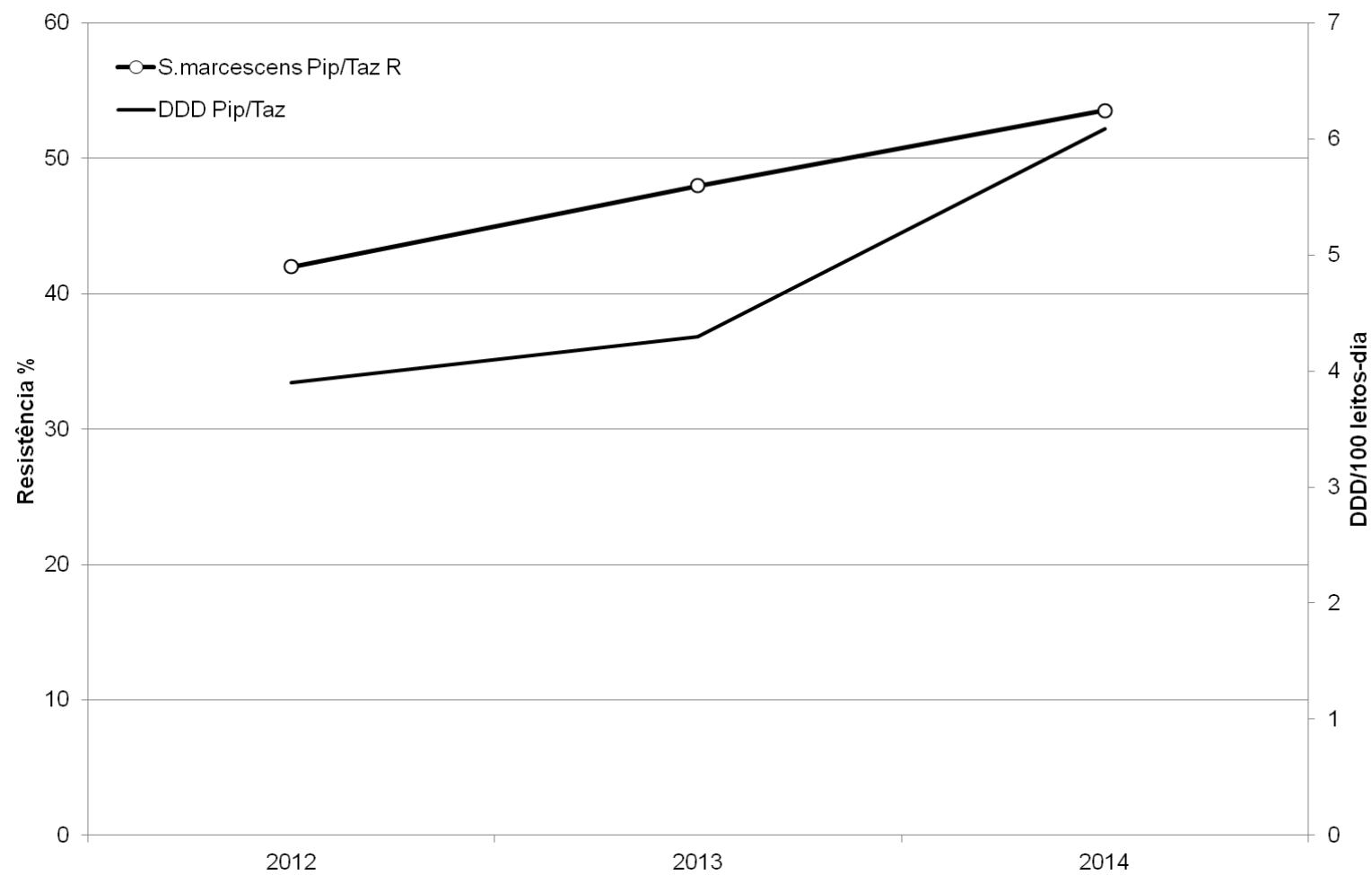


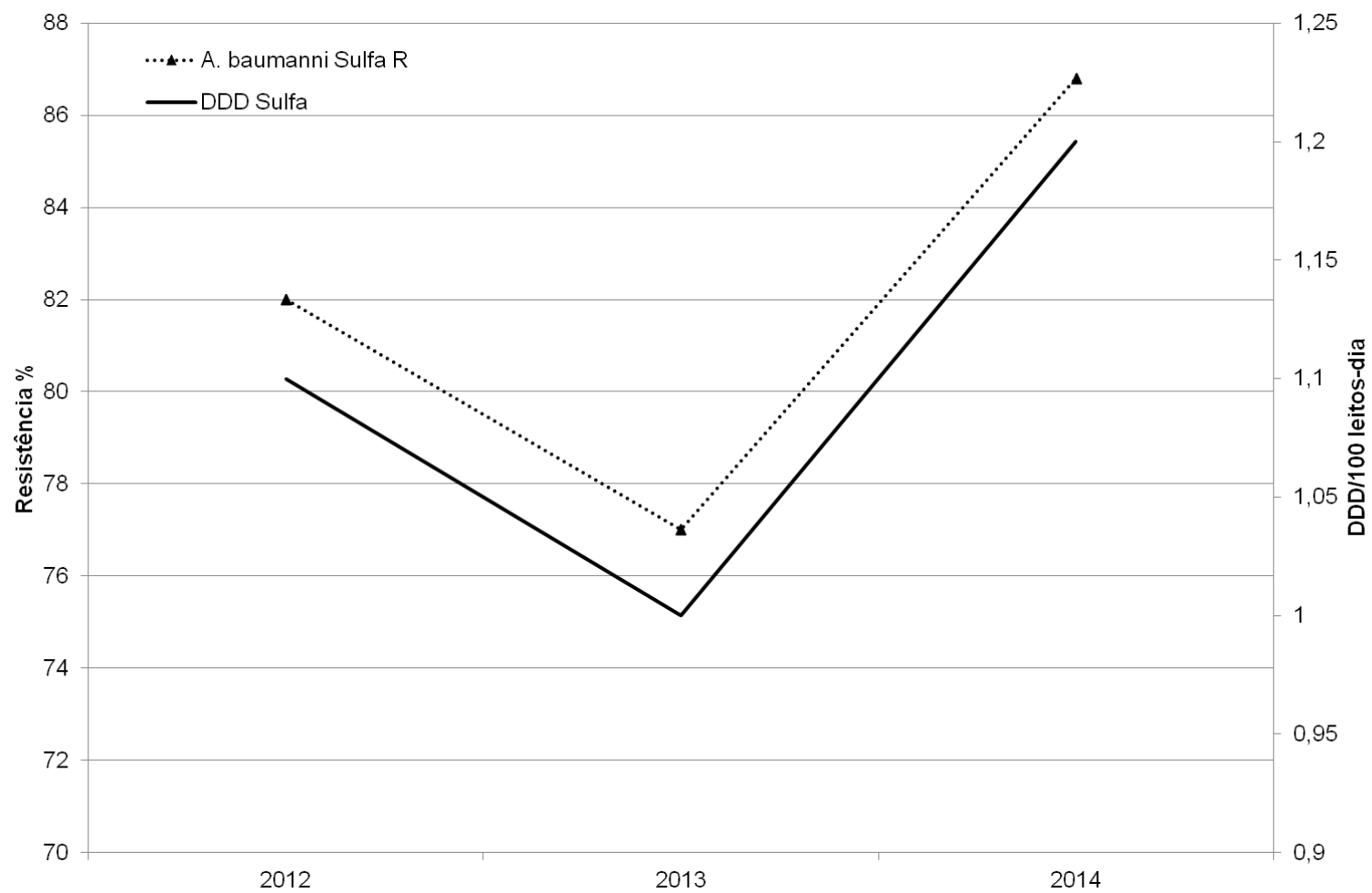
Figura 17 - Perfil de consumo de meropenem DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de *P. aeruginosa* a meropenem nos períodos de 2012 a 2014



