

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
INSTITUTO DE BIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA E PARASITOLOGIA



Dissertação

Ocorrência de bactérias do grupo ESKAPE, perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos e relação com infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em um hospital de ensino de Pelotas, RS, Brasil

Luiza de Souza Kern

Pelotas, 2020

Luiza de Souza Kern

Ocorrência de bactérias do grupo ESKAPE, perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos e relação com infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em um hospital de ensino de Pelotas, RS, Brasil.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Microbiologia e Parasitologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (área do conhecimento: Microbiologia).

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Daiane Drawanz Hartwig

Pelotas, 2020

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

K39o Kern, Luiza de Souza

Ocorrência de bactérias do grupo ESKAPE, perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos e relação com infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em um hospital de ensino de Pelotas, RS / Luiza de Souza Kern ; Daiane Drawanz Hartwig, orientadora. — Pelotas, 2020.

58 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. Resistência a antimicrobianos. 2. CRE. 3. VRE. 4. MRSA. I. Hartwig, Daiane Drawanz, orient. II. Título.

CDD : 614.7160981657

Luiza de Souza Kern

Ocorrência de bactérias do grupo ESKAPE, perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos e relação com infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em um hospital de ensino de Pelotas, RS, Brasil

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biológicas (área de conhecimento: Microbiologia), Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 30/07/2020.

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a Daiane Drawanz Hartwig (orientadora), Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas.

Prof.^a Dr.^a Daniela Isabel Brayer Pereira, Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Dr. Clóvis Moreira Junior, Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas.

Dr.^a Andréa da Silva Ramos Rocha, Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas

Dr. Amilton Clair Pinto Seixas Neto (suplente), Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas.

Dedico este trabalho à minha mãe, pelo nosso vínculo de amor e o seu incentivo incansável.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Federal de Pelotas e ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, por possibilitarem a realização da pós-graduação.

À minha orientadora Prof^a. Daiane Drawanz Hartwig, a quem tenho muito apreço, pela sua confiança, carinho, sua serenidade mesmo quando o que esperávamos não saia como o previsto, sempre incentivou e acreditou em minha capacidade. Agradeço imensamente pelas oportunidades oferecidas.

À minha comissão de orientação composta por profissionais que admiro muito: Rafael Olivé Leite e Clóvis Moreira Júnior. Ao Rafael, agradeço pelas reuniões produtivas, com muitas ideias, trazendo a pesquisa para o cotidiano hospitalar e ao Clóvis, faltam palavras para agradecê-lo por tanto, principalmente por me instigar à pesquisa, o que me trouxe ao mestrado, e pelo auxílio constante.

Ao bioquímico Roger Giusti Miller pelo auxílio com a obtenção dos dados. Bem como aos diversos profissionais do Hospital Escola UFPel que contribuíram para a pesquisa: bioquímica Marta, biomédica Camila, enfermeiras Wislayne e Beatris. Aos colegas do Laboratório de Biologia Molecular de Microrganismos, pela parceria e auxílio, em especial à Marcelle, Stella, Suzane, Kamila e Daniela.

À minha família pelo amor incondicional e apoio em todas as etapas da minha vida. À minha mãe Eliane, grande defensora do estudo, de que devemos trabalhar com o que amamos e nos reinventarmos quantas vezes forem necessárias. Ao meu pai Wilson, presente em nossa memória. Às minhas irmãs Beatriz e Cristina e aos meus sobrinhos Isabella, Arthur e Leonardo. Ao meu companheiro Eduardo, por dividir essa jornada comigo e ser o meu porto seguro em nossa pequena família cheia de amor e à sua família, que me acolheu com ternura.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Aos membros da banca pela disponibilidade em participar da examinadora desta dissertação e pelas suas contribuições.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

Muito obrigada!

Resumo

Kern, Luiza de Souza. **Ocorrência de bactérias do grupo ESKAPE, perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos e relação com infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em um hospital de ensino de Pelotas, RS, Brasil. 2020.** Dissertação (Mestrado em Microbiologia e Parasitologia) - Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2020. 58 p.

Pela alta capacidade de desenvolver resistência e “escapar” da ação dos antimicrobianos, há um grupo de patógenos, denominado ESKAPE. Estes causam infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS), geralmente graves, com alta mortalidade e poucas opções terapêuticas disponíveis. As bactérias que pertencem a esse grupo são: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.. Com o objetivo de determinar a prevalência de culturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE, no período de 2017 a 2019, e relacionar com a ocorrência de IRAS, foi realizado um estudo epidemiológico transversal de caráter retrospectivo em bancos de dados de um hospital de ensino de Pelotas, RS, Brasil. Foram obtidos os dados de prevalência de culturas positivas para as bactérias do grupo ESKAPE, e, das culturas positivas, obteve-se dados sobre os sítios das amostras e perfil de resistência aos antimicrobianos. Também foram coletadas informações dos principais micro-organismos isolados em IRAS no hospital. Foram relatadas 1105 culturas positivas identificadas como bactérias do grupo ESKAPE entre os anos de 2017-2019. Das culturas positivas, a bactéria *K. pneumoniae* foi a mais prevalente (40,27%, n=445), maioria em amostras de uroculturas, e foi o micro-organismo mais isolado em IRAS do hospital, nos três anos do estudo. Outras bactérias do grupo ESKAPE foram fortemente relacionadas a IRAS. A resistência aos carbapenêmicos das bactérias Gram negativas do grupo ESKAPE manteve-se estável em *A. baumannii* e teve tendência crescente com o passar dos anos em *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. e *P. aeruginosa*. A bactéria *E. faecium* apresentou alta resistência à vancomicina. E, em *S. aureus*, foi observada queda na resistência à meticilina, expressiva, no ano de 2019. Assim como em diversas outras localidades, as bactérias do grupo ESKAPE são uma realidade para a região de Pelotas, RS, Brasil, tendo relação com IRAS e, de maneira geral, a alta taxa de resistência aos antimicrobianos apresentada por esses patógenos no hospital do estudo segue a crescente tendência mundial, tendo cada vez menos opções terapêuticas disponíveis.

Palavras-chave: resistência a antimicrobianos, CRE, VRE, MRSA.

Abstract

Kern, Luiza de Souza. **Occurrence of bacteria in the ESKAPE group, susceptibility profile to antimicrobials and relation with healthcare associated infection (HAI) in a teaching hospital in Pelotas, RS, Brazil.** 2020. Dissertation (Master in Microbiology and Parasitology) - Postgraduate Program in Microbiology and Parasitology, Institute of Biology, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2020. 58 p.

Due to its high capability to resist and “escape” from the action of antimicrobials, there is a group of pathogens, denominated ESKAPE, that cause serious infections, usually related to healthcare (HAI), with high mortality and few therapeutic options available. The bacteria that belong to this group are: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* spp.. In order to determine the positive culture prevalence to ESKAPE bacteria group during the years 2017 to 2019, and relate them with the healthcare associated infection (HAI) occurrence, a retrospective cross-sectional epidemiological study was carried out in the databases of a teaching hospital in Pelotas, RS, Brazil. Prevalence data for positive cultures for bacteria in the ESKAPE group were collected, and from positive cultures was obtained data as sample locations and antimicrobial resistance profile. Information such as the main microorganisms isolated in HAIs were collected through monthly reports issued by the Hospital Infection Control Commission (CCIH). It was reported 1105 positive cultures identified as ESKAPE bacteria between the years 2017-2019. In cultures positives, *K. pneumoniae* was the most prevalent bacterium (40,27%, n=445), being widely found in urine cultures, and the one that causes the most HAIs. Other bacteria in the group ESKAPE were tightly related to HAIs. The carbapenem resistance of Gram negative bacteria in the ESKAPE group remained stable in *A. baumannii* and had an increasing trend over the years in *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. and *P. aeruginosa*. The *E. faecium* bacterium showed high resistance to vancomycin. And, in *S. aureus*, a significant drop in resistance to methicillin was observed in 2019. As in other locations, the bacteria of the ESKAPE group are present for the region of Pelotas, RS, Brazil, having relation with HAIs and, in general terms, the high rate of resistance to antimicrobials presented by these pathogens in the study hospital follows the growing world trend, with fewer therapeutic options available.

Keywords: antimicrobial resistance, CRE, VRE, MRSA.

Lista de Figuras

Manuscrito

Figura 1	Sítios das culturas positivas por bactéria do grupo ESKAPE no HE-UFPEl, no período 2017-2019	31
Figura 2	IRAS notificadas por bactérias do grupo ESKAPE no HE-UFPEl e correlação (%) com o total de culturas positivas da bactéria, no período 2017-2019	32
Figura 3	Porcentagem (%) das principais bactérias associadas a IRAS no HE-UFPEl, no período 2017-2019	33
Figura 4	Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de <i>Enterococcus</i> spp. do HE-UFPEl, no período 2017-2019	34
Figura 5	Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de <i>Staphylococcus aureus</i> do HE-UFPEl, no período 2017-2019	35
Figura 6	Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> do HE-UFPEl, no período 2017-2019	36
Figura 7	Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de <i>Enterobacter</i> spp. do HE-UFPEl, no período 2017-2019	36
Figura 8	Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de <i>Acinetobacter baumannii</i> do HE-UFPEl, no período 2017-2019	37
Figura 9	Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> do HE-UFPEl, no período 2017-2019	37

Lista de Tabelas

Manuscrito

- | | | |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | Culturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE no HE-UFPel, no período 2017-2019 | 30 |
| Tabela 2 | IRAS notificadas por bactérias do grupo ESKAPE no HE-UFPel e correlação (%) com o total de culturas positivas da bactéria, no período 2017-2019. | 33 |

Sumário

1	Introdução	12
2	Objetivos	14
2.1	Objetivo geral	14
2.2	Objetivos específicos	14
3	Revisão de Literatura	15
3.1	Infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS)	15
3.2	Resistência aos antimicrobianos	17
3.2.1	Inativação enzimática	17
3.2.2	Modificação no alvo do antimicrobiano	18
3.2.3	Alterações na permeabilidade da membrana	18
3.2.4	Bombas de efluxo	18
3.2.5	Formação de biofilmes	19
3.3	Bactérias do grupo ESKAPE	19
3.3.1	<i>Enterococcus faecium</i>	20
3.3.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	21
3.3.3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22
3.3.4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	23
3.3.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23
3.3.6	<i>Enterobacter</i> spp.	24
4	Manuscrito	25
4.1	Bactérias do grupo ESKAPE em um hospital de Pelotas, RS, Brasil: um estudo retrospectivo 2017-2019	30
5	Conclusões	47
	Referências	48
	Anexos	52
	Anexo A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	53

1 Introdução

As doenças infecciosas causadas por patógenos como bactérias, vírus, fungos e parasitas representam um problema à saúde pública (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016; LEUNG et al., 2017). No caso das infecções bacterianas, a introdução do uso de antimicrobianos para o tratamento na década de 1940 foi uma das intervenções mais importantes para o controle destas e o aumento de expectativa de vida da população. É evidente que anteriormente já haviam ocorrido diversas intervenções importantes, como o desenvolvimento de vacinas, melhorias no saneamento e na higiene e nutrição das pessoas, entretanto, pode-se dizer que a antibioticoterapia foi uma revolução na medicina, salvando milhões de vidas e permitindo, por exemplo, o transplante de órgãos, a sobrevivência de prematuros e imunodeprimidos, e as cirurgias em geral - situações onde as infecções bacterianas são frequentes (ALOS, 2014).

Ainda mais preocupantes são as infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS). As IRAS são infecções adquiridas durante o tratamento em um hospital ou outro estabelecimento de saúde que não estavam presentes na admissão. Comumente são causadas por micro-organismos resistentes a um ou mais antimicrobianos utilizados na prática clínica (WHO, 2016).

