



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA
AMAZÔNIA OCIDENTAL

**PERFIL DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE BACTÉRIAS
ISOLADAS A PARTIR DE CULTURAS DE MATERIAL BIOLÓGICO DE
PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DO ACRE NO
PERÍODO DE 2011 A 2015.**

IGOR CASTRO MENDES LEÃO

RIO BRANCO

2018

IGOR CASTRO MENDES LEÃO

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE BACTÉRIAS ISOLADAS
A PARTIR DE CULTURAS DE MATERIAL BIOLÓGICO DE PACIENTES
ATENDIDOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DO ACRE NO PERÍODO DE 2011
A 2015.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental da Universidade Federal do Acre como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Cirley Maria de Oliveira Lobato

RIO BRANCO

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

L576p Leão, Igor Castro Mendes, 1984 - Perfil de resistência antimicrobiana de bactérias isoladas a partir de culturas de material biológico de pacientes atendidos em hospital terciário do Acre no período de 2011 a 2015 / Igor Castro Mendes Leão; orientadora: Dra. Cirley Maria de Oliveira Lobato. – 2019.

59 f.: il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Acre, Programa de Pós – Graduação em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental, Mestrado em Ciências da Saúde, Rio Branco, 2019. Inclui referências bibliográficas.

1. Perfil de resistência. 2. Bactérias. 3. Antibioticoterapia. I. Lobato, Cirley Maria de Oliveira (orientador). II. Título.

CDD: 610.

Bibliotecária:

Nádia

Batista

Vieira

CRB-11o/882.

Resumo

Introdução: A resistência antimicrobiana é o principal problema de saúde pública no mundo, afetando todos os países. O presente estudo teve por objetivo analisar o perfil de resistência de cinco bactérias importantes para o controle de resistência, a fim de melhorar a qualidade das prescrições de antimicrobianos no local do estudo. **Metodologia:** Foram verificadas todas as culturas que resultaram positivas, realizadas no Hospital das Clínicas do Acre, no período de 2011 a 2015, com descrição do perfil de resistência das cinco bactérias mais importantes no controle de infecções, a saber: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, *Acinetobacter Baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. **Resultados e Discussão:** Foi encontrado alta resistência média anual de *Escherichia Coli* a ciprofloxacina (68%) e a ceftriaxone (43%) e baixa resistência a amicacina (11%); O *S. aureus* não apresentou resistência a Vancomicina e a Teicoplanina ou Linezolida, e altos níveis de resistência a oxacilina (59%/ano); Quanto ao *A. baumannii*, houve resistência significativa aos carbapenêmicos (41%/ano). Em relação a *p. aeruginosa*, encontrou-se moderadas taxas de resistência a piperacilina-tazobactam (26%/ano), e altas taxas de resistência ao aztreonam (46%/ano), amicacina (53%/ano) e carbapenêmicos (42%/ano). A *K. pneumoniae* apresentou média anual de resistência baixa aos carbapenêmicos (1,5%/ano) e moderada a piperacilina-tazobactam (média de 40%). **Conclusão:** O aumento da prevalência da resistência bacteriana no ambiente hospitalar observado mostra a necessidade de se buscar o aperfeiçoamento na utilização dos antimicrobianos observando seus perfis de resistência. **PALAVRAS CHAVE:** Perfil de resistência, Antibioticoterapia, Stewardship.

Abstract

Introduction: Antimicrobial resistance has become the main public health problem in the world, affecting all countries. The present study had the objective of analyzing the resistance profile of five bacteria important for the control of resistance in the Hospital of the clinics of Acre, in order to positively impact on the improvement of the quality of antimicrobial prescriptions at the study site.

Methodology: We verified all the cultures that were positive, performed at the Hospital das Clínicas do Acre, from 2011 to 2015, with a description of the resistance profile of the five most important bacteria in the control of infections: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter Baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*.

RESULTS AND DISCUSSION: High average annual resistance of *Escherichia coli* to ciprofloxacin (68%) and ceftriaxone (43%) and low resistance to amikacin (11%) were found; *S. aureus* showed no resistance to Vancomycin and Teicoplanine or Linezolid, and high levels of resistance to oxacillin (59% / year); Regarding *A. baumannii*, there was significant resistance to carbapenems (41% / year). In relation to *p. aeruginosa* there was moderate rates of resistance (26% / year) to piperacilina-tazobactam, and high rates of resistance to aztreonam (46% / year), amikacin (53% / year) and carbapenem (42% / year). *K. pneumoniae* had an annual average of low resistance to carbapenems (1.5% / year) and moderate to piperacillin-tazobactam (mean of 40%).

Conclusion: The increase in the prevalence of bacterial resistance in the hospital environment shows the need to seek improvement in the use of antimicrobials by observing their resistance profiles.

KEY WORDS: Resistance profile, Antibiotic therapy.

Resumen

Introducción: La resistencia antimicrobiana es el principal problema de salud pública en el mundo, afectando a todos los países. El presente estudio tuvo por objetivo analizar el perfil de resistencia de cinco bacterias importantes para el control de resistencia, a fin de mejorar la calidad de las prescripciones de antimicrobianos en el local del estudio. Metodología: Se verificaron todas las culturas que resultaron positivas, realizadas en el Hospital de las Clínicas del Acre, en el período de 2011 a 2015, con descripción del perfil de resistencia de las cinco bacterias más importantes en el control de infecciones, a saber: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, *Acinetobacter Baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. Resultados y Discusión: Se encontró alta resistencia media anual de *Escherichia Coli* a ciprofloxacino (68%) y ceftriaxona (43%) y baja resistencia a amicacina (11%); El *S. aureus* no presentó resistencia a Vancomicina ya Teicoplanina o Linezolid, y altos niveles de resistencia a oxacilina (59% / año); En cuanto al *A. baumannii*, hubo resistencia significativa a los carbapenémicos (41% / año). En relación con la *P. aeruginosa* (26% / año), y altas tasas de resistencia al aztreonam (46% / año), amicacina (53% / año) y carbapenémicos (42% / año), con moderadas tasas de resistencia a la piperacilina-tazobactam (26% / año). La *K. pneumoniae* presentó una media anual de resistencia baja a los carbapenémicos (1,5% / año) y moderada a la piperacilina-tazobactam (media del 40%). Conclusión: El aumento de la prevalencia de la resistencia bacteriana en el ambiente hospitalario observado muestra la necesidad de buscar el perfeccionamiento en la utilización de los antimicrobianos observando sus perfiles de resistencia. PALABRAS CLAVE: Perfil de resistencia, Antibioticoterapia, Stewardship.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIM/MIC: Concentração Inibitória mínima

ATB: Antibiótico

CDC: Center for Disease Control

HCAC: Hospital das Clínicas do Acre

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

TSA: Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos

SCIH: Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

HCAC: Hospital das Clínicas do Acre

IDSA: Infectious Disease Society of America

AUC: Área sob a curva

BGN: Bacilos gram-negativos

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

ITU: Infecção do Trato Urinário

ITUR: Infecção do Trato Urinário Resistente

PS: Pressão seletiva.

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

VRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a Vancomicina

VISA: *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária a vancomicina.

DNA: Ácido desoxirribonucleico

BGNF: Bacilo gram-negativo não fermentador.

E. Coli: Escherichia Coli.

A. Baumannii: Acinetobacter baumannii

P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa

K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae

S. aureus: Staphylococcus aureus

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	12
2.2. ALGUNS ASPECTOS FARMACOLÓGICOS.....	15
2.3. GESTÃO DE ANTIMICROBIANOS.....	17
2.4. A NECESSIDADE DE IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	19
2.5. OUTROS ASPECTOS DA TERAPIA ANTIMICROBIANA.....	20
2.6. USO INAPROPRIADO DE ANTIBIÓTICOS E RESISTÊNCIA.....	21
2.7. EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA MICROBIANA A NÍVEL MUNDIAL E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	22
2.8. PERSPECTIVAS PARA A SOLUÇÃO DESTE PROBLEMA.....	24
3. OBJETIVOS.....	15
3.1. OBJETIVO GERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. METODOLOGIA:	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO:	31
5.1 TABELA 1.....	31
5.2 TABELA 2.....	34
5.3 TABELA 3.....	38
5.4 TABELA 4.....	40
5.5 TABELA 5.....	43
6. CONCLUSÃO.....	48
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana tornou-se o principal problema de saúde pública no mundo, com consequências danosas do ponto de vista do paciente e do ambiente em que o mesmo é assistido ¹.

O Brasil e países da América Latina, em geral, têm níveis ainda mais elevados de resistência bacteriana em comparação com a Europa e os Estados Unidos, especialmente entre os bacilos gram-negativos (BGNs) não fermentadores e enterobactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) - mas também entre alguns organismos gram-positivos (incluindo *Staphylococcus aureus*) ².

Contudo, as taxas de sensibilidade aos antibióticos variam entre os diferentes países e até mesmo entre regiões de um mesmo país, por conta da variabilidade das cepas existentes ³.