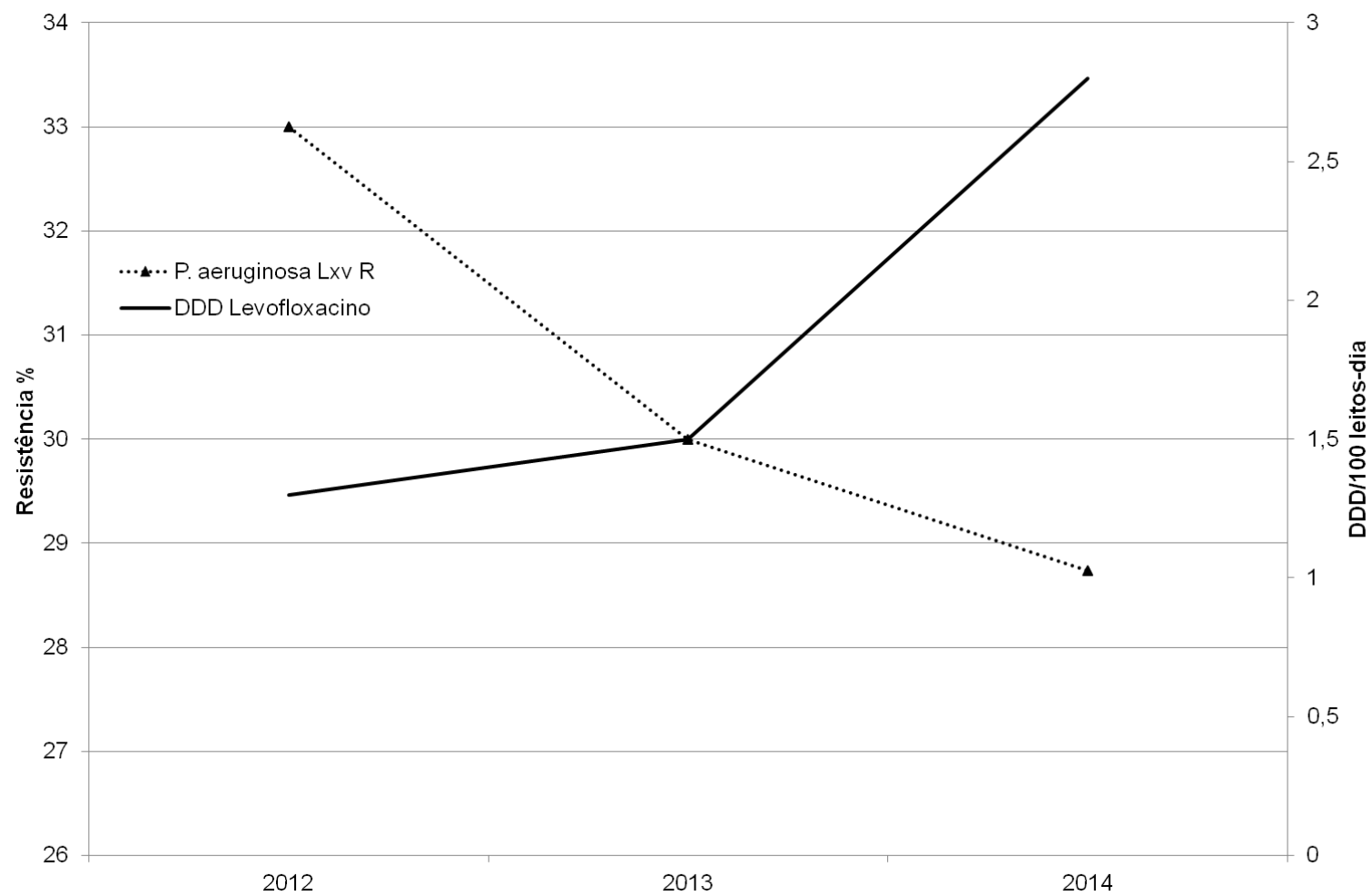
**Figura 18 - Perfil de consumo de piperacilina/tazobactam DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de *S.marcescens* a piperacilina/tazobactam nos períodos de 2012 a 2014**