Para a antibioticoterapia ser eficaz, é necessário que ela seja empregada de maneira correta. O uso indevido de antimicrobianos, seja pelo excesso ou pela maneira inadequada, criou desafios sem precedentes para a humanidade por causa do aumento da resistência antimicrobiana (MA et al., 2019). A detecção rápida e precisa de patógenos é necessária para orientar no tratamento da infecção. Nos laboratórios de análises clínicas, isolados bacterianos são rotineiramente identificados por métodos morfológicos e bioquímicos. Após serem identificados, testes adicionais, como suscetibilidade aos antimicrobianos podem ser realizados para orientar o

tratamento. A cultura microbiológica seguida pela identificação bioquímica de bactérias é o método mais utilizado para o diagnóstico clínico, porém, é demorado e requer no mínimo 24 horas de incubação do material obtido clinicamente (LEUNG et al., 2017).

Em alguns casos, não é possível esperar o resultado da cultura microbiológica para iniciar a antibioticoterapia. No paciente com sepse grave/choque séptico, por exemplo, a escolha adequada do antimicrobiano empírico e a rapidez no início do tratamento são fundamentais para o bom prognóstico, e, sendo efetiva na primeira hora de hipotensão, é associada ao aumento de sobrevida. Na necessidade de um tratamento empírico, é necessário conhecer a epidemiologia das infecções no local, principalmente em hospitais (OLIVEIRA et al., 2011).

A resistência das diversas espécies bacterianas aos antimicrobianos pode ser variável entre os países e regiões, portanto, é necessário que as ações de enfrentamento dessa situação e a definição de micro-organismos prioritários sejam planejadas com base nas informações e dados epidemiológicos mundiais, mas também de acordo com o perfil epidemiológico e a realidade local (WHO, 2015).

Atualmente, as infecções mais graves que ameaçam a vida humana são causadas por um grupo de bactérias comumente resistentes aos principais antimicrobianos utilizados, denominado grupo ESKAPE. As bactérias que pertencem a esse grupo são: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.. Esses patógenos são uma ameaça crítica à saúde porque causam um percentual substancial de IRAS e representam a maioria dos isolados cuja antibioticoterapia é difícil, levando a dilemas terapêuticos (GIONO-CEREZO et al., 2020).

Faltam informações importantes que precisam ser preenchidas, incluindo a incidência, prevalência, variação entre patógenos e padrões geográficos relacionados à resistência antimicrobiana, a fim de melhorar e monitorar não só a eficácia das intervenções a nível mundial, mas também localmente. Até onde sabemos, não existem estudos epidemiológicos sobre bactérias do grupo ESKAPE em hospitais da cidade de Pelotas, RS, Brasil, sendo este portanto, o foco do presente trabalho.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Determinar a prevalência, o perfil de resistência e o sítio de infecção de bactérias do grupo ESKAPE nos anos de 2017 a 2019 e associar com a ocorrência de infecções relacionadas a assistência em saúde (IRAS) no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel).

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar a prevalência de culturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE, identificadas no laboratório de análises clínicas do HE-UFPel, durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019;
- Obter das culturas positivas para ESKAPE, dados sobre o perfil de resistência aos antimicrobianos e os sítios de infecção;
- Coletar dados de taxas de IRAS e os micro-organismos isolados destas infecções;
- Relacionar a ocorrência de IRAS com bactérias do grupo ESKAPE.

3 Revisão de Literatura

3.1 Infecções relacionadas a assistência em saúde (IRAS)

Na década de 90, o termo infecção hospitalar foi substituído pelo termo infecção relacionada à assistência em saúde (PADOVEZE, FORTALEZA, 2014). As IRAS caracterizam-se como infecções adquiridas durante o processo de cuidado em um hospital, ou outra unidade prestadora de assistência à saúde, e que não estavam presentes na admissão do paciente. Tais infecções podem se manifestar durante a internação ou após a alta hospitalar (CAVALCANTE et al., 2019). Comumente são causadas por micro-organismos resistentes a um ou mais antimicrobianos utilizados na prática clínica. Exemplos de IRAS são as pneumonias hospitalares, como as pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV), infecções do trato urinário (ITU) associadas ao uso de cateter, infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) e as infecções de sítio cirúrgico (ISC).

O uso de dispositivos invasivos predispõe ao estabelecimento de IRAS. Em média, 10% dos pacientes são afetados por IRAS em todo o mundo e, em hospitais com cuidados intensivos, estima-se que 7% irá adquirir pelo menos uma IRAS em países desenvolvidos e 15% nos países em desenvolvimento. Em países de alta renda, até 30% dos pacientes são afetados por pelo menos uma IRAS em unidades de terapia intensiva, nos países em desenvolvimento a frequência pode ser duas a três vezes maior (WHO, 2016).

Com condições que induzem à internação de pacientes cada vez mais graves, muitas vezes imunocomprometidos, as IRAS têm importante relevância para a saúde pública, principalmente aquelas causadas por micro-organismos multirresistentes. Essas infecções apresentam impactos sobre a duração e custos da internação, além de aumento da mortalidade hospitalar. No Brasil, embora as primeiras comissões de

controle de infecção hospitalar (CCIH) tenham surgido na década de 60, somente na década de 80 foi consolidada a presença dessas comissões nos serviços de saúde. Nessa mesma década, teve início a publicação de guias técnicos nacionais que incentivavam o uso de métodos epidemiológicos para conhecimento e medidas de controle de infecções (PADOVEZE, FORTALEZA, 2014; CAVALCANTE et al., 2019).

Em 1997, é sancionada a Lei 9.431 que estipula que hospitais do Brasil são obrigados a manter Programa de Controle de Infecções Hospitalares (PCIH) (BRASIL, 1997). Em 1998, através da Portaria 2.616 do Ministério da Saúde, são expedidas diretrizes e normas para prevenção e o controle das infecções hospitalares. Essa mesma Portaria define de que maneira devem ser compostas as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Assim, devem ser compostas por uma equipe multidisciplinar com profissionais nas áreas de enfermagem, medicina, microbiologia, farmácia e administração hospitalar, bem como, as suas competências, que de maneira geral são: desenvolver ações de prevenção e controle das infecções nos serviços de saúde, como por exemplo: implantar um sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares; manter o uso racional de antimicrobianos, germicidas e materiais médico-hospitalares; supervisionar a aplicação de normas e rotinas técnico-operacionais, visando limitar a disseminação de agentes presentes nas infecções em cursos no hospital, por meio de medidas de precaução e isolamento (BRASIL, 1998).

Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável por definir as normas gerais, os critérios e os métodos para a prevenção e controle das IRAS no Brasil e tem um sistema de avaliação e divulgação dos indicadores nacionais, através da adoção dos critérios diagnósticos de infecção. O indivíduo, internado ou não, deve atender um conjunto específico de critérios para ser considerado um caso de IRAS, como características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas com sensibilidade e especificidade. Ou seja, para uma infecção ser considerada IRAS, ela deve obedecer a uma série de critérios como, por exemplo, febre e oligúria, e, também o tempo de positividade da cultura após intervenção hospitalar (ANVISA, 2013).

Colocando em risco tanto a segurança do paciente, quanto a de familiares e trabalhadores envolvidos na assistência, podendo gerar danos a todos os envolvidos e gastos excessivos para o sistema de saúde, a vigilância das IRAS é um grande desafio para os serviços de saúde, necessitando de ações efetivas. De forma histórica,

nos serviços de saúde do Brasil, a atenção é voltada para o tratamento e reabilitação, o que de certa forma dificulta as atividades de prevenção de doenças e proteção da saúde (CAVALCANTE, FORTALEZA, 2019).

3.2 Resistência aos antimicrobianos

A crise causada pela resistência aos antimicrobianos é um dos problemas mais sérios de saúde pública atual. Embora existam diversos mecanismos de resistência, de maneira geral, sabe-se que existe uma relação direta entre o uso indevido e excessivo de antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência (VENTER, HENNINGSEN, BEGG, 2017; COSTA, SILVA JUNIOR, 2017).

A resistência aos antimicrobianos pode ser intrínseca, como característica estrutural ou funcional inerente de certas espécies bacterianas, ou adquirida como resultado de mutações que podem ocorrer durante a replicação celular, ou pela aquisição de material genético exógeno anteriormente presente em outros microorganismos que contenham genes de resistência. Estes são transmitidos por meio de mecanismos de transferência gênica horizontal, como a conjugação bacteriana, a transformação e a transdução (VENTER, HENNINGSEN, BEGG, 2017; COSTA, SILVA JUNIOR, 2017).

Os principais mecanismos de resistência bacteriana são: inativação enzimática, modificação no alvo do antimicrobiano, alterações na permeabilidade da membrana, bombas de efluxo e formação de biofilmes (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016; MUNITA, ARIAS, 2016).

3.2.1 Inativação enzimática

O mecanismo enzimático de resistência ocorre devido a inativação do antimicrobiano a partir da produção, pela bactéria, de enzimas que degradam ou inativam o antimicrobiano. Um exemplo clássico são as β -lactamases, clinicamente importantes, altamente prevalentes, que agem hidrolisando o anel β -lactâmico presente em penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Algumas β -lactamases, como as β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases, podem ser inibidas pelos inibidores de β -lactamase, como o ácido clavulânico, sulbactam ou tazobactam. Entretanto, para outras β -lactamases, como por exemplo, as oxacilinas (OXA) esses inibidores não surtem efeito (SANTAJIT,

INDRAWATTANA, 2016). Muitas bactérias Gram negativas e Gram positivas produzem β -lactamases, sendo identificadas mais de 200 tipos pertencentes a diferentes grupos funcionais, que podem ser de origem cromossomal ou plasmidial de bactérias diferentes (COSTA, SILVA JUNIOR, 2017).

3.2.2 Modificação no alvo do antimicrobiano

Mudanças estruturais na bactéria não permitem que o antimicrobiano se ligue especificamente ao seu alvo com alta afinidade, impedindo a ocorrência de qualquer efeito inibitório ou bactericida. As bactérias podem adquirir um gene que codifica um novo produto resistente ao antimicrobiano, substituindo o alvo original. As proteínas ligadoras da penicilina (PBP), que são responsáveis pela ligação cruzada entre os polímeros precursores do peptidoglicano formador da parede celular, quando apresentam mutações nos genes que as codificam, produzem PBPs estruturalmente diferentes. Estas, apresentam afinidade ao fármaco extremamente reduzida, não causando a lise celular, pois o antimicrobiano não irá interferir na ligação cruzada dos dois polímeros que formam a parede celular bacteriana. É este o mecanismo de resistência de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) que adquiriram o gene cromossômico *mecA*. É este também o mecanismo de resistência das bactérias Gram positivas aos glicopeptídeos, podendo a resistência ser intrínseca (*vanC*) ou adquirida (*vanA*, por exemplo) (COSTA, SILVA JUNIOR, 2017; SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016).

3.2.3 Alterações na permeabilidade da membrana

Bactérias Gram negativas têm como propriedade uma permeabilidade limitada em virtude de sua parede celular ter uma membrana externa rica em lipopolissacarídeos (LPS). Em virtude disso, possuem porinas, proteínas especiais que estabelecem canais específicos por onde substâncias podem passar para o interior da célula bacteriana, incluindo antimicrobianos. Uma alteração na porina de *P. aeruginosa* causa diminuição do influxo do medicamento imipenem na bactéria, causando resistência (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016; MUNITA, ARIAS, 2016).

3.2.4 Bombas de efluxo

Algumas bactérias possuem proteínas de membrana que exportam os antimicrobianos para o meio extracelular. Essas bombas de efluxo expõem o fármaco

da célula bacteriana, o que significa que as concentrações de drogas nunca são suficientemente altas para provocar um efeito antibacteriano. A maioria das bombas de efluxo são multidrogas transportadoras que bombeiam eficientemente uma ampla gama de antibacterianos, contribuindo para a resistência a múltiplos antimicrobianos. Podem ser associados a este mecanismo de resistência um número significativo de genes que codificam para diferentes transportadores de antimicrobianos, tanto de bactérias Gram positivas quanto de Gram negativas (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016, 2016; MUNITA, ARIAS, 2016).