Nas últimas décadas, houve um aumento do número de pacientes hospitalizados, colonizados ou infectados por microrganismos multiresistentes, fato este que tem despertado a atenção dos serviços de saúde. Estes índices representam um dos indicadores de qualidade no cuidado à saúde, sendo hoje considerado o mais importante pela Organização mundial de saúde, destacando seu impacto em termos de morbidade, mortalidade e custos ⁴.

O uso inadequado de antimicrobianos na terapia médica é uma questão de muita discussão e análise atual. Alguns estudos sugerem, de acordo com Fishman (2010), que até 75% dos antibióticos utilizados na comunidade são questionáveis. Segundo o mesmo autor, no ambiente hospitalar este índice pode chegar a até 50%, facilitando um contato indiscriminado e repetitivo de

bactérias a antimicrobianos e o aparecimento de plasmídeos (porção extracromossômica do DNA), que são transmitidos para as novas gerações ⁵.

Este aumento na tendência de crescimento da resistência bacteriana no mundo tem estimulado estudos que visam, junto aos profissionais de saúde, o uso adequado das recomendações de controle da infecção hospitalar, de forma a alertá-los da importância e necessidade do uso prudente de antibióticos como medida para reduzir a emergência de bactérias resistentes no ambiente nosocomial. No mais, Pacientes utilizando antibióticos desnecessários são submetidos a efeitos adversos graves, sem qualquer cura clínica eficaz ⁶.

A prescrição de antibióticos deve ser baseada em um processo prudente e racional, requerendo para tanto, análise do perfil de resistência das bactérias no ambiente em que são tratadas. Enquanto isso, o sistema de regras e procedimentos de intervenções para melhorar o uso de antibiótico devem ser constantemente atualizados ⁶.

O estudo teve por objetivo a análise do perfil de resistência das cinco bactérias clinicamente mais importantes no contexto hospitalar no local do estudo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO:

A resistência aos antimicrobianos ocorre quando os microrganismos sofrem alterações que fazem com que os medicamentos utilizados para curar as infecções causadas por eles parem de ser efetivos. Os microrganismos resistentes à maioria dos antimicrobianos são conhecidos como multirresistentes. A resistência antimicrobiana é o termo mais amplo para a resistência a diferentes tipos de microrganismos e abrange a resistência a medicamentos antibacterianos, antivirais, antiparasitários e fungicidas. O problema é tão grave que ameaça as conquistas da medicina moderna. Infecções comuns e até então tratáveis estão levando ao óbito e a era pós-antibiótica é possibilidade real para o século 21 ⁷.

Desde o início do uso dos antibióticos que o nível de resistência microbiana tem aumentado, particularmente nos últimos 15 anos ⁸.

Os quatro principais mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos são: a modificação ou destruição enzimática do antibiótico (ex: destruição dos agentes β -lactâmicos pelas enzimas β -lactamases); a prevenção da entrada e acúmulo intracelular do antibiótico através da redução da permeabilidade celular ao mesmo (ex: resistência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* ao imipenem) ou da existência de bombas de efluxo dos antibióticos das células bacterianas, que ejetam o fármaco do interior da bactéria (ex: resistência da família das enterobacteriáceas às tetraciclinas); as alterações nas moléculas alvo dos antibióticos (ex: resistência intrínseca das bactérias do género *Enterococcus* às cefalosporinas), e a produção de moléculas alvo alternativas que não são inativadas pelo antibiótico, enquanto se continua a produzir as moléculas alvo originais, contornando desse modo a

inibição induzida pelo antibiótico (ex: resistência da bactéria *Staphylococcus aureus* à meticilina) ⁸.

Esta resistência é transmitida entre microorganismos do mesmo gênero (transmissão horizontal) e entre microorganismos de diferentes gêneros (transmissão vertical). Para todos os itens acima, soma-se o fato de que há poucos dados sobre a suscetibilidade aos antibióticos e a vigilância da resistência não é rotineiramente realizada ⁹.

Desde a introdução da utilização dos antibióticos que o nível de resistência microbiana tem crescido progressivamente, tendo aumentado acentuadamente nos últimos 15 anos ¹⁰.

Considerando a evolução da resistência aos antibióticos nas bactérias Gram-positivas, verifica-se que a espécie *S. aureus* e o gênero *Enterococcus* são as bactérias Gram-positivas que apresentam maiores problemas de resistência aos antibióticos ¹¹.

A respeito da bactéria *S. aureus*, é de salientar que as primeiras estirpes produtoras de penicilinas (resistentes a penicilina) e também aos outros antibióticos disponíveis causaram problemas clínicos importantes na década de 50, que culminaram na introdução da meticilina e de outras penicilinas semissintéticas, resultando numa redução acentuada dessas estirpes ¹¹. Algum tempo depois da introdução da meticilina, descobriram-se amostras de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) no Reino Unido, o que marcou o aparecimento das estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA), que posteriormente se disseminaram a nível mundial ¹².

A prevalência de MRSA no mundo tem uma grande variação, desde cerca de 1,0% em países como a Holanda até níveis de 25,0-50,0% em muitos países da América, na Austrália e em alguns países do sul da Europa ¹³.

O mais importante mecanismo de resistência nas bactérias gram-negativas é a produção de enzimas beta-lactamases ¹⁴. Na década de 80, após a introdução das cefalosporinas de terceira geração, documentaram-se genes TEM e SHV com mutações, as quais se disseminaram principalmente entre o gênero *Klebsiella spp* e a espécie *Escherichia coli*, delineando a emergência das estirpes produtoras de β -lactamases de largo espectro (ESBL – extended spectrum β -lactamases), que hidrolisam cefalosporinas de terceira geração e monobactâmicos ¹⁵. Algum tempo depois, surgiu uma nova família de β -lactamases, designada como enzimas “cefotaximases Munich” (CTX-M), que se disseminou por todos os continentes ¹⁶.

Há também outras bactérias gram-negativas associadas a problemas de resistência aos antibióticos, tais como as não fermentadoras, dos gêneros *Pseudomonas* (principalmente a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*) e *Acinetobacter* (particularmente a espécie *Acinetobacter baumannii*) ¹⁷.

As bactérias da espécie *P. aeruginosa* e da espécie *A. baumannii* são altamente disseminadas, pela sua sobrevivência e abundância no meio hospitalar, gerando problemas importantes em doentes imunossuprimidos e em internados em unidades de cuidados intensivos hospitalares, onde existem reservatórios destas bactérias ¹⁷.

As bactérias *Pseudomonas aeruginosa* não são suscetíveis à maior parte β -lactâmicos e às fluoroquinolonas, o que fez com que os carbapenêmicos fossem usados em maior frequência para o tratamento de

infecções por *Pseudomonas*, levando ao aumento da resistência destas bactérias mediada pelas carbapenemases por todo o mundo ¹⁸.

As bactérias do gênero *Acinetobacter* geram uma grande variedade de β -lactamases e apresentam uma ampla gama de mecanismos intrínsecos de resistência, pelo que algumas estirpes são resistentes a todos os antibióticos conhecidos, exceto à colistina, também conhecida como Polimixina B, antibiótico este que voltou a ser utilizado nos serviços de saúde devido à baixa resposta destas bactérias aos antibióticos carbapenêmicos ¹⁹.

É importante ressaltar também, no momento atual, a pesquisa para a produção de novos antimicrobianos, mas isso leva tempo. A prevenção é fundamental e deixa para trás práticas incorretas em medicina clínica de qualquer especialidade. Superar esta questão é essencial para todos os profissionais ²⁰.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- Descrever o perfil de resistência antimicrobiana das cinco bactérias com importância clínica mais isoladas em culturas de material biológico do Hospital das Clínicas do Acre, no período de 2011 a 2015, a saber: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, *Acinetobacter Baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar ao longo do período de 2011 a 2015 e analisar o crescimento da resistência bacteriana na instituição.

4. MÉTODOS:

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo, avaliando-se a frequência de resistência aos antimicrobianos das bactérias *E. coli*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *K. pneumoniae*, isoladas de culturas realizadas no período de 2011 a 2015, realizadas em um hospital da região Norte do Brasil. Os dados foram cedidos pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Hospital das Clínicas do Acre, tendo como fonte os prontuários do sistema de informação laboratorial, disponibilizados em arquivos do Excel®, provenientes da digitação dos dados de culturas realizadas no serviço de microbiologia desta instituição no período do estudo.

Os dados foram tabulados na planilha do Excel®, sendo divididos em amostras positivas e negativas. Nas amostras positivas foram analisadas as seguintes variáveis: espécies mais prevalentes e o perfil de sensibilidade e resistência aos antibióticos testados.

O SCIH autorizou a divulgação a utilização destes dados utilizados como instrumento de suporte dessa pesquisa.

A amostra que compôs o estudo foi de conveniência, pois somente foram incluídos os resultados positivos de amostras realizados no Serviço de Microbiologia do Hospital das Clínicas do Acre, aonde foi realizado o presente estudo.