**Figura 19 - Perfil de consumo de sulfametoxazol expresso em DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de *A. baumannii* a sulfametoxazol nos períodos de 2012 a 2014**



**Figura 20 - Perfil de consumo de levofloxacino expresso em DDD/100 leitos-dia e tendência de resistência de P. aeruginosa a levofloxacino nos períodos de 2012 a 2014**





### 3. CONCLUSÃO

Neste estudo foi possível descrever as espécies Gram negativas predominantemente isoladas entre 2008 e 2013, sendo estas *E.coli* e *K. pneumoniae*. Porém as maiores frequências foram encontradas em *A. baumannii*. Ocorreu neste período aumento no número de cepas identificadas no Hospital de Base do Distrito Federal.

Foram encontrados aumentos significativos na frequência de resistência entre o ano de 2008 comparado ao ano de 2013 na maioria das espécies, exceto para *E.cloacae* e *P.mirabilis*. Sendo que a frequência de cepas resistentes a carbapenêmicos em especial, passou a apresentar aumentos mais expressivos a partir de 2010, principalmente em *K.pneumoniae*, *E. aerogenes* e *S. marcescens*. Foram encontrados aumentos significativos de resistência a carbapenêmicos em *A. baumannii*, *K.pneumoniae* e *S. marcescens*. Aumentos de frequência de resistência significativos para cefepime, ciprofloxacino e piperacilina/tazobactam em *E.coli*, e aumentos significativos na frequência de resistência a gentamicina para *A.baumannii* e *E.coli*.

Ocorreram quedas significativas na frequência de resistência aminoglicosídeos na maioria das espécies. Queda na resistência amicacina para *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, entre 2008 e 2013. E ainda redução de frequência de resistência significativa para gentamicina em *K.pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *E. aerogenes*.

Em relação ao consumo de antibióticos no HBDF, durante o período de 2012 a 2014 foram consumidos aproximadamente 189 DDD/100 leitos-dia. Ocorrendo aumento de consumo ao longo dos anos. Foi possível perceber que existe um consumo elevado de um grupo seletivo de antibióticos: ampicilina/subactam ( $\pm$  39 DDD/100 leitos-dia), meropenem ( $\pm$  42 DDD/100 leitos-dia) e cefepime ( $\pm$  25 DDD/100 leitos-dia). Sendo os maiores valores de consumo para ampicilina/subactam e meropenem, porém somente para o consumo de cefepime foi encontrado valor estatístico significativo de aumento no consumo.

Em se tratando da associação positiva entre frequência de resistência bacteriana e consumo de antibióticos, foram encontradas associações positivas em todas as espécies. Foi ainda observada correlação negativa entre consumo de Levofloxacino e frequência de resistência em *P. aeruginosa*.

Foi possível concluir que durante o período de estudo ocorreram aumentos na frequência de resistência bacteriana e no consumo de antibióticos. Também ocorreram associações entre frequência de resistência bacteriana e consumo de antibióticos, tanto positivas como negativas.

.

## REFERÊNCIAS

- ALANIS, A. J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? Arch. Med. Res. 36, 697-705, 2005.
- ALLOCATI, N. et. Al. *Escherichia coli* in Europe: An Overview. Int. J. Environ. Res. Public Health, 10. p. 6235-6254. 2013.
- BELL, B. G.; SCHELLEVIS, F.; STOBBERINGH, E.; GOOSSENS, H.; PRINGLE, M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC. Infect. Dis. 14, 13, 2014.
- BOZKURT, F.; KAYA, S.; TEKIN, R.; GULSUN, S.; DEVECI, O.; DAYAN, S.; HOSOGLU, S. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. J. Infect. Public Health 7, 161-169, 2014.
- BRATU, S.; LANDMAN, D.; ALAM, M.; TOLENTINO, E.; QUALE, J. Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. Antimicrob. Agents Chemother. 49, 776-778, 2005.
- CALDEIRA, L.; et al. [Monitoring antibiotic consumption in the surgery and orthopaedics]. Acta Med. Port. 19, 55-66, (2006
- CARVALHO, J. M.; MAGARINOS-TORRES, R.; OSÓRIO-DE-CASTRO, C. G. S. Estudo de utilização de medicamentos em hospitais brasileiros: uma revisão bibliográfica. Rev.Bras. Farm., v.88, n.22, p.77-82, 2007.
- CRAIG WA. Antibacterial Therapy. Goldman & Ausiell, editor. Cecil Textbook of Medicine. 22 ed. Saunders: Copyright.p.1853-926, 2004.
- DESHPANDE, L. M.; JONES, R. N.; FRITSCH, T. R., and SADER,H.S. (2006). Occurrence and characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000-2004). Microb. Drug Resist. 12, 223-230.