3.2.5 Formação de biofilmes

Considerado um novo mecanismo de resistência, a formação de biofilmes caracteriza-se pela adesão primária das células a uma superfície biótica, como feridas traumáticas, ou abiótica, como materiais médico-hospitalares, implantado em uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares criadas pelo próprio biofilme. Os micro-organismos encontrados nos biofilmes são protegidos da entrada de múltiplos agentes antimicrobianos. Provavelmente, a matriz do biofilme fornece um escudo mecânico e bioquímico com as condições necessárias para atenuar a atividade dos antimicrobianos. Os patógenos mais comuns encontrados em biofilmes hospitalares são *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, e *K. pneumoniae* (COSTA, SILVA JUNIOR, 2017; SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016).

3.3 Bactérias do grupo ESKAPE

Nos hospitais do mundo todo, de países desenvolvidos e países em desenvolvimento, há um grupo de bactérias que causam infecções graves, com alta mortalidade, são resistentes aos principais antimicrobianos utilizados na prática clínica e estão associadas a um grande percentual de infecções relacionadas à assistência em saúde. Essas bactérias são denominadas como do grupo ESKAPE, sigla definida pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), em 2008, pela alta capacidade dessas bactérias em desenvolverem resistência e “escapar” da ação dos antimicrobianos. A sigla é referente às iniciais das bactérias: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. (GIONO-CEREZO et al., 2020; PENDLETON et al., 2013).

De vários patógenos Gram negativos multirresistentes, as infecções causadas pelos gêneros *Acinetobacter*, *Pseudomonas* e por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos são as mais preocupantes, tendo em vista que as opções terapêuticas para o tratamento são extremamente limitadas, fazendo que retorne a terapia com drogas obsoletas e descartadas anteriormente por seus efeitos adversos e toxicidade, como, por exemplo, as polimixinas, as quais existe uma falta de dados necessários para orientar a seleção da dosagem e duração da terapia (BOUCHER et al., 2009). Além disso, as bactérias citadas também fazem parte da lista de prioridade crítica para pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos da OMS, em *Guideline* publicado em 2017 (WHO, 2017).

Quanto aos patógenos Gram positivos, a preocupação é com linhagens de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE) (BOUCHER et al., 2009).

3.3.1 *Enterococcus faecium*

As espécies do gênero *Enterococcus* eram anteriormente classificadas como parte do gênero *Streptococcus*. São cocos Gram positivos, considerados comensais do trato gastrointestinal humano, porém, podem-se tornar patogênicos e estão geralmente associadas à IRAS, causando infecções do trato urinário, bacteremia, endocardite, infecções abdominais e de sítio cirúrgico. A maioria das infecções por *Enterococcus* são adquiridas de forma endógena, mas pode ocorrer infecção cruzada em pacientes hospitalizados. Em humanos, as duas espécies mais associadas às infecções são *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*. Não são microorganismos altamente virulentos e o sucesso como patógenos em ambiente hospitalar está principalmente relacionado à sua resistência intrínseca à diversos antimicrobianos e à sua sobrevivência em ambientes hostis (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016; GARCIA-SOLACHE, RICE, 2019)

E. faecalis é considerado mais virulento que *E. faecium*, entretanto apresenta menor resistência, tanto intrínseca quanto adquirida, aos antimicrobianos. Além disso, existe uma tendência crescente para infecções causadas por *E. faecium*, principalmente associada ao aumento de *E. faecium* resistentes à vancomicina (VRE). Cerca de 80% dos isolados de *E. faecium* são resistentes à vancomicina, em comparação com 10% dos isolados de *E. faecalis* (GARCIA-SOLACHE, RICE, 2019). As primeiras linhagens de VRE foram relatadas na América do Norte no final da

década de 80, e estimava-se, em 2002, que 61% das linhagens de *E. faecium* eram resistentes à vancomicina no continente. Apesar das altas taxas globais de VRE, existem algumas variações geográficas. Existem seis tipos de VRE, sendo vanA a mais prevalente e mostrando os mais altos níveis de resistência a todos os glicopeptídeos (SANTIJIET et al., 2016).

3.3.2 *Staphylococcus aureus*

Cocos Gram positivos que se apresentam caracteristicamente como “cachos de uva”, *S. aureus* fazem parte da microbiota da pele e outras áreas do corpo humano, com atenção especial às narinas. Estudos mostram cerca de 20% dos indivíduos são portadores nasais persistentes de *S. aureus* e cerca de 30% são portadores intermitentes. Essa colonização, portanto, pode aumentar significativamente as chances de infecções, por fornecer um reservatório do patógeno (LAKHUNDI, ZHANG, 2018).

Foi um dos primeiros patógenos descritos e até hoje tem importância significativa, causando vários tipos de infecções relacionadas à assistência em saúde ou adquiridas na comunidade, entre elas, a infecção de corrente sanguínea, de pele, de tecidos moles e do trato respiratório inferior. Podem também causar infecções relacionadas ao uso de dispositivos invasivos, como cateter venoso central e algumas infecções graves como endocardite e osteomielite. Essa bactéria também possui diversos fatores de virulência e toxinas que podem causar doenças com síndrome do choque tóxico e doenças transmitidas por alimentos (LAKHUNDI, ZHANG, 2018; DIEKEMA et al., 2001).

Em 1942, cerca de dois anos após a introdução da penicilina na prática clínica, surgiram as primeiras linhagens de *S. aureus* resistentes a esse antimicrobiano. 80% dos isolados clínicos eram resistentes em 1945 e estima-se que atualmente cerca de 90 a 95% de *S. aureus* sejam resistentes à penicilina. Elas produzem a enzima β -lactamase capaz de hidrolisar o anel β -lactâmico da penicilina, inativando-a. Essa enzima é codificada por plasmídeo e é facilmente transferível via transdução ou conjugação. O antimicrobiano semissintético meticilina foi desenvolvido na década de 1950 e *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi identificado clinicamente em 1960. O MRSA é uma prioridade para os sistemas de saúde pública em todo o mundo, com muitas pesquisas em estratégias de intervenção (LAKHUNDI, ZHANG, 2018).

Uma opção terapêutica para MRSA são os antimicrobianos da classe dos glicopeptídeos, como por exemplo, a vancomicina e a teicoplanina. No entanto, a pressão seletiva do uso desses antimicrobianos induziu algumas linhagens a se tornarem intermediárias (VISA) ou resistentes (VRSA) *in vitro* à vancomicina. Linhagens VISA também são menos suscetíveis à teicoplanina e foram relatadas pela primeira vez no Japão na metade da década de 1990. Linhagens VRSA são particularmente preocupantes devido ao intercâmbio interespecíes dos genes de resistência genética do *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE). Os isolados VRSA contêm os determinantes de resistência *vanA* e *mecA* do VRE e MRSA, que resultam em resistência a vários medicamentos, incluindo meticilina e vancomicina (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016).

3.3.3 *Klebsiella pneumoniae*

Pertencente à família Enterobacteriaceae, as bactérias da espécie *K. pneumoniae* são bacilos Gram negativos, ubíquas, que podem estar presente no ambiente ou colonizando mucosas, sendo responsável por um número significativo de infecções adquiridas na comunidade. Entretanto, é uma das principais causadoras de IRAS também, podendo causar infecções graves incluindo pneumonia, infecções do trato urinário e infecções de corrente sanguínea. O trato urinário é o local mais comum de infecção e essas estão associadas ao diabetes, e, também ao uso de cateteres vesicais. Acredita-se que essas infecções sejam facilitadas pela capacidade da bactéria em formar biofilmes e aderir a superfícies (MARTIN, BACHMAN, 2018; BENGOCHEA, PESSOA, 2019).

Linhagens de *K. pneumoniae* adquiriram uma enorme variedade de genes que codificam as enzimas β -lactamases que destroem a estrutura de antibacterianos β -lactâmicos como penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos. Como os carbapenêmicos são normalmente utilizados para tratar infecções persistentes causadas por bactérias Gram negativas, a crescente prevalência de *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos, com resistência codificada por *blaKPC*, apresenta um desafio significativo para a terapêutica. Além disso, a enzima NDM-1, além de aumentar a proporção de isolados de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos, representa ameaça a outros antimicrobianos como aminoglicosídeos e fluorquinolonas (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016).

3.3.4 *Acinetobacter baumannii*

São cocobacilos pleomórficos Gram negativos, não fermentadores de glicose, ubíquos e com capacidade de se manterem viáveis por longos períodos em superfícies inanimadas mesmo na ausência de umidade (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016; DIJKSHOORN, NEMEC, SEIFERT, 2007). Considerado um patógeno oportunista, *A. baumannii* está frequentemente associado a IRAS como pneumonia, bacteremia, infecções do trato urinário e meningite secundária, com elevada mortalidade (MOUBARECK, HALAT, 2020; GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008). Porém, a colonização é mais comum que a infecção sintomática, até mesmo em pacientes suscetíveis, revelando que essa espécie apresenta baixa patogenicidade (DIJKSHOORN, NEMEC, SEIFERT, 2007).

Nas últimas décadas, *A. baumannii* emergiu globalmente como um patógeno problema no ambiente hospitalar, que ameaça a antibioticoterapia atual, tornando-se um dos mais resistentes aos antimicrobianos. A patogênese é resultado de múltiplos fatores de virulência, incluindo porinas, cápsulas, lipopolissacarídeos, produção de biofilme, enzimas hidrolisantes de antimicrobianos, bombas de efluxo, entre outros (MOUBARECK, HALAT, 2020). Em virtude disso, o uso de polimixinas, abandonado por volta da década de 70, foi restabelecido, sendo considerada uma das poucas opções terapêuticas eficazes. Desde então, algumas linhagens têm se apresentado resistentes também à polimixina (BAHLIS et al., 2015; GENTELUCI et al., 2016)

3.3.5 *Pseudomonas aeruginosa*

Fazendo parte do meio ambiente e da microbiota intestinal de humanos, a bactéria *P. aeruginosa* é um bastonete Gram negativo, não fermentador de glicose. Também é considerado um patógeno oportunista, é capaz de causar uma ampla gama de infecções, principalmente em pacientes com defesa imunológica comprometida. Está associado à IRAS como pneumonia, infecções de corrente sanguínea, infecção do trato urinário e infecções em sítios cirúrgicos. Uma particularidade, é que, desde a infância, portadores de fibrose cística (FC) são muito mais suscetíveis às infecções respiratórias por *P. aeruginosa*, e essas infecções são a principal causa de morbimortalidade em pacientes com fibrose cística (MORADALI, GHODS, REHM, 2016).

Muitas vezes, *P. aeruginosa* mostra suscetibilidade reduzida a vários agentes antimicrobianos e propensão a desenvolver resistência durante a terapia. O

mecanismo mais comum de resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa* é uma combinação de produção cromossômica de AmpC e alteração de porina. Bombas de efluxo também contribuem para a resistência bacteriana deste patógeno. O aumento contínuo de isolados multirresistentes traz dificuldades para antibioticoterapia, entretanto, a colistina ainda é eficaz na maioria dos casos (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016).

3.3.6 *Enterobacter* spp.

Assim como *K. pneumoniae*, as bactérias do gênero *Enterobacter* são bastonetes Gram negativos que fazem parte da família Enterobacteriaceae. Presentes no trato digestivo, são associadas a infecções do trato urinário, infecções de sítio cirúrgico e bacteremias (CHAVDA et al., 2016; GIONO-CEREZO et al., 2020). É a segunda enterobactéria produtora de carbapenemases mais prevalente e a resistência aos carbapenêmicos, bem como à diversas outras classes de antimicrobianos, nesse gênero e família é preocupante. Quando multirresistente, as opções terapêuticas para *Enterobacter* spp são os antimicrobianos tigeciclina e polimixina (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016; CHAVDA et al., 2016).

4 Manuscrito

4.1 Manuscrito 1 - Ocorrência de bactérias do grupo ESKAPE, perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos e relação com infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em um hospital de Pelotas, RS, Brasil: um estudo retrospectivo 2017-2019.

Ocorrência de bactérias do grupo ESKAPE, perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos e relação com infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em um hospital de Pelotas, RS, Brasil: um estudo retrospectivo 2017-2019.