4.3. Análise estatística

Os dados obtidos pela pesquisa foram tabulados no excel e analisados, sendo os resultados descritos em forma de figuras, tabelas e gráficos e a frequência dos patógenos selecionados foi determinada.

Os dados referentes à sensibilidade aos antimicrobianos foram analisados e reunidos de acordo com o percentual de resistência a cada um dos antimicrobianos avaliados.

4.4. Seleção de amostras

Amostras biológicas (sangue, urina, secreção traqueal, ponta de cateter, líquido ascítico, líquido pleural, líquido cefalorraquidiano, secreções orgânicas) que foram submetidas a cultura, no período acima assinalado, enviadas de diferentes setores do Hospital das Clínicas do Acre, a saber: Enfermarias, UTI e Semi intensiva; além dos ambulatórios.

4.5. Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas e aprovado pelo parecer de número 2.081.667.

Não foi necessária a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido por parte dos pacientes, visto que foi usado apenas o banco de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), não havendo necessidade de nenhum contato com os pacientes incluídos no estudo, sendo garantido o sigilo das informações individuais e de identificação dos pacientes da pesquisa.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Nos anos de 2011 a 2015 foram realizadas 26999 culturas, das quais 1116 foram contaminadas ou material insatisfatório (resultado inválido); 19759 resultaram negativas e 6124 culturas positivas. Destas, 615 foram positivas para *Escherichia coli*, 793 para *Staphylococcus aureus*, 742 para *K. pneumoniae*, 657 para *A baumannii* e 838 positivas para *p. aeruginosa*. Abaixo, seguem as tabelas com seus respectivos perfis de resistência aos antibióticos testados.

5.1. *Escherichia coli*:

Tabela 1. Perfil de resistência da *E.coli* aos antimicrobianos testados no Hospital das Clinicas do Acre, no período de 2011 a 2015.

Antibióticos	2011			2012			2013			2014			2015		
	N=90			N=173			N= 136			N=134			N=82		
	Res*	Sen**	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT
	n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%	
Amoxicilina-clav	24/28	62/72	04	59/35	112/65	02	59/45	72/55	05	65/52	61/48	08	44/69	20/31	18
Ampicilina	69/78	19/22	02	139/81	32/19	02	53/87	08/13	75	120/91	12/09	02	69/87	10/13	03
Amicacina	01/01	88/99	01	24/15	137/85	12	31/32	67/68	38	05/04	129/96	00	04/05	76/95	02
Ampi-sulbactam	26/41	38/59	26	18/46	21/54	134	4/100	0/0	132	60/58	45/42	30	52/63	28/37	02

Cefepime	14/18	66/82	10	29/24	94/76	50	29/21	58/43	49	61/47	68/53	05	35/43	46/57	01
Ceftriaxone	26/29	64/71	00	52/31	117/69	04	63/46	73/54	00	77/57	57/43	00	44/55	36/45	02
Ceftazidima	19/22	68/78	03	29/18	131/82	13	36/34	69/66	31	50/40	74/60	10	37/50	37/50	08
Ciprofloxacina	54/63	32/37	04	104/62	64/38	05	87/68	41/32	08	99/74	34/26	01	51/74	18/26	13
Imipenem	00/00	89/100	01	02/01	167/99	04	1/1	131/99	04	02/02	130/98	02	01/1	80/99	01
Meropenem	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/8	12/92	68
Piperacilina- tazobac	04/10	38/90	48	06/75	02/25	165	34/32	71/68	31	15/11	117/89	02	11/21	42/79	29
Aztreonam	14/24	45/76	31	35/29	87/71	51	37/32	77/68	09	59/45	71/55	04	39/54	33/46	10
Gentamicina	12/33	24/67	54	19/31	42/69	112	28/57	21/43	87	63/47	70/53	01	25/37	42/63	15

NT: Não testados *Res: Resistente **Sen: Sensível

A tabela 1 mostra o alto perfil de resistência da *Escherichia Coli* a Ampicilina, sendo que nos anos de 2011 a 2015, quase sempre esteve próximo de 80%, chegando a 91% das cepas testadas no ano de 2014, tendendo ao crescimento de seu perfil de resistência. Observou-se ainda aumento crescente da resistência a ampicilina associada ao sulbactam no período estudado, chegando a alcançar 63% das cepas estudadas em 2015 e também a amoxicilina com clavulanato.

Manteve uma tendência crescente de resistência a ciprofloxacina (entre 62 e 74% - gráfico 1) e a ceftriaxone (gráfico 2) ao longo do período de estudo (passando de 29% em 2011 a 55% em 2015), dando-se o mesmo em relação a cefepima. Tais achados tem sido relatados em outros estudos, como o de Filho e colaboradores (2013), o de Catto, (2016), e levantamento recente realizado pela Organização Mundial de Saúde (2017), que encontraram aumento de resistência da *e. coli* a estes antimicrobianos, possivelmente relacionado ao excesso de prescrição destes fármacos, induzindo aumento da resistência.

Gráfico 1. PERFIL DE RESISTENCIA DA *E. coli* A CIPROFLOXACINA, NO PERIODO DE 2011 A 2015

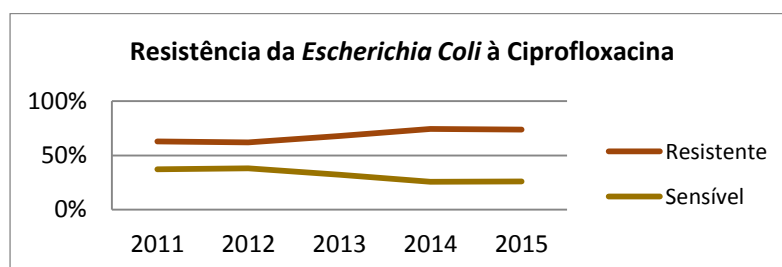
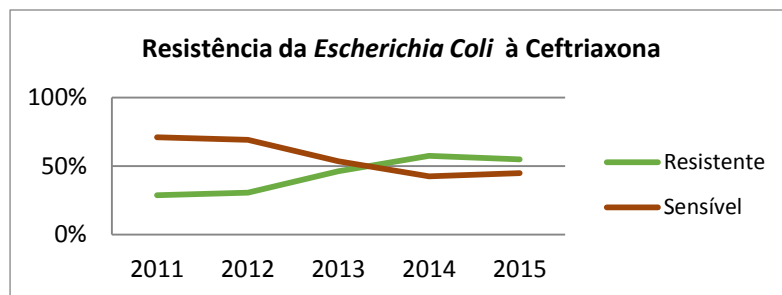
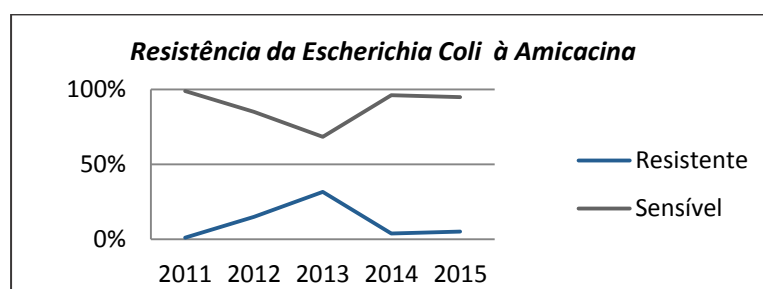


Gráfico 2. PERFIL DE RESISTENCIA DA *E. coli* A CEFTRIAXONE, NO PERIODO DE 2011 A 2015



Quanto à amicacina (gráfico 3), a bactéria mostrou resistência baixa no período estudado, de 1% em 2011, e ainda que tenha aumentado nos anos de 2012 (15%) e 2013 (32%), voltou a apresentar queda nos anos subsequentes (2014 e 2015), quando teve taxas de 4 e 5%, respectivamente. Acredita-se que tenha sido devido ao menor uso deste antimicrobiano na instituição neste período, de forma que este antibiótico emerge como interessante ferramenta na terapêutica das ITUS neste cenário, sobretudo nas ITURs. Os achados deste estudo condizem com estudo realizado por Rocha et al, na cidade de Curvelo (MG) em 2017, que demonstrou baixo perfil de resistência da *escherichia coli* à amicacina (média de 10%).

Gráfico 3. PERFIL DE RESISTÊNCIA DA *E. coli* A AMICACINA, DE 2011 A 2015.



Houve tendência ao aumento de resistência a gentamicina (atingindo níveis de 33% em 2011, e de 37% em 2015) e a piperacilina-tazobactam (havendo aumento de 10% em 2011 para 32% em 2013) e ao aztreonam (24%,

em 2011 para 54% em 2015). No que diz respeito aos carbapenêmicos, a resistência foi baixa, mas ainda assim chegou a 1% do total das amostras realizadas (6/603). Tais dados estão de acordo com estudo realizado por Lujan, no Peru, em 2011, que também estudou o perfil de resistência da *E. Coli* aos antimicrobianos no ambiente hospitalar.