DIEKEMA, D. J., PFALLER, M. A., JONES, R. N., DOERN, G. V., WINOKUR, P. L., GALES, A. C., SADER, H. S., KUGLER, K., and BEACH, M. (1999). Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin. Infect. Dis.* 29, 595-607.

SANTOS, E. F. Padrões de utilização de antibacterianos em três Unidades de Terapia Intensiva do Distrito Federal. 13 dez. 2007. 169 p. Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Brasília. 2007.

ESSACK, S. Y. (2001). The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. *Pharm. Res.* 18, 1391-1399.

FISH, D. N., PISCITELLI, S. C., and DANZIGER, L. H. (1995). Development of resistance during antimicrobial therapy: a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy* 15, 279-291.

FLUIT, A. C., SCHMITZ, F. J., and VERHOEF, J. (2001). Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 20, 188-191. 74

GALES, A. C., ANDRADE, S. S., SADER, H. S., and JONES, R. N. (2004). Activity of mupirocin and 14 additional antibiotics against staphylococci isolated from Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J. Chemother.* 16, 323-328.

GALES, A. C., CASTANHEIRA, M., JONES, R. N., and SADER, H. S. (2012). Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 73, 354-360.

GDF, Relação de Medicamentos Padronizados da SES/DF. Disponível em: <[http://www.saude.df.gov.br/images/assistencia%20farmaceutica/DIASF/7\\_-](http://www.saude.df.gov.br/images/assistencia%20farmaceutica/DIASF/7_-)

[\\_Relacao de Medicamentos Padronizados.pdf>](#), Acesso em: 25 de agosto de 2014.

GREER, N. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylyccline class of antibiotics. Proceedings (Baylor University. Medical Center), v. 19, n. 2, p. 155–161, 2006

GULBINOVIC, J., MYRBACK, K. E., BYTAUTIENE, J., WETTERMARK, B., STRUWE, J., and BERGMAN, U. (2001). Marked differences in antibiotic use and resistance between university hospitals in Vilnius, Lithuania, and Huddinge, Sweden. *Microb. Drug Resist.* 7, 383-389.

GUPTA, A., AMPOFO, K., RUBENSTEIN, D., and SAIMAN, L. (2003a). Extended spectrum beta lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a review of the literature. *J. Perinatol.* 23, 439-443.

HSUEH, P. R., CHEN, W. H., and LUH, K. T. (2005). Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int. J. Antimicrob. Agents* 26, 463-472.

HUANG, Y. T. and HSUEH, P. R. (2008). Antimicrobial drug resistance in Taiwan. *Int. J. Antimicrob. Agents* 32 *Suppl* 3, S174-S178.

HUMPHRIES RM, KELESIDIS T, DIEN BARD J, WARD KW, BHATTACHARYA D. Successful treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumonia pneumonia* and bacteraemia with a combination of high-dose tigecycline and colistin. *J Med Microbiol* 2010, 59:1383–1386.

JACOBY, G. A. and SUTTON, L. (1991). Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35, 164-169.

JACOBY, T. S. Associação entre consumo de antimicrobianos e multirresistência bacteriana em centro de terapia intensiva de um hospital universitário brasileiro. 2008. 108 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. 2008.

KIDWAI, M.; SAPRA, P.; BHUSHAN, K.R. Synthetic strategies and medicinal properties of beta-lactams. *Curr Med Chem*, 1999; 6:95-215.