Luiza de Souza Kern¹, Daiane Drawanz Hartwig^{1*}

¹Department of Microbiology and Parasitology, Biology Institute, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

*Correspondent author: Daiane Drawanz Hartwig, Biology Institute, Federal University of Pelotas, University Campus, mailbox 354, CEP 96010–900, Pelotas, RS, Brazil. Phone +55 53 3275 7616; Fax +55 53 3275 7551. Email: daianehartwig@gmail.com

RESUMO

Os patógenos do grupo ESKAPE são importantes por causarem a maior parte das infecções relacionadas a assistência em saúde (IRAS) e serem resistentes aos antimicrobianos utilizados na prática clínica. As bactérias que pertencem a esse grupo são: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.. No período de 2017 a 2019, foi realizado um estudo epidemiológico transversal de caráter retrospectivo em bancos de dados de um hospital da cidade de Pelotas, RS, Brasil, onde obteve-se a prevalência de culturas positivas para as bactérias do grupo ESKAPE, e, das culturas positivas, obteve-se dados sobre os sítios das amostras e perfil de resistência aos antimicrobianos. Informações como os principais micro-organismos isolados em IRAS foram coletadas através dos relatórios mensais emitidos pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Foram relatadas 1105 culturas positivas identificadas como bactérias do grupo ESKAPE entre os anos de 2017-2019. Das culturas positivas, a bactéria *K. pneumoniae* foi a mais prevalente (40,27%, n=445), maioria em amostras de uroculturas, e foi o micro-organismo mais isolado em IRAS do hospital, nos três anos do estudo. Outras bactérias do grupo ESKAPE foram fortemente relacionadas a IRAS. A resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* foi elevada e estável nos três anos do estudo, enquanto em *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. aumentou anualmente. A bactéria *E. faecium* apresentou altos níveis de resistência à vancomicina. Já em *S. aureus*, foi

observada queda na resistência à metilina, expressiva, em 2019. Com a presente pesquisa, foi possível conhecer a prevalência das culturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE no hospital em que foi realizado o estudo na região de Pelotas, RS, Brasil. Estes são micro-organismos preocupantes para a saúde pública, principalmente por sua correlação com IRAS e altos níveis de resistência aos antimicrobianos, tal como, de maneira geral, foi encontrado nos resultados.

Palavras-chave: resistência a antimicrobianos, CRE, VRE, MRSA.

INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos é uma ameaça urgente à saúde humana. Não somente o uso excessivo antimicrobianos nos cuidados de saúde e na produção de alimentos, mas também o uso inapropriado, como escolhas empíricas inadequadas, dosagens errôneas e baixa adesão às diretrizes de tratamento, contribuem com o aumento da resistência bacteriana (BARRA et al., 2020; MA et al., 2019). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as melhorias na saúde global das últimas décadas estão ameaçadas porque micro-organismos que causam infecções em humanos tornaram-se resistentes a uma ampla gama de antimicrobianos. Cada vez mais são utilizados medicamentos considerados de último recurso, com custo elevado e vários efeitos adversos. Alguns micro-organismos tornam-se resistentes até mesmo a estes antimicrobianos de último recurso (WHO, 2015). Globalmente, 700.000 mortes são estimadas a cada ano como consequência das infecções causadas por bactérias resistentes (KELLY, DAVIES, 2017).

Em ambiente hospitalar a grande preocupação é com as infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS). Esse termo surgiu para substituir a utilização do termo infecção hospitalar e tem maior abrangência. Além de incluir qualquer infecção adquirida durante a hospitalização, que não estava presente na admissão, incorpora também infecções adquiridas em decorrência da assistência em saúde extra hospitalar (CAVALCANTE et al., 2019; PADOVEZE et al., 2018). No contexto dessas infecções, a intervenção é, ao mesmo tempo, solução e problema. A própria assistência, visando recuperar a saúde, acaba tornando-se geradora de IRAS. Além disso, no ambiente hospitalar e de assistência à saúde ocorrem diversas situações que favorecem a seleção de micro-organismos resistentes e a sua disseminação (PADOVEZE et al., 2018).

Apesar de muitas bactérias permanecerem suscetíveis aos agentes antimicrobianos, nos hospitais, tanto de países desenvolvidos, quanto de países em desenvolvimento, há um grupo de bactérias que, em 2008, a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) destacou pela alta capacidade de desenvolver resistência e “escapar” da ação dos antimicrobianos. Esse grupo foi denominado “ESKAPE”, sigla referente às iniciais das bactérias: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. (PENDLETON et al., 2013). Os patógenos do grupo ESKAPE são extremamente importantes, não só por causarem a maior parte das IRAS, mas por estarem cada vez mais presentes nos hospitais e serem resistentes aos antimicrobianos utilizados na prática clínica. Além disso, representam paradigmas de patogênese, transmissão e resistência. Ao conhecer melhor e poder combater de forma ainda mais eficaz esses micro-organismos, os hospitais estarão cada vez mais seguros ao paciente (SANCHEZ-LOPEZ, CANTON, 2019; RICE, 2008).

A resistência das diversas espécies bacterianas aos antimicrobianos pode ser variável entre os países e regiões, portanto, é necessário que as ações de enfrentamento dessa situação e a definição de micro-organismos prioritários a serem monitorados sejam planejadas com base nas informações e dados epidemiológicos mundiais, mas também de acordo com o perfil epidemiológico e a realidade local. Faltam informações importantes que precisam ser preenchidas, incluindo a incidência, prevalência, variação entre patógenos e padrões geográficos relacionados à resistência antimicrobiana, a fim de melhorar e monitorar a eficácia das intervenções (WHO, 2015). Sabe-se que o grupo ESKAPE é responsável pelas infecções com os piores prognósticos dentro e fora dos hospitais. Entretanto, até onde sabemos, não existem estudos sobre este grupo de bactérias em hospitais da cidade de Pelotas-RS, sendo este portanto, o foco do presente trabalho.

METODOLOGIA

Local de estudo e aspectos éticos

Foi realizado um estudo epidemiológico transversal de caráter retrospectivo em bancos de dados institucionais do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel). O HE-UFPel é um hospital de ensino com 175 leitos e que também presta cuidados em saúde com enfermagem de infectologia a pessoas convivendo com HIV/AIDS, hospital dia e serviço ambulatorial especializado. Este hospital está

localizado na cidade de Pelotas, uma cidade do extremo sul do Brasil, com uma população de ~344.000 habitantes, sendo a quarta mais populosa cidade do estado do Rio Grande do Sul.

A população deste estudo foi constituída por todos os pacientes que tiveram culturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE, no período de 2017 a 2019, no referido hospital. Foram excluídos pacientes que não tiveram exame microbiológico solicitado, em que não houve crescimento bacteriano em culturas solicitadas ou com resultado positivo para outros micro-organismos. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas sob parecer nº 3.590.133, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012.

Identificação de bactérias do grupo ESKAPE

Através do banco de dados do software BD Epicenter™ do equipamento BD Phoenix™, utilizado para o diagnóstico microbiológico automatizado do laboratório de análises clínicas do hospital, foram obtidos os dados de prevalência de culturas positivas para as bactérias do grupo ESKAPE: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp., do período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Além disso, foram obtidos dados como sítios das amostras e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

Infecções relacionadas a assistência em saúde (IRAS)

Dados como taxas de infecções relacionadas a assistência em saúde (IRAS) e os micro-organismos isolados destas infecções, foram coletados através de busca ativa nos relatórios mensais emitidos pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HE-UFPel.

RESULTADOS

Prevalência de bactérias ESKAPE

Nos anos de 2017 a 2019, no laboratório de análises clínicas do hospital, 1105 culturas foram identificadas como bactérias do grupo ESKAPE, 413 no ano de 2017, 328 no ano de 2018 e 364 no ano de 2019. Dessas culturas, 445 foram positivas para *K. pneumoniae* (40,27%), 178 para *S. aureus* (16,11%), 162 para *P. aeruginosa*

(14,66%), 137 para *Enterobacter* spp. (12,40%), 136 para *A. baumannii* (12,30%) e 47 para *E. faecium* (4,25%). Estes resultados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1: Culturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE no HE-UFPel, no período 2017-2019.

	2017	2018	2019	Total
<i>Enterococcus faecium</i>	9	12	26	47
	2,18%	3,65%	7,14%	4,25%
<i>Staphylococcus aureus</i>	55	52	71	178
	13,32%	15,85%	19,50%	16,11%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	172	122	151	445
	41,65%	37,19%	41,48%	40,27%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	48	56	32	136
	11,62%	17,07%	8,79%	12,30%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74	45	43	162
	17,92%	13,72%	11,81%	14,66%
<i>Enterobacter</i> spp.	55	41	41	137
	13,32%	12,50%	11,26%	12,40%
Total de bactérias do grupo ESKAPE	413	328	364	1105

Bactérias ESKAPE por sítio de amostra

Na Figura 1 é possível observar as culturas positivas por sítio de infecção do presente estudo. As uroculturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE, ou seja, colonizando ou infectando o trato urinário, somaram um total de 497 (44,97% do total das amostras). A bactéria mais prevalente neste sítio foi *K. pneumoniae* (55,93%, n=276), seguida de *Enterobacter* spp. (15,49%, n=77), *P. aeruginosa* (14,08%, n=70) e *E. faecium* (5,63%, n=28). Do total de culturas positivas avaliadas no presente estudo, 62,02% de *K. pneumoniae*, 60,87% de *E. faecium* e 56,20% de *Enterobacter* spp. foram obtidas de uroculturas.

Como possíveis causadores de pneumonia, ou seja, isolados obtidos de amostras oriundas do trato respiratório, temos 355 (32,13%), sendo a espécie mais prevalente *K. pneumoniae* (29,29%, n=104), seguida de *A. baumannii* (25,91%, n=92), *P. aeruginosa* (18,03%, n=64) e *S. aureus* (16,06%, n=57). De todas as culturas positivas para *A. baumannii*, 73,01% eram provenientes do trato respiratório.

Para amostras de sangue, 131 (11,85%) foram positivas, sendo *S. aureus* a bactéria mais prevalente (41,22%, n=54). Culturas de outros sítios, como secreções de pele, lesões, abscessos e líquidos cavitários somaram 111 (10,04%) e *S. aureus* também foi a bactéria mais prevalente (3,71%, n=41).

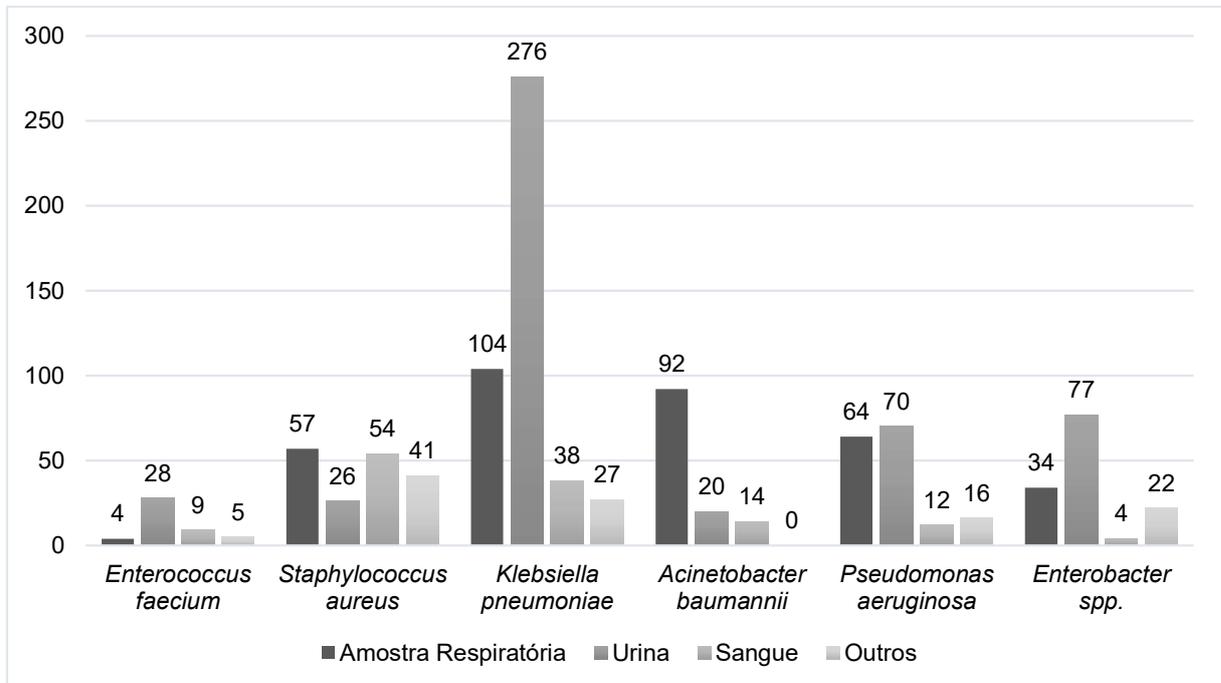


Figura 1: Sítios das culturas positivas por bactéria do grupo ESKAPE no HE-UFPeL, no período 2017-2019.