Notadamente, há uma tendência de perda significativa do potencial terapêutico dos fármacos citados acima, ainda atualmente prescritos de forma empírica para infecção do trato urinário, com bastante frequência. Haverá, no entanto, baseado nos dados presentes no estudo (os quais condizem com a literatura recente) que se rever tal empirismo, no sentido de minimizar as falhas terapêuticas que, comprovadamente, tem ocorrido em larga escala.

5.2. *Staphylococcus aureus*:

Tabela 2. Perfil de resistência de *S.aureus* aos antimicrobianos testados no Hospital das Clinicas do Acre, no período de 2011 a 2015.

Antibióticos	2011			2012			2013			2014			2015		
	N=205			N=226			N=176			N=118			N=68		
	Res*	Sen**	NT ⁺	Res*	Sem**	NT ⁺	Res*	Sen**	NT ⁺	Res*	Sen**	NT ⁺	Res*	Sen**	NT ⁺
	n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%	
Clindamicina	101/53	90/47	14	130/59	89/41	07	100/57	76/43	00	52/45	64/55	02	38/58	28/42	02
Ciprofloxacina	74/39	117/61	14	71/52	66/48	89	41/46	49/54	86	43/38	69/62	06	17/55	14/45	37
Gentamicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28/39	43/61	47	17/44	22/56	29
Penicilina	134/91	13/09	58	159/85	29/15	38	146/85	26/15	04	103/90	11/10	04	39/98	01/02	28
Teicoplanina	02/01	187/99	16	02/01	215/99	09	00/00	175/100	01	00/00	116/100	03	01/02	62/98	05
Eritromicina	140/68	67/32	16	181/77	53/23	09	139/75	48/25	04	85/70	37/30	04	52/76	16/24	01
Linezolida	02/01	122/99	21	00/00	212/100	14	00/00	171/100	05	00/00	114/100	04	00/00	65/100	03

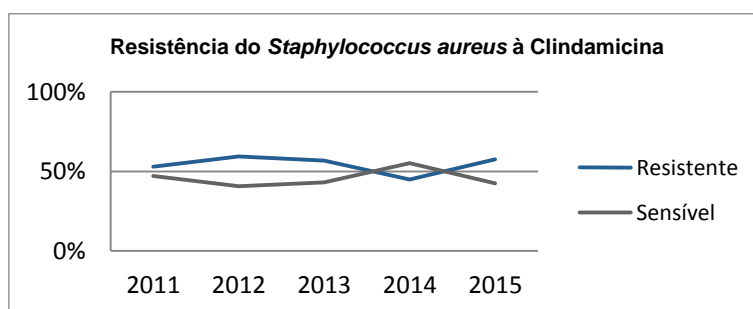
Oxacilina	122/64	69/36	14	137/65	75/35	14	95/54	80/46	01	62/57	46/43	10	35/58	25/42	08
Vancomicina	00/00	184/100	21	00/00	216/100	10	00/00	176/100	00	00/00	115/100	03	00/00	61/100	07

NT: Não testados *Res: Resistente **Sen: Sensível

NA TABELA 2, observa-se que, para o *S.aureus*, houve alto índice de resistência a clindamicina, variando de 59% em 2012 a 45% em 2014, com taxa anual média de 52,8%, tendendo ao aumento (Gráfico 4). Para ciprofloxacina e gentamicina, as médias anuais foram de 30,6% e 24,5%, respectivamente. Dados semelhantes aos encontrados por Perugini et al, 2015, de Gales et al., 2009 Tizotti et al, 2010, que demonstraram que no ambiente hospitalar houve resistência alta para ciprofloxacina, gentamicina e clindamicina.

Apresentou altos índices de resistência a Penicilina, chegando a 87% em 2014. Quanto a Eritromicina, identificou-se resistência alta e em crescente, de 68% em 2011, a 76% em 2015.

Gráfico 4. PERFIL DE RESISTÊNCIA DO *S. aureus* À CLINDAMICINA DE 2011 A 2015.



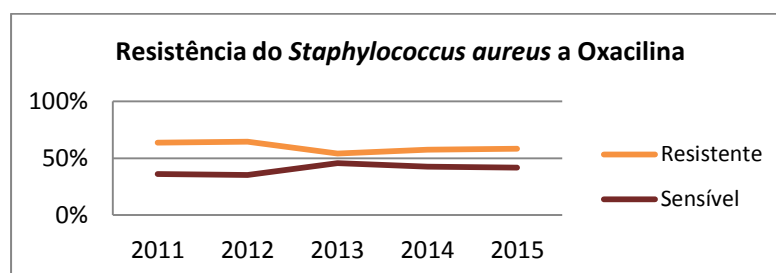
Atualmente, *S. aureus* é o patógeno resistente a antibióticos mais comum em hospitais no mundo todo, tornando-se um problema clínico, de tratamento cada vez mais complicado. A alta prevalência e ampla disseminação de MRSA multirresistentes em hospitais brasileiros é uma preocupação no que se refere à segurança dos pacientes²¹.

Variações importantes na prevalência de MRSA, de 1 a 61%, têm sido evidenciadas por vários pesquisadores, em países do mundo todo^{22,23,24}.

A frequência de MRSA verificada nesta pesquisa foi semelhante à de outros hospitais brasileiros (Gales et al., 2009; Souza et al., 2014). Manteve níveis maiores que 50% de resistência a oxacilina (Gráfico 5), variou o perfil de resistência entre 61% em 2012 a 51% em 2015, apresentando tendência discreta a diminuição, mas mostrando alta prevalência de *S. aureus* resistente

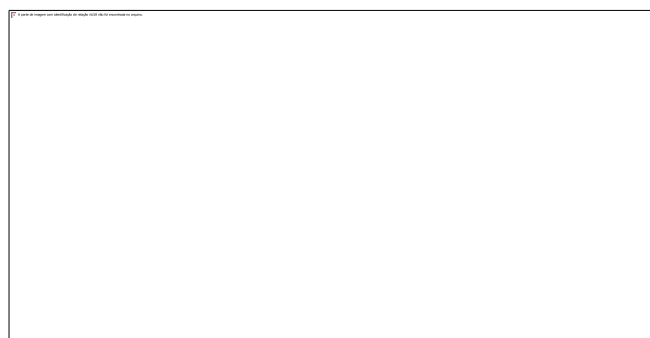
a meticilina (MRSA), conferindo com os estudos de Perugini et al, 2015, de Gales et al., 2009; Tizzotti et al, 2010.

Gráfico 5. PERFIL DE RESISTÊNCIA DO *Staphylococcus aureus* A OXACILINA, DE 2011 A 2015.



Não foi encontrado nenhuma cepa resistente a vancomicina (Gráfico 6) no período do estudo. Resistência quase nula também a teicoplanina, o mesmo se deu com a linezolida, sendo encontrado apenas 1% nos ano de 2011, e 0% nos outros anos (2012 a 2015). Com relação a gentamicina, testada nos anos de 2014 e 2015, houve resistência de 24 e 25%, respectivamente.

Gráfico 6. PERFIL DE RESISTÊNCIA DO *Staphylococcus aureus* À VANCOMICINA.



VRSA (*S. aureus* resistente a vancomicina) tem sido identificado raramente no mundo todo, principalmente nos Estados Unidos. Da mesma forma, nesse estudo, nenhum caso de VRSA foi identificado, assim como nos demais estudos brasileiros (Gales et al., 2009; Rossato et al., 2014). No Brasil, apenas um caso de alta resistência à vancomicina em *S. aureus* foi identificado em 2012, na cidade de São Paulo até o momento (Rossi et al., 2014).

A resistência aos aminoglicosídeos permaneceu praticamente inalterada. Com relação às quinolonas, as mesmas tiveram tendência de diminuição de seus níveis de resistência, caindo de 36% em 2011 para 25% em 2015. Os maiores percentuais de resistência foram identificados para Eritromicina. Resistência múltipla em *S. aureus*, além da resistência aos betalactâmicos, também tem sido reportada para outros antimicrobianos comumente utilizados, como quinolonas, lincosaminas e aminoglicosídeos (Gales et al., 2009; Hanaki et al., 2014; Sader et al., 2013; Teixeira et al., 2012).

5.3. *Klebsiella pneumoniae*:

Tabela 3. Perfil de resistência da *K.pneumoniae* aos antimicrobianos testados no Hospital das Clínicas do Acre, no período de 2011 a 2015.