KOHLER, T., MICHEA-HAMZEHPOUR, M., EPP, S. F., and PECHERE, J. C. (1999). Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 424-427.

KOLAR, M., URBANEK, K., and LATAL, T. (2001). Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents* 17, 357-363.

LAI, C. C., WANG, C. Y., CHU, C. C., TAN, C. K., LU, C. L., LEE, Y. C., HUANG, Y. T., LEE, P. I., and HSUEH, P. R. (2011a). Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 1374-1382.

LECLERCQ, R., *et. al.* EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing, *Clinical Microbiology and Infection*, p. 141-160, 2013. 75

LEE, G. C. and BURGESS, D. S. (2012). Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 11, 32.

LEE J, PATEL G, HUPRIKAR S, CALFEE DP, JENKINS SG. Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol* 2009, 47(5):1611–1612

LIVERMORE, D. M., MUSHTAQ, S., WARNER, M., ZHANG, J. C., MAHARJAN, S., DOUMITH, M., and WOODFORD, N. (2011). Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 48-53.

LOCKHART, S. R., ABRAMSON, M. A., BEEKMANN, S. E., GALLAGHER, G., RIEDEL, S., DIEKEMA, D. J., QUINN, J. P., and DOERN, G. V. (2007). Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit

patients in the United States between 1993 and 2004. *J. Clin. Microbiol.* *45*, 3352-3359.

MCGETTIGAN, S. E., ANDREACCHIO, K., and EDELSTEIN, P. H. (2009). Specificity of ertapenem susceptibility screening for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *J. Clin. Microbiol.* *47*, 785-786.

MENDES, C., OPLUSTIL, C., SAKAGAMI, E., TURNER, P., and KIFFER, C. (2005a). Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002. *Braz. J. Infect. Dis.* *9*, 44-51.

MONTEIRO, J., et. al, First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 53 p. 333-334, 2009.

MOREIRA, V. C. et. al. *Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos. Disponível em: <<http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/VANESSA%20CARVALHO%20MOREIRA.pdf>> . Acesso em 29 setembro 2014.

NATHISUWAN, S., BURGESS, D. S., and LEWIS, J. S. (2001). Extended-spectrum beta-lactamases: epidemiology, detection, and treatment. *Pharmacotherapy* *21*, 920-928.

NICOLAU, D. P. (2008). Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert. Opin. Pharmacother.* *9*, 23-37.

NÓBREGA, M. S.; CARMO FILHO, J. R.; PEREIRA, M. S. Evolução da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, [S.l.], v. 15, n. 3, p. 694-701, set. 2013. ISSN 1518-1944. Disponível em: <<http://revistas.ufg.br/index.php/fen/article/view/22031>>. Acesso em: 07 Out. 2014. doi:10.5216/ree.v15i3.22031.

NORDMANN, P., NAAS, T., and POIREL, L. (2011). Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg. Infect. Dis.* *17*, 1791-1798.

NORDMANN, P., DORTET, L., and POIREL, L. (2012). Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol. Med.* 18, 263-272.

OPAL, S.M., MEDEIROS AA: Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier.p.253-270,2005.

OSÓRIO-DE-CASTRO, S., C.G.S. (Coord.). *Estudos de utilização de medicamentos, noções básicas*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 76

PAI, H., KIM, J., KIM, J., LEE, J. H., CHOE, K. W., and GOTOH, N. (2001). Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 480-484.

PANKEY G.A., ASHCRAFT D.S. Detection of synergy using the combination of polymyxin B with either meropenem or rifampin against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011, 70(4):561–564.

PATTERSON, J. E., HARDIN, T. C., KELLY, C. A., GARCIA, R. C., and JORGENSEN, J. H. (2000). Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21, 455-458.

PAVEZ, M., MAMIZUKA, E. M., and LINCOPAN, N. (2009). Early dissemination of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 2702.

PEIRANO, G., SEKI, L. M., VAL, P., V, PINTO, M. C., GUERRA, L. R., and ASENSI, M. D. (2009). Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J. Antimicrob. Chemother.* 63, 265-268.