Infecções relacionadas a assistência em saúde (IRAS)

As taxas de infecções relacionadas a assistência em saúde (IRAS) do hospital em que foi realizado o estudo, calculadas pela sua Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) foram de 9,54%, 7,24% e 8,27% nos anos de 2017, 2018 e 2019, respectivamente. A bactéria que mais teve associação com IRAS foi *K. pneumoniae*, pelos três anos consecutivos (2017: 20%, 2018: 18% e 2019: 23%). Outras bactérias do grupo ESKAPE também foram fortemente relacionadas com IRAS, como *S. aureus* (2017: 10%, 2018: 9% e 2019: 7%), *P. aeruginosa* (2017: 10%, 2018: 9% e 2019: 8%), *Enterobacter spp* (2017: 10%, 2018: 6% e 2019: 4%) e *Enterococcus spp* (2017: 4%, 2018: 4% e 2019: 7%). Estes resultados podem ser observados na Figura 2.

Um ponto importante a ser destacado, é que ao relatar IRAS ocasionadas por bactérias do gênero *Enterococcus*, na maioria das vezes o relatório emitido mensalmente pelo CCIH não identifica a espécie. Especialmente nesse gênero, a

diferenciação da espécie é muito importante em virtude principalmente do fenótipo de resistência divergente que as duas principais espécies relacionadas às amostras clínicas (*E. faecium* e *E. faecalis*) apresentam (PANESSO et al., 2010). Além disso, a espécie *E. faecium* integra ao grupo de micro-organismos ESKAPE e a *E. faecalis* não. Em virtude disso, não serão discutidos os dados de IRAS causados por esse gênero.

Outras bactérias frequentemente associadas com IRAS foram: *Staphylococcus* coagulase negativo (2017: 10%, 2018: 9% e 2019: 15%) e *Escherichia coli* (2017: 9%, 2018: 11% e 2019: 12%). Em menor proporção, bactérias Gram negativas, como as do gênero *Proteus* (2017: 3% e 2018: 2%), *Serratia* (2017: 3%, 2018: 4% e 2019: 2%), *Citrobacter* (2018 e 2019: 2%), *Morganella* (2019: 1%) e *Stenotrophomonas maltophilia* (2018: 3% e 2019: 4%), e algumas Gram positivas do gênero *Streptococcus* (2017: 3%).

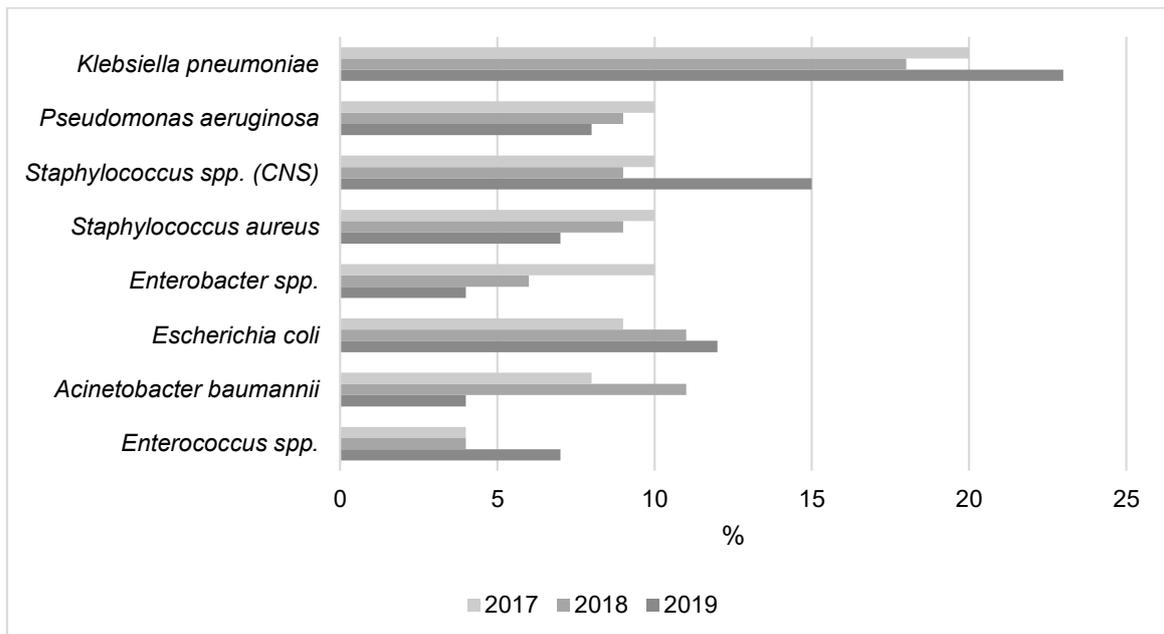


Figura 2: Porcentagem (%) das principais bactérias associadas a IRAS no HE-UFPel, no período 2017-2019.

Na Tabela 2 é possível observar que apesar de *K. pneumoniae* ser a bactéria mais associada as IRAS, e a bactéria mais prevalente relatada no grupo ESKAPE, o número de IRAS causada por ela é cerca de um terço do número total de culturas positivas (33,25%). Já no caso de *A. baumannii*, da totalidade de culturas positivas de

2017 a 2019, 42,6% atendem aos critérios e são classificadas como IRAS. No ano de 2018, chegaram a 50%.

Durante o período de estudo, 41,35% das culturas positivas de *P. aeruginosa* e 35,39% de *S. aureus* foram classificadas como IRAS. É possível visualizar melhor a relação de IRAS por culturas positivas do grupo ESKAPE na Figura 3.

Tabela 2: IRAS notificadas por bactérias do grupo ESKAPE no HE-UFPel e relação (%) com o total de culturas positivas da bactéria, no período 2017-2019.

	2017	2018	2019	Total
<i>Enterococcus faecium</i> *	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	25 (45,45%)	22 (44,0%)	16 (22,53%)	63 (35,39%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49 (28,48%)	45 (36,88%)	53 (35,09%)	148 (33,25%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	20 (41,66%)	28 (50,0%)	10 (31,25%)	58 (42,64%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (35,13%)	23 (51,11%)	19 (44,18%)	67 (41,35%)
<i>Enterobacter spp.</i>	24 (43,63%)	15 (36,58%)	9 (21,95%)	38 (27,73%)

*O gênero *Enterococcus* não teve a espécie identificada nos relatórios de IRAS.

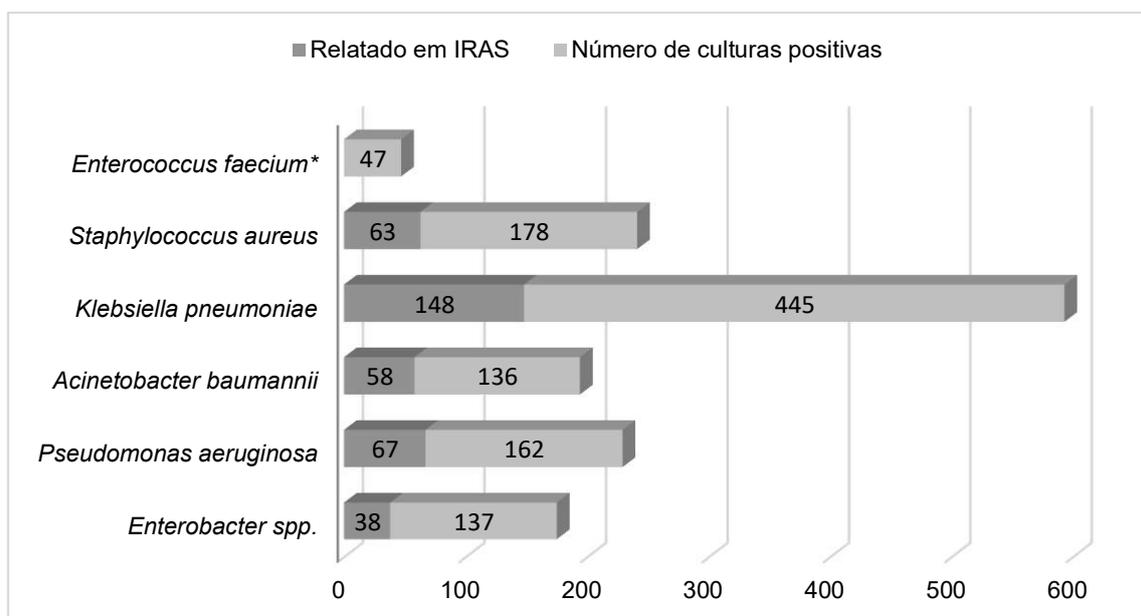


Figura 3: Total de culturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE e relação com IRAS no HE-UFPel, durante o período 2017-2019.

*O gênero *Enterococcus* não teve a espécie identificada nos relatórios de IRAS.

Perfil de resistência aos antimicrobianos

A resistência aos antimicrobianos foi definida de acordo com as principais classes por espécie, e a classificação se deu de acordo com proposto por Magiorakos (MAGIORAKOS et al., 2012).

Como já explicitado, a pesquisa realizada teve como enfoque a espécie *Enterococcus faecium*, que integra o grupo ESKAPE. Entretanto, para deixar claro a diferença do fenótipo de resistência entre as principais espécies (*E. faecium* e *E. faecalis*), dados sobre o perfil de resistência aos antimicrobianos da espécie *E. faecalis* foram incluídos no estudo e estão elucidados na Figura 4. Enquanto nos três anos, *E. faecium* teve a totalidade de suas linhagens resistentes à ampicilina, *E. faecalis* teve um aumento nessa resistência com o passar dos anos (2017: 7,54%; 2018: 15,21% e 2019: 26,66%), entretanto, a divergência entre as espécies continuou. O mesmo acontece com a resistência aos glicopeptídeos, enquanto *E. faecium* teve 100% de resistência à vancomicina em 2017, 75% em 2018 e 77,77% em 2019, *E. faecalis* teve 5,66%, 2,17% e 6,66%, nos respectivos anos citados.

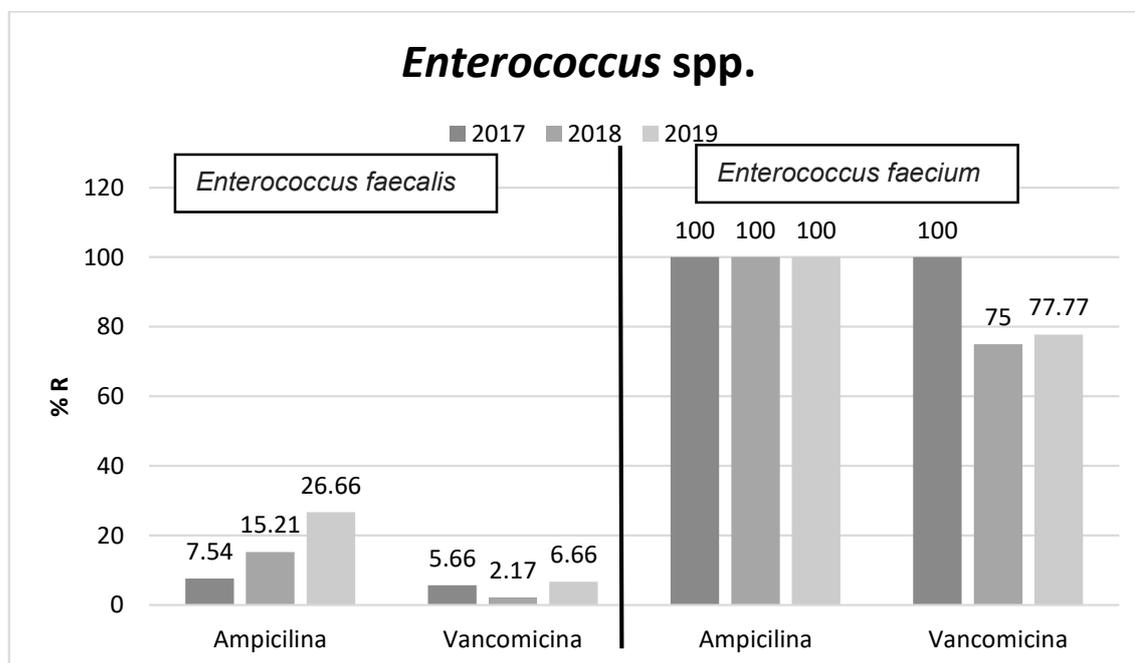


Figura 4: Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de *Enterococcus* spp. do HE-UFPel, no período 2017-2019.