Antibióticos	2011			2012			2013			2014			2015		
	N=178			N=266			N=208			N=124			N=70		
	Res*	Sen**	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT
	n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%	
Amoxicilina-clav	116/69	53/31	09	225/73	85/27	14	147/74	52/26	09	83/71	34/29	07	38/70	16/30	16
Amicacina	15/23	51/77	75	48/22	175/78	15	73/68	35/32	61	10/08	112/92	02	06/09	63/91	01
Cefepime	59/52	55/48	27	69/51	66/49	103	63/53	56/47	50	68/55	56/45	00	37/54	31/46	02
Ceftriaxone	84/62	51/38	06	155/67	77/33	06	122/73	45/27	02	91/74	32/26	01	46/68	22/32	02

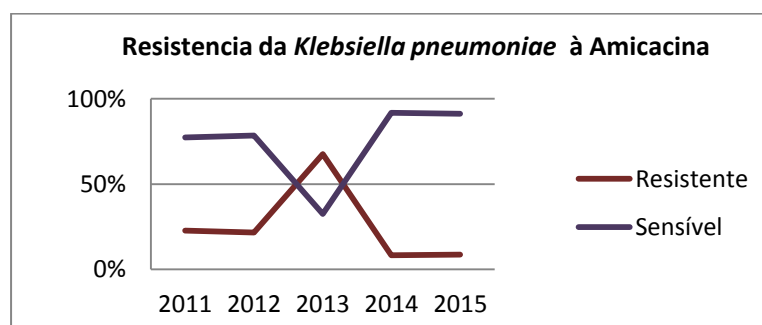
Ceftazidima	75/55	62/45	04	122/58	04/42	17	89/64	50/36	30	76/64	43/36	05	36/57	27/43	07
Norfloxacin	36/80	09/20	97	34/81	08/19	198	04/31	09/69	124	31/70	13/30	81	15/58	11/42	45
Ciprofloxacina	75/54	63/46	03	133/58	95/42	10	104/65	57/35	08	70/58	51/42	03	33/56	26/44	11
Imipenem	00/00	133/100	08	07/03	222/97	09	03/02	162/98	04	00/00	124/100	00	01/01	69/99	00
Meropenem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	02/03	61/87	07
Ertapenem	09/07	119/93	13	06/03	199/97	33	00/00	22/100	147	01/01	114/99	09	18/26	41/59	11
Piperacilina- Tazobac	15/23	51/77	75	08/73	03/27	227	73/68	35/32	61	25/22	91/78	08	-	-	-
Aztreonam	54/62	33/38	54	92/71	38/9	108	112/70	47/30	10	82/68	38/32	04	44/68	21/31	05
Gentamicina	24/34	47/66	70	23/52	21/48	194	30/61	19/39	120	60/49	63/51	01	24/40	36/60	10
Nitrofurantoína	24/53	21/47	96	21/53	19/47	198	17/68	08/32	144	22/50	22/50	80	11/44	14/56	45

NT: Não testados *Res: Resistente **Sen: Sensível

Na tabela 3, observa-se que a *K.pneumoniae* em relação a Amoxicilina com clavulanato manteve altos padrões de resistência durante todo o tempo do estudo (variação de 54 a 71%); perfil este condizente com os estudos realizados por Correia e colaboradores, que em estudo realizado em 2007, demonstrou que 55% das cepas apresentaram resistência a amoxicilina-clavulanato, possivelmente relacionado ao uso abusivo destes fármacos.

Quanto aos aminoglicosídeos, amicacina manteve baixos níveis de resistência ao longo dos 5 anos do estudo (média anual de 26% - Gráfico 7), provavelmente devido ao menor uso deste antimicrobiano. Gentamicina apresentou uma variação de 34% (2011) a 61% (2013), com tendência a estabilização. Também encontrou-se perfil baixo de resistência a Norfloxacin, com média anual de 17,8%, e a nitrofurantoína, que apresentou média anual de resistência de 14%, sugerindo esta opção terapêutica para infecções do trato urinário por *klebsiella pneumoniae*, pela sua boa penetração e eficácia.

Gráfico 7. PERFIL DE RESISTÊNCIA DA *K. pneumoniae* À AMICACINA, DE 2011 A 2015.



As altas taxas de resistência às cefalosporinas de terceira e quarta geração, ao aztreonam, à ciprofloxacina e a gentamicina observadas neste estudo, apresentam perfil sugestivo de *Klebsiella spp.* produtora de ESBL, que

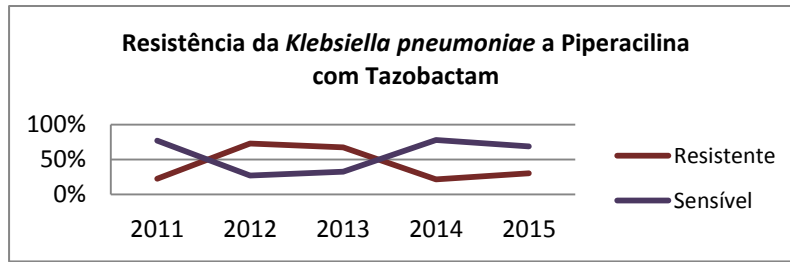
pode ser reflexo do uso excessivo destes antibióticos, e preocupa, na medida em que estas drogas são muito utilizadas na prática clínica para o tratamento de infecções por este agente.

Tais achados conferem com o estudo realizado em por Oliveira et al, publicado em 2011, que estudou amostras de hospital terciário, onde encontrou resistência a esses antibióticos em 23%.

A resistência da *klebsiella* aos carbapenêmicos tem sido detectada e recebido grande atenção nos últimos anos pelo fato desses fármacos serem a classe de escolha no tratamento de *Klebsiella spp.* produtora de ESBL, e também pelos seus emergentes mecanismos de resistência²⁵. No presente estudo, mantiveram-se níveis baixos e estáveis de resistência ao longo dos anos, com média anual de 1,2% ao imipenem, 2,6% ao ertapenem e 3% ao meropenem. Tais achados divergem do estudo de Xavier, realizado em 2016, onde se encontraram níveis mais altos de resistência deste germe aos carbapenêmicos (20% ao ertapenem, 3% ao imipenem e 10% ao meropenem).

Em relação a piperacilina-tazobactam, o perfil de resistência variou de 23% em 2011 a 31% 2015 (Gráfico 8) tendo sido considerado como baixo a moderado, porém, observou-se uma tendência de crescimento, o que pode ser reflexo do amplo uso dos mesmos. Dados semelhantes foram encontrados por Oliveira, em 2011, que encontrou perfil de resistência de *klebsiella* a piperacilina-tazobactam de 40%.

Gráfico 8.PERFIL DE RESISTÊNCIA DA *K. pneumoniae* A PIPERACILINA-TAZOBACTAM DE 2011 A 2015.



5.4. *Acinetobacter baumannii*:

Tabela 4. Perfil de resistência da *Acinetobacter baumannii* aos antimicrobianos testados no Hospital das Clínicas do Acre, no período de 2011 a 2015.

Antibióticos	2011			2012			2013			2014			2015		
	N=79			N=201			N=165			N= 128			N=84		
	Res*	Sen**	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT
	n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%	
Amicacina	43/56	34/44	02	131/68	62/32	08	88/75	30/25	47	48/38	78/62	02	17/26	48/74	19
Ampi-sulbactam	34/52	31/48	14	62/70	27/30	112	28/50	28/50	109	76/73	28/37	24	45/59	31/41	08
Cefepime	42/71	17/29	20	92/75	31/25	78	92/87	14/13	59	116/91	11/09	01	68/85	12/15	04
Ceftriaxone	58/98	01/02	20	183/94	11/06	07	157/97	05/03	03	128/100	00/00	01	79/99	01/01	04
Ceftazidima	48/62	29/38	02	139/72	53/28	09	111/89	14/11	40	118/95	06/05	04	69/93	05/07	10

Ciprofloxacina	42/56	33/44	04	124/70	54/30	23	130/85	23/15	12	110/90	13/10	05	45/85	08/15	31
Levofloxacina	37/51	35/49	07	65/64	36/36	100	52/76	16/24	97	99/81	23/19	06	54/75	18/25	12
Imipenem	38/53	34/47	07	93/68	43/32	65	120/83	25/17	20	107/85	19/15	02	66/84	13/16	05
Meropenem	39/55	32/45	08	128/67	63/33	10	136/83	27/17	02	99/83	20/17	09	48/81	11/19	25
Piperacilina- Tazobac	36/55	29/45	14	119/66	60/34	22	143/88	20/12	02	108/91	11/09	09	45/85	08/15	31
Aztreonam	43/98	01/02	35	120/98	03/02	78	153/97	04/03	08	123/100	0/0	05	79/99	01/01	04
Gentamicina	17/46	20/54	42	45/67	22/33	234	14/25	43/75	108	12/10	111/90	05	26/35	49/65	09
Tobramicina	-	-	-	-	-	-	76/52	71/48	18	14/15	81/85	33	29/41	42/59	13
Minociclina	-	-	-	-	-	-	33/22	117/78	15	40/34	77/66	11	06/08	66/92	12

NT:

Não

testados

*Res:

Resistente

**Sen:

Sensível

Neste estudo, foram evidenciados elevados níveis de resistência aos antibióticos carbapenêmicos, como se vê nos Gráficos 9 e 10, com média anual de 66% e 65,8 para imipenem e meropenem, respectivamente, havendo também uma tendência ao crescimento, com presença de níveis de 48% em 2011, e 79% em 2015 para o imipenem e de 49% em 2011 e 57% em 2015 para o meropenem, corroborando com o estudo de Gales, realizado em 2012.