PEREIRA, P. S., DE ARAUJO, C. F., SEKI, L. M., ZAHNER, V., CARVALHO-ASSEF, A. P., and ASENSI, M. D. (2013). Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 312-316.



PITOUT, J. D., NORDMANN, P., LAUPLAND, K. B., and POIREL, L. (2005). Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J. Antimicrob. Chemother.* 56, 52-59.

POURNARAS S, et. Al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)- producing enterobacteriaceae strains by time-kill assay. *Int J Antimicrob Agents* 2011, 37(3):244–247.

POTOCKI, M.; GOETTE, J.; SZUCS, T.D.; NADAL, D. Prospective survey of antibiotic utilization in pediatric hospitalized patients to identify targets for improvement of prescription. *Infection*, v.31, p. 398-403, 2003.

PRADEL, E. and PAGES, J. M. (2002). The AcrAB-TolC efflux pump contributes to multidrug resistance in the nosocomial pathogen *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 2640-2643.

QUEENAN, A. M. and BUSH, K. (2007). Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 440-58, table.

RODRIGUES, F. A.; BERTOLDI, A. D.. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. Supl 1, p. 1239-1247, 2010.).

SATLIN, M. J., KUBIN, C. J., BLUMENTHAL, J. S., COHEN, A. B., FURUYA, E. Y., WILSON, S. J., JENKINS, S. G., and CALFEE, D. P. (2011). Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55, 5893-5899.

SEDLAKOVA, M. H., URBANEK, K., VOJTOVA, V., SUCHANKOVA, H., IMWENSI, P., and KOLAR, M. (2014). Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae. *BMC. Res. Notes* 7, 454. 77

WHO. Drug utilization. In: *Introduction to Drug Utilization Research*. WHO office of publications 2003; 76-84.

SMITH, C. R., BAUGHMAN, K.L., EDWARDS, C.Q., ROGERS, J.F., and LIETMAN, P.S. (1977). Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N. Engl. J. Med.* 296, 349-353.

SONG, W., MOLAND, E. S., HANSON, N. D., LEWIS, J.S., JORGENSEN, J.H., and THOMSON, K.S. (2005). Failure of cefepime therapy in treatment of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* 43, 4891-4894.

TAN, C. K., TANG, H.J., LAI, C.C., CHEN, Y.Y., CHANG, P.C., and LIU, W.L. (2014). Correlation between antibiotic consumption and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* causing health care-associated infections at a hospital from 2005 to 2010. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*


VAN-BOECKEL, T. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 14, p.742-750, 2014

VOJTOVA, V., KOLAR, M., HRICOVA, K., UVIZL, R., NEISER, J., BLAHUT, L., and URBANEK, K. (2011). Antibiotic utilization and *Pseudomonas aeruginosa* resistance in intensive care units. *New Microbiol.* 34, 291-298.


WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO/HSE/PED/AIP/2014.2

YIGIT, H., ANDERSON, G. J., BIDDLE, J. W., STEWARD, C. D., RASHEED, J. K., VALERA, L. L., MCGOWAN, J. E., Jr., and TENOVER, F. C. Carbapenem resistance in a clinical isolate of *Enterobacter aerogenes* is associated with decreased expression of OmpF and OmpC porin analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 3817-3822, 2002.

## ANEXO A



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



EXERÇA A CIDADANIA E  
FISCALIZE NO DIA-A-DIA

---

## DECLARAÇÃO

---

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas Resoluções Complementares e de conformidade com o Regimento Interno deste Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, após análise ética da pesquisa intitulada: “*Perfil de resistência de cepas de Enterobactérias produtoras de carbapenemase*”, constatamos que, de acordo com a metodologia apresentada do projeto, trata-se de uma pesquisa que não envolve qualquer abordagem direta com seres humanos.

Portanto, não há necessidade de ser avaliada por este Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF.

Brasília, 13 de janeiro de 2012.

**Maria Rita Carvalho Garbi Novaes**  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

---

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Fone/fax: 325-4955 - e-mail: cepsesdf@saude.df.gov.br  
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP. 70.710-904