Para *S. aureus*, na Figura 5, observamos uma diminuição da resistência à meticilina, especialmente em 2019 (2017: 45,45%, 2018: 40,0% e 2019: 12,67%) e à

vancomicina, 7,04% em 2017, com aumento em 2018 (8%), e queda para 1,81% em 2019.

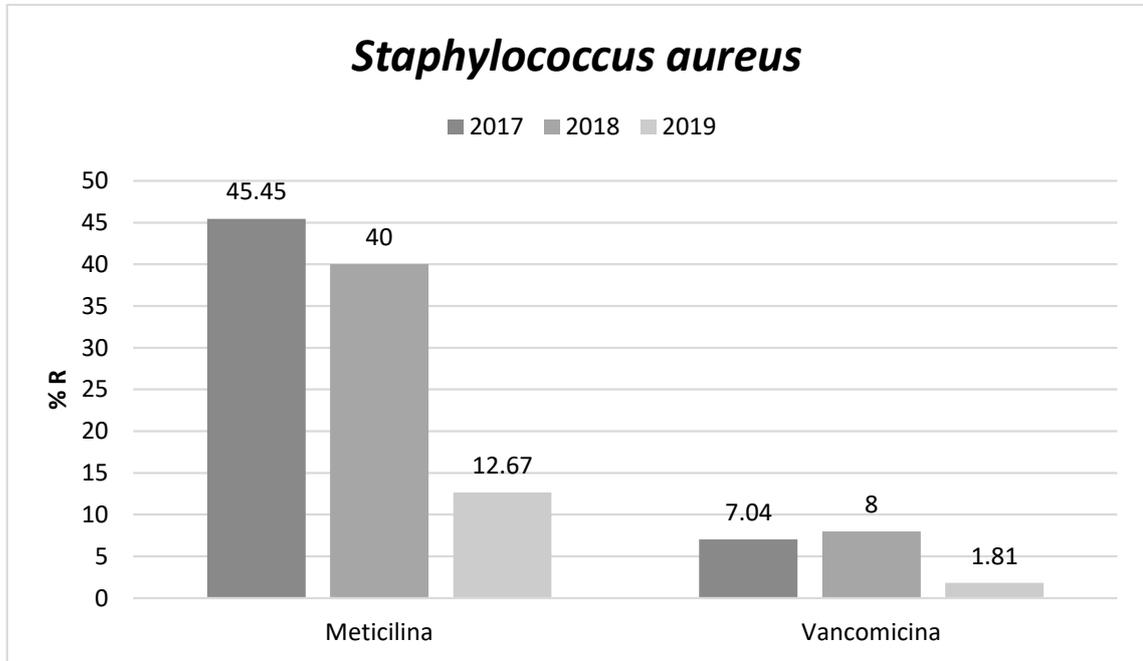


Figura 5: Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de *Staphylococcus aureus* do HE-UFPel, no período 2017-2019.

Ao analisarmos a resistência encontrada em *K. pneumoniae*, na Figura 6, é possível perceber que ela se manteve estável ao longo dos três anos do estudo, principalmente à classe das cefalosporinas de 3^a e 4^a geração (2017: 70,93%; 2018: 72,13% e 2019: 70,19%) e com pequena queda no ano de 2019 nas taxas de resistência às classes dos aminoglicosídeos (2017: 48,83%; 2018: 50,0% e 2019: 38,41%) e fluorquinolonas (2017: 70,93%; 2018: 72,13% e 2019: 64,90%). Um dado alarmante é a resistência crescente aos carbapenêmicos tanto em *K. pneumoniae* (2017: 16,86%; 2018: 21,31% e 2019: 32,45%), quanto em *Enterobacter* spp. (2017: 7,4%; 2018: 12,5% e 2019: 24,39%), como observado na Figura 7. As enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, fazem parte da lista de prioridade crítica para pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos da OMS, em *Guideline* publicado em 2017 (WHO,2017).

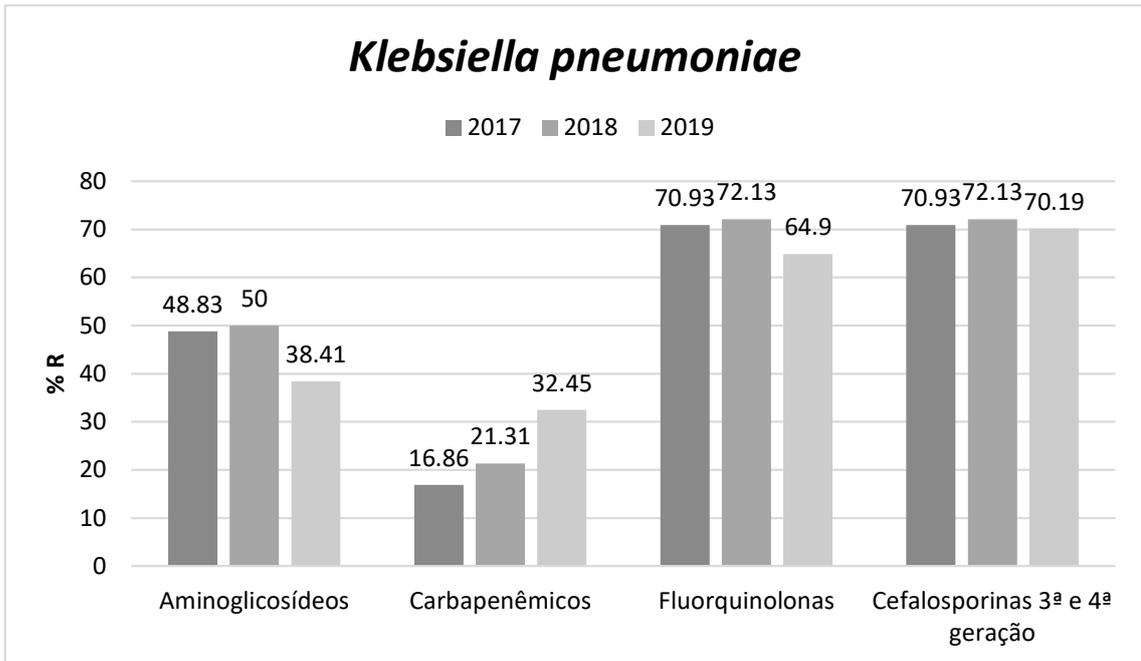


Figura 6: Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de *Klebsiella pneumoniae* do HE-UFPel, no período 2017-2019.

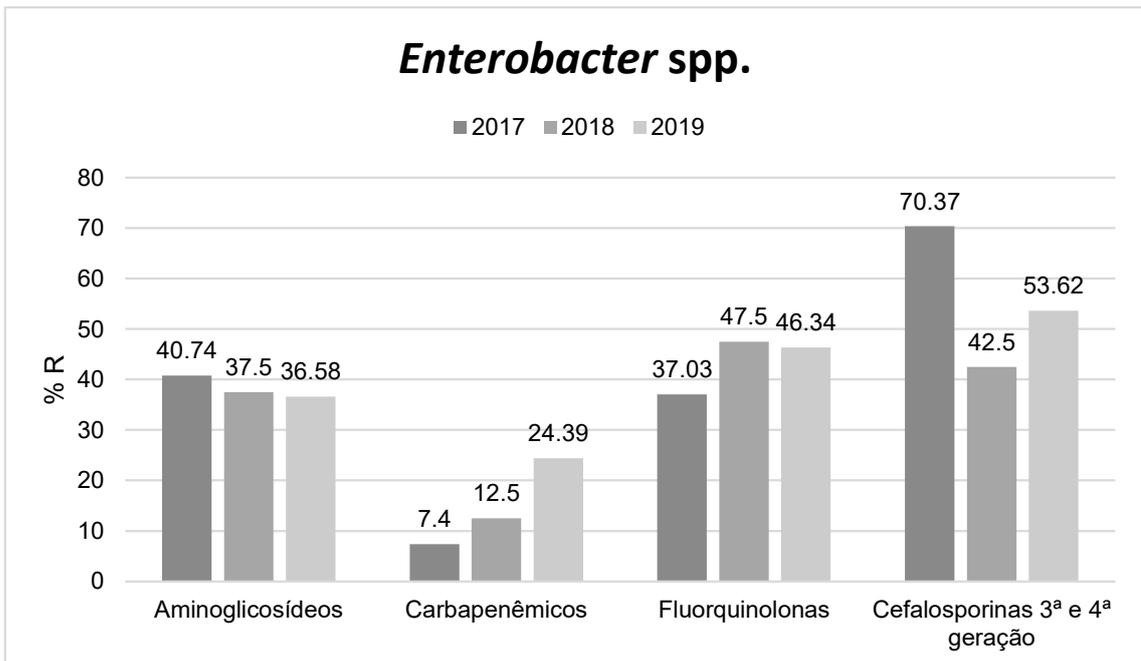


Figura 7: Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de *Enterobacter spp.* do HE-UFPel, no período 2017-2019.

Para as espécies bacterianas não fermentadoras de glicose resistentes aos carbapenêmicos, que também fazem parte da lista de prioridade crítica da OMS, foram encontrados altos níveis de resistência, principalmente em *A. baumannii*: 75,0% em 2017; 83,92% em 2018 e 75,0% em 2019 (Figura 8). Já para *P. aeruginosa* observou-

se resistência de 41,89% em 2017, 51,11% em 2018 e 51,16% em 2019 (Figura 9), mas, ao contrário de *A. baumannii* que manteve os índices de resistência, com ligeiro aumento em 2018, *P. aeruginosa* segue a tendência crescente de resistência, tal como ocorreu com as enterobactérias.

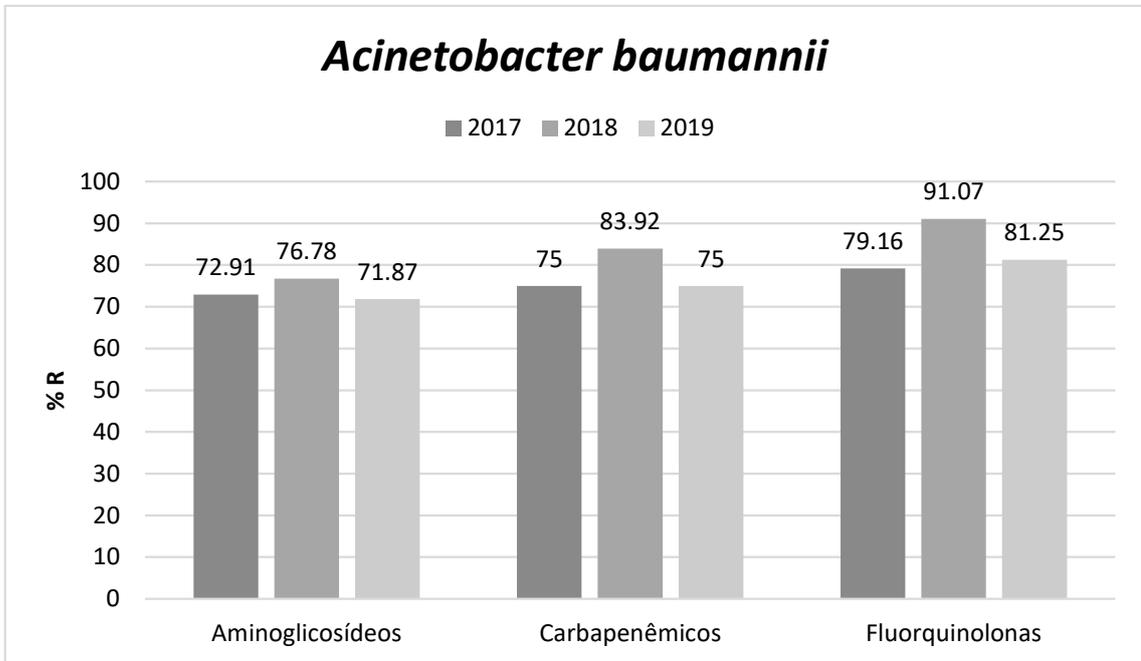


Figura 8: Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de *Acinetobacter baumannii* do HE-UFPel, no período 2017-2019.