Gráfico 9. PERFIL DE RESISTÊNCIA DO *Acinetobacter baumannii* à imipenem, de 2011 a 2015.

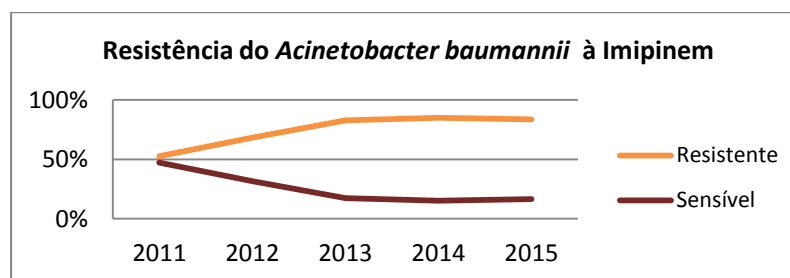
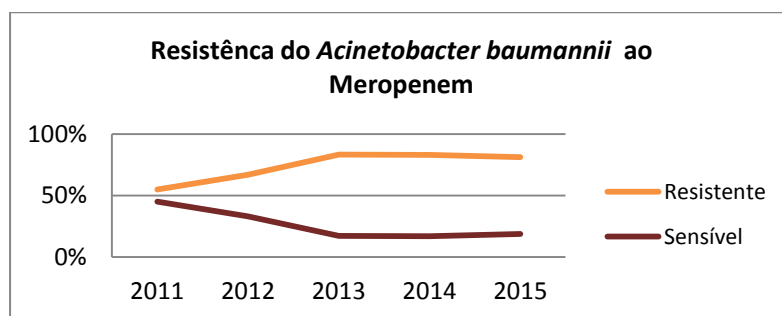


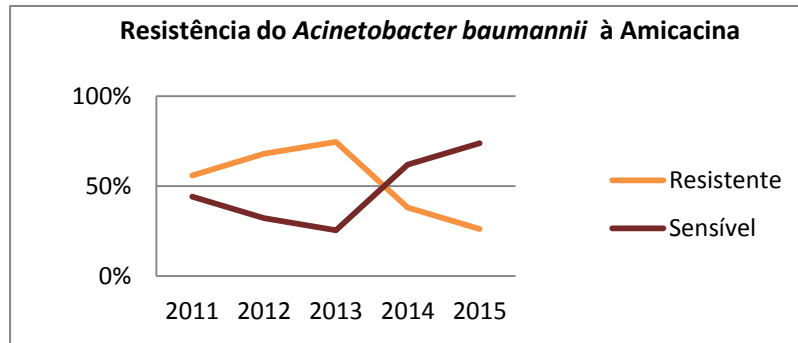
Gráfico 10. PERFIL DE RESISTÊNCIA DO *Acinetobacter baumannii* a meropenem, de 2011 a 2015.



Além disso, observou-se média anual alta de resistência a cefepime (65,4%), ceftazidima (74,2%), ceftriaxona (90,4%), amicacina (46%), ampicilina+sulbactam (54%) e Piperacilina-tazobactam (77%). Estes dados corroboram com as altas taxas encontradas em outros estudos, como o de Soares & Carvalho (2011), que encontrou cepas apresentando altas taxas de resistência aos antimicrobianos testados, como o cefepime (97,7%) e ceftazidime (88,6%). Estudos no Brasil e na Itália confirmam a elevada taxa de suscetibilidade de *Acinetobacter* a ampicilina+sulbactam (Luiz, 2006), as quais ficam em torno de 50% (Ricas, 2013).

Todos os antimicrobianos citados apresentaram tendência de aumento dos níveis de resistência, exceto amicacina (Gráfico 10), que apresentou tendência à redução das taxas anuais.

Gráfico 11. PERFIL DE RESISTÊNCIA DO *Acinetobacter baumannii* à amicacina de 2011 a 2015.



A importância do *Acinetobacter baumannii* tem aumentado nos últimos anos devido à sua grande capacidade em adquirir mecanismos de resistência às diferentes classes de antibióticos e à sua grande aptidão em sobreviver e se adaptar a condições adversas, fatores que aumentam sua morbi-mortalidade, especialmente nos doentes críticos ^{26,27}.

A multirresistência de *Acinetobacter baumannii* é um problema em muitos hospitais. Os antibióticos carbapenêmicos exerciam um papel importante no manejo de infecções severas causadas por esse patógeno. No entanto, o aparecimento de cepas resistentes aos carbapenêmicos é cada vez mais frequente devido à produção de enzimas beta-lactamases pertencentes às classes D e B de Ambler, as metalo-beta-lactamases (MBLs) e a produção de carbapenemases do tipo OXA ^{28,29}.

Os índices de resistência de *A. baumannii* a antibióticos na América Latina revelaram-se entre os mais altos no mundo. No Brasil, os índices de resistência a imipenem em isolados de *Acinetobacter sp.* aumentaram de 12,6% no período de 1997-1999 para 71,4% no período de 2008-2010 ³⁰.

5.5. *Pseudomonas aeruginosa*:

Tabela 5. Perfil de resistência da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos testados, no Hospital das Clínicas do Acre o ano de 2011 a 2015.

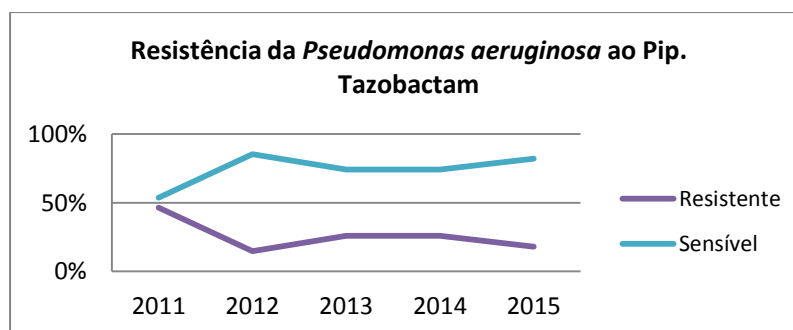
Antibióticos	2011			2012			2013			2014			2015		
	N=			N=			N=			N=			N=		
	Res*	Sen**	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT	Res	Sen	NT
	n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%	
Amicacina	99/54	83/46	12	126/58	91/42	10	88/64	50/36	31	58/44	74/56	07	47/45	57/55	05
Ampi-sulbactam	170/93	13/07	11	116/97	04/03	107	43/96	02/04	124	101/99	01/01	37	86/90	10/10	13
Cefepime	93/57	70/43	31	80/59	56/41	91	78/60	52/40	39	77/59	53/41	07	50/48	54/52	05
Ceftriaxone	133/80	34/20	27	184/84	34/16	09	-	-	-	107/81	25/19	07	88/87	13/13	08
Ceftazidima	116/61	73/39	05	135/62	82/38	10	94/65	51/35	24	73/54	61/46	05	51/53	45/47	13
Ciprofloxacina	129/68	61/32	04	92/69	41/31	94	101/64	58/36	10	77/58	56/42	06	39/51	37/49	30
Levofloxacina	117/69	52/31	25	56/41	82/59	89	37/53	33/47	99	87/69	40/31	12	52/58	38/42	19

Imipenem	78/43	104/57	12	85/39	132/61	10	46/30	105/70	18	56/41	79/59	04	50/50	50/50	09
Meropenem	82/46	95/54	17	-	-	-	55/34	106/66	08	68/54	57/46	14	44/45	54/55	11
Piperacilina-	82/46	95/54	17	30/15	174/85	23	-	-	-	32/26	92/74	15	17/18	78/82	14
Tazobac															
Aztreonam	50/47	57/53	87	62/46	72/54	93	83/51	80/49	06	61/47	68/53	10	37/42	51/48	21
Gentamicina	32/52	29/48	133	32/47	36/53	159	36/61	23/39	110	69/52	64/48	06	54/56	42/44	13
Tobramicina	-	-	-	-	-	-	97/66	49/33	-	65/48	47/42	27	52/48	37/42	20
Minociclina	-	-	-	-	-	-	101/68	47/32	21	116/91	11/09	12	74/80	19/20	16

NT: Não testados *Res: Resistente **Sen: Sensível

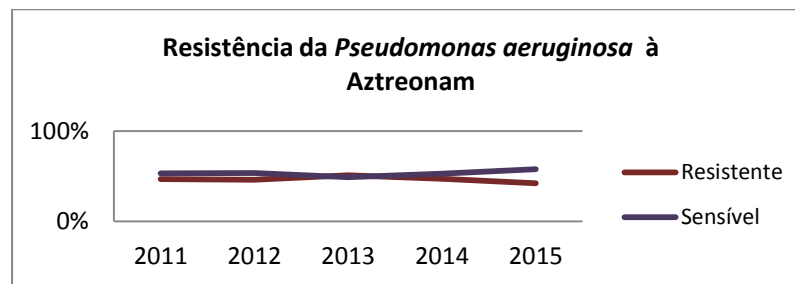
No presente estudo, encontramos decrescentes taxas de resistência da *P. aeruginosa* a piperacilina com tazobactam, (TABELA 5 e gráfico 12), indo de 46% em 2011 a 18% em 2015, sendo que a partir de 2012 o fármaco manteve-se com uma taxa de resistência abaixo de 26%, tornando-o o fármaco mais ativo contra esta bactéria, o que corrobora com o estudo de Figueiredo e colaboradores, realizado em 2007, com o de Caselas, realizado na Argentina, e de Deliberali, em 2011 que também encontraram prevalência de resistência baixa. Tais dados permitem que esta medicação se torne uma importante opção terapêutica neste cenário de resistência múltipla.