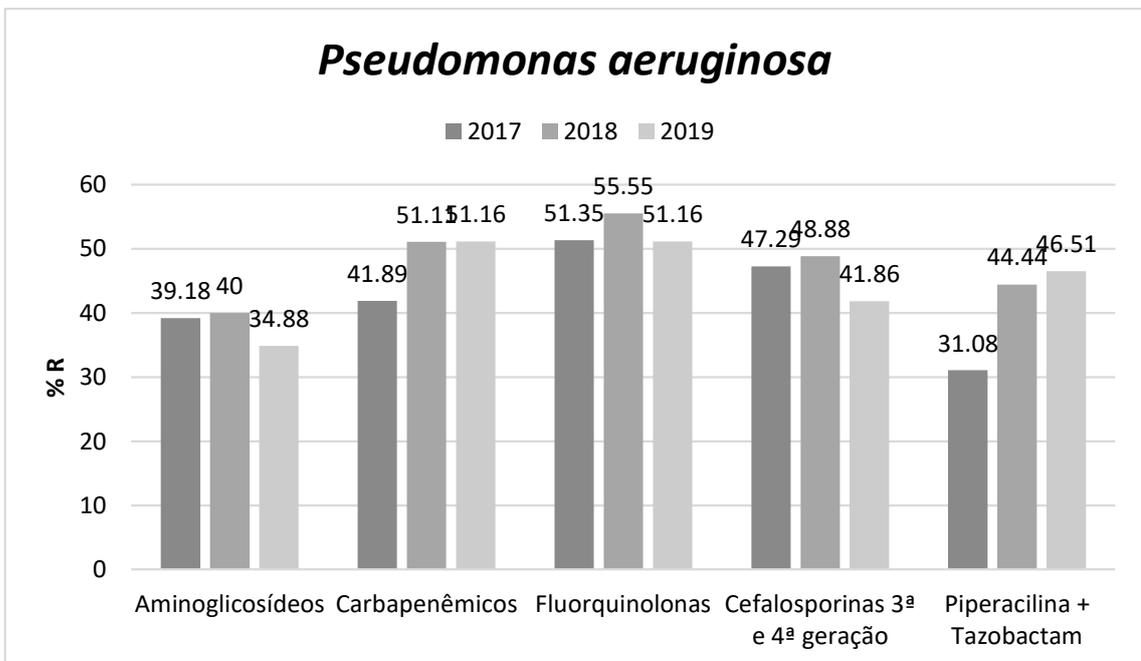


Figura 9: Porcentagem de resistência (%) aos antimicrobianos em culturas positivas de *Pseudomonas aeruginosa* do HE-UFPel, no período 2017-2019.

DISCUSSÃO

Com a presente pesquisa, foi possível conhecer, no hospital em que foi realizada, a prevalência das culturas positivas para bactérias do grupo ESKAPE, micro-organismos tão preocupantes para a saúde pública, principalmente por sua correlação com IRAS e altos níveis de resistência aos antimicrobianos, tal como foi encontrado nos resultados. Além do mais, pesquisas sobre prevalência desses patógenos na região são escassos.

Ao longo dos três anos do estudo, entre as 1105 culturas positivas do grupo ESKAPE, *K. pneumoniae* foi a bactéria mais prevalente (40,27%), seguida de *S. aureus* (16,11%), *P. aeruginosa* (14,66%), *Enterobacter* spp. (12,40%), *A. baumannii* (12,30%) e *E. faecium* (4,25%). O mesmo foi encontrado em uma pesquisa semelhante realizado por Silva, em um hospital de Brasília-DF, que ao analisar as 577 culturas positivas de micro-organismos do grupo ESKAPE em um período de 5 anos, encontrou *K. pneumoniae* como a bactéria mais prevalente (41%), seguida de *S. aureus* (22%), *P. aeruginosa* (14%), *Enterobacter* spp. (11%), *A. baumannii* (8%) e *E. faecium* (4%). Neste mesmo estudo, a maioria das bactérias foram encontradas em amostras de urina (46%), assim como observamos em nossa pesquisa (44,97%). Além disso, encontramos 32,13% de bactérias do grupo ESKAPE em amostras do trato respiratório, 11,85% em amostras de sangue e 10,04% em outras secreções, em divergência com estudo realizado no hospital brasiliense, em que o restante das amostras eram principalmente 19% de swab retal, 11% de swab nasal e 8% de sangue, não especificando quantas amostras foram obtidas de trato respiratório (SILVA et al., 2017). Tal divergência pode ser explicada pelo perfil do hospital da capital do Brasil, um hospital primário e que não possui unidade de terapia intensiva.

A pneumonia é uma doença infecciosa grave, associada às vias aéreas inferiores, ocasionada por aspiração ou inalação de bactérias, fungos, vírus ou parasitas. Ao chegar ao parênquima pulmonar, os micro-organismos envolvidos colonizam e invadem a região. Em indivíduos imunocomprometidos, até mesmo bactérias de baixa virulência podem estar relacionadas. Estima-se que 450 milhões de casos de pneumonia ocorram por ano em todo o mundo e que o Brasil está entre os países com maior incidência. Pacientes que fazem uso de ventilação mecânica têm até 21 vezes mais chances de desenvolver a doença (ASSUNÇÃO, PEREIRA, ABREU, 2018). Entretanto, não somente os pacientes críticos desenvolvem pneumonia. Em um estudo na cidade de Montenegro, RS, Brasil, dos 329 pacientes

diagnosticados com pneumonia em um hospital de média complexidade, em um período de um ano, 7% foram diagnosticados com pneumonia nosocomial e 93% com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) (BAHLIS, DIOGO, 2018).

Em nosso estudo, dentre as bactérias do grupo ESKAPE, a espécie mais prevalente em amostras do trato respiratório foi *K. pneumoniae* (29,29%), seguida de *A. baumannii* (25,91%), *P. aeruginosa* (18,03%) e *S. aureus* (16,06%). Em um estudo realizado em um hospital privado da região Noroeste do estado do RS, de 60 culturas positivas do trato respiratório analisadas durante o ano de 2017, 86,66% eram de bactérias Gram negativas, sendo *Pseudomonas* spp. (25%) e *K. pneumoniae* (16,6%) as mais prevalentes. Entre as Gram positivas, *S. aureus* foi a espécie que teve mais prevalência, 8,33% (PARADYNSKI et al., 2018).

De todas as culturas positivas para *A. baumannii* no HE-UFPel, 73,01% eram provenientes do trato respiratório. Considerado um patógeno oportunista, com baixa colonização em pacientes da comunidade, sugerem que *A. baumannii* tem baixa virulência e o estabelecimento de infecções dependa muito das condições do hospedeiro em questão. Associado a IRAS como pneumonia, bacteremia, infecções do trato urinário e meningite secundária, sua maior prevalência é como agente de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em unidades de terapia intensiva (UTI) (MARTINS, BARTH, 2013). O que é corroborado por nosso estudo, com o achado de que *A. baumannii* é a bactéria do grupo ESKAPE que mais teve relação com IRAS: média de 42,6% ao longo dos três anos, chegando a 50% em 2018.

Entre as IRAS, a infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções mais prevalentes. Aproximadamente 80% das ITUs na assistência em saúde estão associadas ao uso do cateter vesical e o risco de desenvolver ITU aumenta a cada dia de uso, cerca de 5% por dia. *E. coli* é a bactéria mais associada à ITUs não complicadas adquiridas na comunidade (SUP LEE, LEE, CHOE, 2018). Contudo, quando a ITU está inserida em contexto de IRAS e uso de dispositivos invasivos, o perfil parece divergir. Em um estudo realizado durante um ano em pacientes de UTI de um hospital de alta complexidade no estado de Minas Gerais, *K. pneumoniae* foi a bactéria mais isolada em uroculturas de pacientes em uso de cateter vesical (40%), seguida de *E. coli* (16%), *P. aeruginosa* (12%), *A. baumannii* (8%) e *Enterococcus* spp. (4%) (MOTTA, OLIVEIRA, 2019). Em nosso estudo, 497 das 1105 amostras ESKAPE eram provenientes de uroculturas e a bactéria mais prevalente foi *K.*

pneumoniae (55,93%). Além disso, das 445 culturas positivas para *K. pneumoniae* de 2017 a 2019, 276 (62,02%) foram obtidas de amostras urinárias.

Para uma infecção ser considerada IRAS, ela deve obedecer a uma série de critérios como sintomas clínicos, por exemplo, febre e oligúria, e, também o tempo de positividade da cultura após intervenção hospitalar. Os critérios variam para cada sítio de IRAS, para uma infecção primária de corrente sanguínea (IPCS), por exemplo, o patógeno deve ter sido encontrado somente na hemocultura e não em outro sítio (ANVISA, 2013). Além disso, mesmo com todos os pré-requisitos atendidos, muitas vezes não é possível descobrir o micro-organismo causador da IRAS em questão. Isso porque a cultura pode não ter sido solicitada, ou solicitada em um momento inoportuno, ou muitas vezes, a utilização de antibioticoterapia para outras infecções que estão sendo tratadas, ou como profilaxia, podem inibir o crescimento bacteriano *in vitro*, gerando resultados de exames microbiológicos falso negativos (CARDOZO, KUSSEN, COGO, 2014). Ao analisarmos a relação, *A. baumannii* foi a bactéria ESKAPE que teve sua cultura positiva mais associada à IRAS (58/136), ao analisarmos os números absolutos, *K. pneumoniae* foi a bactéria ESKAPE que mais causou IRAS (148/445), sendo o micro-organismo isolado responsável por 23% das IRAS do hospital no ano de 2019.

Outras bactérias frequentemente associadas com IRAS foram *Staphylococcus coagulase negativo*, chegando a 15% em 2019 e *Escherichia coli*, com 12% em 2019. *Staphylococcus coagulase negativo* é comum na microbiota da pele e está fortemente associado a infecções da corrente sanguínea, podendo ser ocasionadas pelo uso de cateter venoso central. É um dos principais causadores de IRAS em neonatologia e a maior dificuldade é a distinção entre colonização e infecção, em virtude de a bactéria ser encontrada de forma habitual na pele de recém-nascidos (SILVA et al., 2013). Já as infecções mais comuns causadas por *E. coli* são do trato urinário, tanto adquiridas na comunidade, como no ambiente hospitalar. Em virtude disso, *E. coli* é uma das bactérias mais frequentes isoladas em culturas de qualquer laboratório de microbiologia. Alguns autores relatam que cerca de 80% de infecções do trato urinário não complicadas são ocasionadas por *E. coli* (SUP LEE, LEE, CHOE, 2018). No hospital onde realizamos o presente estudo, esta foi a bactéria mais prevalente do ano de 2019 (n=402), seguida de *K. pneumoniae* (n=151). O laboratório de análises clínicas do HE-UFPel realiza exames em pacientes internados no próprio hospital, e, também em pacientes oriundos de serviços ambulatoriais especializados, incluindo o

de obstetrícia, por exemplo. Acredita-se que o número elevado de culturas positivas pra *E. coli* possa ser influenciado em razão disso.