Gráfico 12. PERFIL DE RESISTÊNCIA DA *P. aeruginosa* A PIPERACILINA-TAZOBACTAM, DE 2011 A 2015.



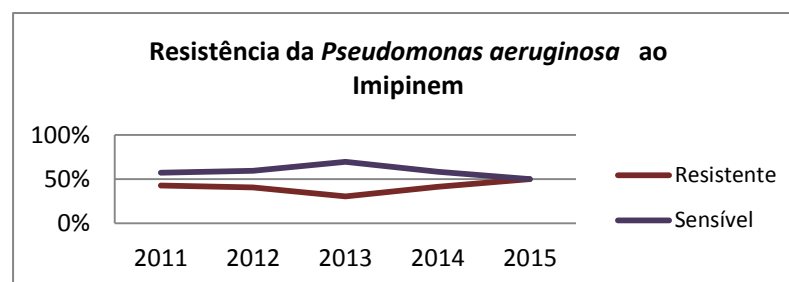
Aztreonam foi o antibiótico testado que obteve a segunda menor taxa de resistência para *pseudomonas aeruginosa* (gráfico 13), com uma média anual de 36% e tendência temporal de aumento dessa taxa.

Gráfico 13. RESISTÊNCIA DA *P. aeruginosa* À AZTREONAM:



Com relação aos carbapenêmicos, opções importantes no tratamento das infecções por *pseudomonas aeruginosa*, pela elevada potência e amplo espectro, tem sido relatados, no Brasil, taxas de resistência variando de 40 a 59%, dificultando o uso deste agente terapêutico. Observou-se neste estudo preocupantes taxas, com média anual de 40,6% para o imipenem e 49,7% para o meropenem (Gráfico 14), e curvas de resistência tendendo ao crescimento, em conformidade com a média nacional, como atestado no estudo realizado por Deliberalli.

Gráfico 14. PERFIL DE RESISTÊNCIA DA *P. aeruginosa* À IMIPENEM, DE 2011 A 2015.

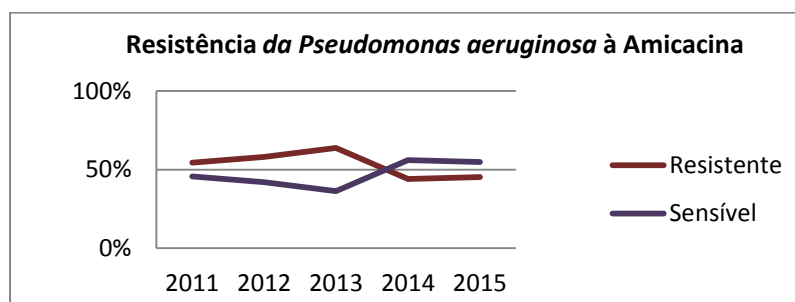


Houve ainda tendência de redução da resistência a amicacina (Gráfico 15), tal como no estudo realizado em Recife, por Figueiredo e colaboradores, tornando este fármaco uma opção terapêutica a ser usada em associação para infecções por *P. aeruginosa*, sobretudo por induzir menor resistência em

relação as quinolonas; Entretanto, devemos atentar para ototoxicidade e nefrotoxicidade destes fármacos antes de considerá-los como opção ³¹. Amicacina foi o terceiro antibiótico com menores taxas de resistência.

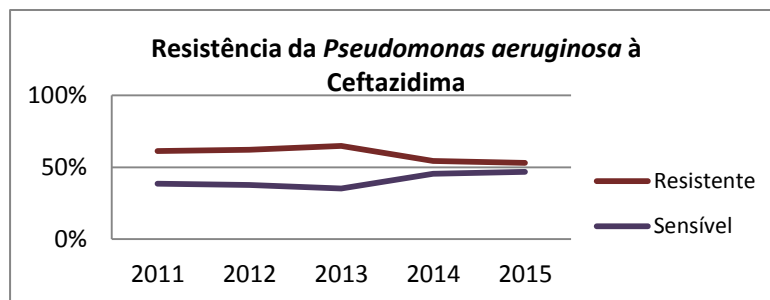
Baixas taxas de resistência da *P. aeruginosa* também foram documentadas por Nicoletti, estudando amostras provenientes de ambiente hospitalar.

Gráfico 15. PERFIL DE RESISTÊNCIA DA *P. aeruginosa* à AMICACINA, DE 2011 A 2015.



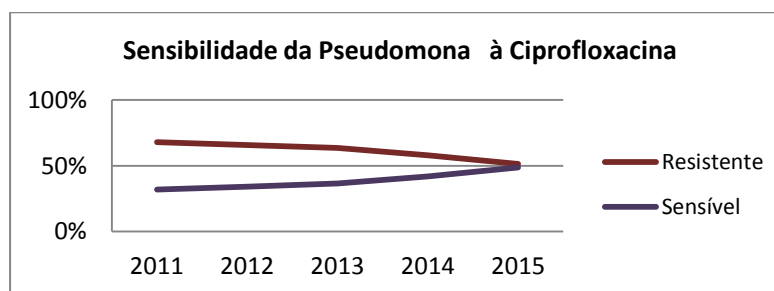
Quanto às cefalosporinas, verificou-se estabilidade no padrão de resistência à Cefepima, com médias anuais de 46,2%. Em relação a Ceftriaxone, média de taxas de resistência anual de 77,8%, com tendência de aumento da resistência, ao contrário da ceftazidima (Gráfico 16), uma cefalosporina anti-pseudomonas, que apresentou tendência de diminuição de suas taxas, caindo de 60% em 2011, para 47% em 2015, com média anual de resistência de 55,5%. Tais dados estatísticos estão em concordância com a pesquisa realizada por Figueiredo e colaboradores.

Gráfico 16. PERFIL DE RESISTÊNCIA DA *P. aeruginosa* À CEFTAZIDIMA, DE 2011 A 2015.



As quinolonas apresentaram redução dos seus níveis de resistência ao longo dos anos do estudo, apesar das altas taxas, com média anual de 55,8% para a ciprofloxacina (gráfico 17) e 46,8% para levofloxacina, certamente resultado do seu uso indiscriminado no ambiente ambulatorial e hospitalar³².

Gráfico 17. PERFIL DE RESISTÊNCIA DA *P. aeruginosa* A CIPROFLOXACINA, DE 2011 A 2015.



6. CONCLUSÃO:

Houve significativo aumento da resistência bacteriana a praticamente todos os antibióticos testados, chamando atenção para esta questão de saúde pública, a qual tende a se agravar caso não haja medidas no sentido de atingir uma melhora da prescrição destes agentes terapêuticos, para que os mesmos não percam sua eficácia.

A resistência bacteriana vem aumentando significativamente nas últimas décadas, ocasionada principalmente pelo uso rotineiro e indiscriminado de antimicrobianos. Deste modo, são encontrados elevados índices de bactérias resistentes a maioria dos antibióticos utilizados no Hospital das Clínicas do Acre.

O estudo sinaliza ainda, tal como a literatura que aborda o assunto da resistência bacteriana na atualidade, a urgente necessidade de melhora da qualidade do cuidado no ambiente aonde estes são realizados por parte de toda a equipe multiprofissional de assistência, havendo de se ter maior atenção quanto às normativas estabelecidas mundialmente para prevenção e diminuição da resistência bacteriana.

O processo de melhora assistencial deve dar-se por meio da execução dos protocolos do programa de gestão de antimicrobianos, ou “antimicrobial stewardship” (inexistente no Hospital das Clínicas do Acre), o qual preconiza o monitoramento dinâmico dos testes de suscetibilidade às drogas, aperfeiçoando, desta forma, a sua prescrição por parte dos profissionais que trabalham na instituição hospitalar em que se deu esta pesquisa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Verhoef J, Fluit A. Infectious diseases: market of the future? In: Tibayrenc M. Encyclopedia of infectious diseases. New Jersey: John Wiley & Sons; p.655-67, 2007.
2. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Module. Março, 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscaurcurrent.pdf>.
3. Anvisa, 2014. Boletim Informativo da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde - Rede RM. Ano IV Edição nº 7 de 10 de março de 2014. (Online). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br> [Acessado em outubro 2017].
4. Antônio CF, Alice SC, Fernanda AB, Tatyana FL, Yorrane RM. Estudo do perfil de resistência antimicrobiana de infecções do trato urinário em mulheres atendidas em um hospital terciário. Rev Bras Clin Med. São Paulo, abr-jun;11(2):102-7.2012;
5. Fishman N. O uso de antibiótico apropriado . Do CDC Seguro Saúde Blog: Categorias infecções. O uso de antibióticos, Saúde-associados; 2010;
6. American Society of health-system pharmacists. A Hospital Pharmacist's Guide to Antimicrobial Stewardship Programs. 2012.
7. Pulcini C, Gyssens IC. Como educar prescritores nas práticas de gestão de antimicrobianos. Virulência . 4 : 192-202; 2013.

8. Ana CA, Rafaella VR, Thayanny CM. Perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii* a antimicrobianos em um hospital universitário de Cuiabá-MT. Infarma, revista de ciências farmacêuticas. Cuiabá, radoV. 25, Nº 4, 2013.
9. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, Biddle J, Jensen B, Mcdougal LK, et al. Evaluation of methods to identify the Klebsiella pneumoniae carbapenemase in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol ;45(8):2723-5.2007.
10. Walter Tavares. Antibióticos e Quimioterápicos para o clínico. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007.
11. Gould IM. A resistência aos antibióticos: A tempestade perfeita Int J Antimicrob Agents; 34 Suppl 3 : S2-S5, 2009.
12. C. Macdougall, RE Polk. Antimicrobial stewardship programs in health care systems Clin Microbiol Rev, 18 (4), pp. 638-656; 2005.
13. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother.;62 Suppl 1:i1–9. 2008.
14. Grundmann H, Aires-de-sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of meticillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. Lancet 368:874–85, 2006.

15. Gould IM. The epidemiology of antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agents*;32 Suppl 1:S2–9, 2008.
16. Wright G. Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Advanced Drug Delivery Review*, 57, 1451-1464. 2003.
17. Oliveira, C. F. et al. Prevalência das famílias TEM, SHV, CTX-M de β -lactamases de espectro estendido em *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.* no Hospital Universitário de Santa Maria, estado do Rio Grande do Sul. *Rev Soc. Bras Med Trop*, v. 42, n. 5, p. 120-124. 2009.
18. Billard-Pomares T, Tenailon O, Le Nagard H, Rouy Z, Cruveiller S, Médigue C, Arlet G, Denamur E, Branger C. Complete nucleotide sequence of plasmid pTN48, encoding the CTX-M14 extended-spectrum β -lactamase from an *Escherichia coli* O102-ST405 strain. *Antimicrob Agents Chemother*, 55, 1270–1273, 2011.
19. Loureiro Rui João, Roque Fátima, Rodrigues António Teixeira, Herdeiro Maria Teresa, Ramalheira Elmano. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev. Port. Sau. Pub.* [Internet]. 2016 Mar [citado 2017 Out 02]; 34(1): 77-84. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0870-90252016000100011&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>.

20. Neves Patrícia R., Mamizuka Elsa M., Levy Carlos E., Lincopan Nilton. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet]. Ago 2011[citado em 08 Out 2017] ; 47(4): 409-420. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000400004&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442011000400004>.
21. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012; 3(3):243-50.
22. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012: Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Stockholm, 2013.
23. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. *Cidades*, 2006. [online] Disponível na internet via WWW URL: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ac/panorama>. Arquivo consultado em 10 de fevereiro de 2018.
24. Perugini, M. R. E. Tendência de resistência entre isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* em um hospital universitário do norte do Paraná de 2002 a 2011. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 36, n. 1, supl, p. 275-282, ago. 2015.

25. Rosenthal, V. D.; Maki, D. G.; Mehta Y.; Leblebicloglu, H.; Memish, Z. A.; Almoush, H. H. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. American Journal Infection Control, St. Louis, v. 42, n.9, p. 942-56, 2014.
26. ECDC. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm, 2013.
27. Sievert, D. M.; Ricks, P.; Edwards, J. R.; Schneider, A.; Patel, J.; Srinivasan, A. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infection Control Hospital Epidemiology, Cambridge, v. 34, n. 1, p. 1-14, 2013.]
28. Dienstmann, R. et al. Avaliação fenotípica da enzima Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. J Bras Patol Med Lab, v. 46, n. 1, p. 23-7, 2010.
29. Gaynes R; Edward JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 41(6):848-854. 2005.

30. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care*..10(2):R48. 2006.
31. Gilbert DN – Aminoglycosides, em: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R - Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, 8th Ed, : Elsevier,; 328-355. 2014.
32. Macgowan, A. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S. l.], v. 62, s. 2, p. 105-114, 2008.
33. Mendes RE, Castanheira M, Pignatari AC, Gales AC. Metallo--beta-lactamases. *J Brás Patol Med Lab*.. 42(2):103-13. 2006.
34. ANVISA. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Janeiro, 2017.
35. Buitrago EM, Hernández C, Pallares C, Pacheco R, Hurtado K, Recalde M. Frequency and antibiotics resistance profiles of microbiological isolates at 13 clinics and referral hospitals in Santiago de Cali - Colombia. *Infect*; 18(1): 3-11. 2014.

36. Catto AJA, Azeredo AM, Weidlich L. Prevalência e perfil de resistência de *Escherichia coli* em uroculturas positivas no município de Triunfo/RS. Rev. Da Amrigs., v.60, n.1, p.1-5, 2016.
37. CDC. Elementos centrais de programas de manejo hospitalar antibióticos, 2015.
38. De Lucia, Roberto. Farmacologia Integrada: uso racional de medicamentos in: Roberto De Lucia (organizador) ; Cleopatra da Silva Planeta ; Marcia Gallacci ; Maria Christina W. de Avellar (coautoras) ; Ricardo Martins de Oliveira Filho (coautor). – São Paulo: Clube de Autores,. – 2 v. : il. 2014.
39. Eliopoulos GM, Moellering RC. Os princípios da terapia anti-infecciosa. Mandell, Douglas, Bennett e de Principles and Practice of Infectious Diseases. 8a ed . Canadá: Elsevier Saunders;; 224-234. 2014
40. Fariña N. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. Mem. Inst. Inves. Cien. Sal [Internet]. 2016 Apr Consultado;; 14(1):04-05. 2017.
41. Fridkin S,. Baggs J, Fagan R, S Magill, Pollack LA, Malpiedi P, Slayton R, Khader K, Rubin MA, Jones M. Os sinais vitais: melhorar o uso de

antibióticos em pacientes internados MMWR Morb Mortal Wkly Rep;. 63 : 194-200. 2014.

42. Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, et al. Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: A comparative European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 16:1234–1243, 2014

43. Oliveira, Cheila Guimarães et al. Perfil de Resistência e incidência de *Klebsiella pneumoniae* em um Hospital Público de ensino. *Revista Uningá Review*, [S.l.], v. 25, n. 3, jan. 2018.

44. Rocha, Thais Brandao; Resende, Fernanda Amaral. Perfil de resistência da bactéria *escherichia coli* a antibióticos em infecções do trato urinário em um laboratório de Curvelo/MG. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*, [S.l.], v. 5, n. 5, dez. 2017. ISSN 2525-359X.

45. Rodrigues; et. al.- Ocorrência de *Staphylococcus Aureus* em Hospitais Públicos Brasileiros: Uma revisão Bibliográfica – *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento* – Vol. 2. Ano. 1. pp. 33-42, 2016.

46. Rossatto FC; Proença LA; Becker AP; Silveira AC; CAIERÃO J.; D'AZEVEDO P.A Evaluation of methods in detecting vancomycin MIC among MRSA isolates and the changes in accuracy related to different MIC

- values. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 469-72, 2014.
47. Rossi, F.; Diaz, L.; Wollam, A.; Panesso, D.; Zhou, Y.; Rincon, S. Transferable vancomycin resistance in a Community associated MRSA lineage. New England Journal of Medicine, Waltham, v. 17, n. 370, p. 1524-31, 2014.
48. Roque F, Soares S, Breitenfeld L, Lopez-Duran A, Figueiras A, Herdeiro MT. Attitudes of community pharmacists to antibiotic dispensing and microbial resistance: A qualitative study in Portugal. Int J Clin Pharm.;35: 417–24. 2013.
49. Sousa AG; Da Costa, TM; Cavalcante FS; Chamon, RC; Ferreira, DC; Nouer, SA; Dos Santos, K. R. Vancomycin minimum inhibitory concentrations using different susceptibility methods in *Staphylococcus aureus* isolates. Journal of Infection in Developing Countries, Italy, v. 8, n. 4, p. 558-60, 2014.
50. Xavier & Kondzelski. Perfil de resistência e incidência de *klebsiella pneumoniae* em um hospital público de ensino. Revista UNINGÁ Review, Vol.25,n.3,pp.36-40, 2016.