Alguns autores optaram por estudar *E. coli* juntamente com o grupo ESKAPE, utilizando o acrônimo E₂SKAPE (DE LA CRUZ-HERNANDEZ et al., 2019). Entretanto, tanto no presente trabalho, como também ocorreu em diversos outros estudos, optamos por não incluir esta espécie no grupo ESKAPE, justamente por ela causar infecções com prognósticos melhores que as demais e comumente não apresentar um espectro tão amplo de resistência, como as outras bactérias do grupo.

Além de serem bactérias fortemente associadas à IRAS, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp., quando resistentes aos carbapenêmicos, integram à lista de patógenos prioritários da OMS (WHO, 2017). A resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* se manteve em 75% em 2017 e 2019, com aumento a 83,92% em 2018, enquanto *P. aeruginosa* tem níveis de resistência de: 41,89% (2017), 51,11% (2018) e 51,16% (2019). A preocupação com esses dados é o aumento anual, tal como ocorreu nas enterobactérias estudadas. *K. pneumoniae*: 16,86% (2017), 21,31% (2018) e 32,45% (2019) e *Enterobacter* spp.: 7,4% (2017), 12,5% (2018) e 24,39% (2019). A resistência aos carbapenêmicos necessita de uma ação global, principalmente a crescente resistência entre as enterobactérias. Segundo Perez e Bonomo, todos os países devem ter um plano de ação encarregado de medir a prevalência de enterobactérias resistentes à carbapenêmicos (CRE) e outros fenótipos de resistência, promovendo o uso prudente de antimicrobianos (PEREZ, BONOMO, 2019).

Quanto à resistência aos antimicrobianos das bactérias Gram positivas do grupo ESKAPE, as linhagens de *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) mostram dados alarmantes. E ao analisar a divergência dos fenótipos de resistência apresentados pelas espécies *E. faecium* e *E. faecalis*, é notório o motivo da primeira integrar o grupo ESKAPE e a segunda não. *E. faecium* apresentou 100% de resistência à vancomicina no ano 2017, 75% em 2018 e 77,77% em 2019. Nas últimas décadas, *E. faecium* emergiu como um importante patógeno global associado a assistência em saúde por sua habilidade em colonizar e causar infecções em pacientes de alto risco. Essa emergência pode ser explicada pela severa resistência aos antimicrobianos, tanto intrínseca, quanto adquirida. Vancomicina era considerada uma opção para o tratamento, no entanto, dados da vigilância de infecções

hospitalares em todo o mundo revelaram uma porcentagem crescente de clones de *E. faecium* resistentes à vancomicina (VRE) (ALVES et al., 2017).

Linhagens de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) relatadas nos serviços de saúde e na comunidade são uma grande preocupação em todo o mundo. A vancomicina continua sendo o medicamento de escolha para o tratamento de infecções graves por MRSA. As linhagens de *S. aureus* exibindo resistência aumentada à vancomicina são conhecidas como *S. aureus* resistente intermediário à vancomicina (VISA). Os isolados de *S. aureus* com resistência completa à vancomicina são denominados *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) e foram relatados pela primeira vez nos Estados Unidos em 2002 (MCGUINNESS, MALACHOWA, DELEO, 2017). Porém, neste estudo foi observada, em 2019, queda tanto na resistência à meticilina (2017: 45,45%, 2018: 40,0% e 2019: 12,67%), quanto à vancomicina, 7,04% em 2017, com aumento em 2018 (8%), e queda para 1,81%.

É importante ressaltar que algumas bactérias podem carregar genes de resistência à um antimicrobiano, porém, podem não expressar o fenótipo de resistência por não estarem sendo expostas a esse antimicrobiano. Exemplificando, se um antimicrobiano deixa de ser utilizado ou tem o seu uso diminuído na prática clínica, a bactéria para de expressar os fatores de resistência a ele, porém, em um contato futuro com o antimicrobiano, o fenótipo de resistência volta a ser expresso. Em um estudo incluindo as duas cidades mais populosas do estado de Santa Catarina, as taxas de MRSA entre os isolados de amostras hospitalares estão na faixa de 2%, sendo bem mais baixas que as de outras regiões do Brasil, que relatam uma média de 29% de MRSA (SILVEIRA et al., 2015). O mesmo estudo compara essa taxa com a de um relatório publicado pela OMS, em que vários países europeus têm dados nacionais de vigilância com taxas muito baixas de MRSA, como Dinamarca (1,2%), Finlândia (2,8%), Islândia (2,8%), Holanda (1,4%), Noruega (0,3%) e Suécia (0,8%) (WHO, 2014). Esses países podem ter conseguido manter baixas taxas de MRSA por causa de políticas eficazes de busca e/ou controle excessivo de antimicrobianos, o que o autor não acredita que seja a causa da baixa prevalência em sua região (SILVEIRA et al., 2015).

Nas últimas décadas, dados de vigilância epidemiológica vêm demonstrando que as IRAS representam um grande problema nas instituições de saúde em todo o mundo, com cerca de 5 a 10% do total de admissões hospitalares complicadas por essas infecções (FERREIRA, 2018). As taxas de IRAS no hospital estudado foram

9,54% em 2017, 7,24% em 2018 e 8,27% em 2019. Os relatórios emitidos mensalmente pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) vão de encontro ao recomendado pela OMS, que diz que a atividade de vigilância epidemiológica das IRAS é uma ferramenta essencial na redução da sua incidência uma vez que é a primeira etapa na identificação dos problemas para o estabelecimento de prioridades (WHO, 2011).

Assim como em diversas outras localidades, as bactérias do grupo ESKAPE são uma realidade para a região de Pelotas, RS, Brasil, tendo relação com IRAS e, de maneira geral, a alta taxa de resistência aos antimicrobianos apresentada por esses patógenos no hospital do estudo segue a crescente tendência mundial, tendo cada vez menos opções terapêuticas disponíveis. Conhecer a prevalência desses patógenos é importante e estudos adicionais que elucidem melhor a dinâmica de colonização e transmissão por esses e outros micro-organismos multirresistentes, bem como novas opções de tratamento, devem ser prioritárias à comunidade científica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Laboratório de Análises Clínicas e à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (Pelotas, RS) pelos dados fornecidos e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro (Grant 001).

REFERÊNCIAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Crítérios de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde**. Brasília-DF, 2013.
- Alves GS, Pereira MF, Bride LL, Nunes APF, Schuenck RP. **Clonal dissemination of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ST412 in a Brazilian region**. Braz J Infect Dis. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.07.001>, 2017.
- Assunção RG, Pereira WA, Abreu AG. **Pneumonia bacteriana: aspectos epidemiológicos, fisiopatologia e avanços no diagnóstico**. Rev. Investig, Bioméd. São Luís, 10(1): 83-92, 2018.
- Bahlis LF, Diogo LP, KUCHENBECKER RS, Fuchs SC. **Perfil clínico, epidemiológico e etiológico de pacientes internados com pneumonia adquirida**

na comunidade em um hospital público do interior do Brasil. J Bras Pneumol. 2018;44(4):261-266, 2018.

Barra ALC, Dantas LOC, Morão LG, Gutierrez RF, Polikarpov I, Wrenger C and Nascimento AS. **Essential Metabolic Routes as a Way to ESKAPE From Antibiotic Resistance**. Front. Public Health 8:26. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00026, 2020.

Cardozo D, Kussen GMB, Cogo LL. **Research on antimicrobial residues activity in urine samples of hospitalized patients**. J Bras Patol Med Lab, v. 50, n. 6, p. 417-420, 2014.

Cavalcante EFO, Pereira IRBO, Leite MJVF, Santos AMD, Cavalcante CAA. **Implementação dos núcleos de segurança do paciente e as infecções relacionadas à assistência à saúde**. Rev Gaúcha Enferm. 2019;40(esp):e20180306. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20180306>, 2019.

De la Cruz-Hernandez I, Cornejo-Juarez P, Tellez-Miranda O, Barrera-Perez L, Sandoval-Hernandez S, Vilar-Compte D, Velazquez-Acosta C, Volkow P. **Microbiology and prevalence of E2SKAPE-resistant strains in catheter-related bloodstream infections in patients with cancer**. American Journal of Infection Control. <http://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.06.008>, 2019.

Ferreira SAL. **Fatores preditores para o desenvolvimento de pneumonia hospitalar não associada à ventilação mecânica: revisão sistemática e metanálise**. 101 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BRRS, 2018.

Kelly R, Davies SC. **Tackling antimicrobial resistance globally**. Med J Aust. 207:371–3. e1. DOI:10.5694/mja17.00865, 2017.

Ma YX, Wang CY, Li YY, Li J, Wan QQ, Chen JH, Tay FR, Niu LN. **Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens against Nosocomial Infections**. Adv. Sci. 1901872, 2019.

Magiorakos, AP, et al. **Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance**. Clinical Microbiology and Infection, v.18, p. 268-281, 2012.

Martins AF, Barth AL. **Acinetobacter multirresistente - um desafio para a saúde pública**. Scientia Medica 23:56–62, 2013.

McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo F. **Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus***. YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE 90, pp.269-281, 2017.

Mota EC, Oliveira AC. **Catheter-associated urinary tract infection: why do not we control this adverse event?**. Rev Esc Enferm USP. 2019;53:e03452. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018007503452>, 2019.

Padoveze MC, Juskevicius LF, Santos TR, Nichiata LI, Ciosak SI, Bertolozzi MR. **The concept of vulnerability applied to Healthcare-associated Infections**. Rev Bras Enferm [Internet]. 2019;72(1):299-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0584>, 2019.

Panesso D, Reyes J, Rincon S, Diaz L, Galloway-Peña J, Zurita J, Carrilo C, Merentes A, Guzman M, Adachi J A, Murray BE, Arias CA. **Molecular Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: a Prospective, Multicenter Study in South American Hospitals**. Journal of Clinical Microbiology, May 2010, p. 1562-1569, 2010.

Paradynski GA, Bittencourt PR, Kaim M, Fischer VB, Pedroso D, Casalini CEC. **Prevalência e perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados de infecções do trato respiratório em um hospital do interior do estado do Rio Grande do Sul**. 6º Congresso Internacional em Saúde, 2019.

Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. **Clinical relevance of the ESKAPE pathogens**. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(3), 297–308, 2013.

Perez F, Bonomo RA. **Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: global action required**. The Lancet Infectious Diseases. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30210-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30210-5), 2019.

Rice, LB. **Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE**. JID 2008:197, 2008.

Sanchez-Lopez J, Canton R. **Current status of ESKAPE microorganisms in Spain: Epidemiology and resistance phenotypes**. Rev Esp Quimioter 2019;32 (Supl. 2): 27-31, 2019.

Silva AR, Simões ML, Werneck LS, Teixeira CH. **Infecções relacionadas à assistência à saúde por *Staphylococcus coagulase negativa* em unidade de terapia intensiva neonatal**. Rev Bras Ter Intensiva. 2013;25(3):239-244, 2013.

Silva DM, Menezes EMN, Silva EV, Lamounier TAC. **Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of ESKAPE pathogens from the Federal District, Brazil.** J Bras Patol Med Lab, v. 53, n. 4, p. 240-245, 2017.

Silveira ACO, Cunha, GR, Caierão J, Cordova CM, Azevedo PA. **MRSA from Santa Catarina State, Southern Brazil: intriguing epidemiological differences compared to other Brazilian regions.** Braz J Infect Dis. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.04.009>, 2015.

Sup Lee D, Lee SJ, Choe HS. **Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance.** BioMed Research International. Volume 2018, Article ID 7656752, 14 pages. <http://doi.org/10.1155/2018/7656752>, 2018.

World Health Organization (WHO). **Antimicrobial resistance – global report on surveillance.** World Health Organization. 2015.

World Health Organization (WHO). **Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities.** Geneva, 2017.

World Health Organization (WHO). **Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infections Worldwide.** Geneva, 2011.

5 Conclusões

- Bactérias do grupo ESKAPE são uma realidade para o hospital de ensino em que foi realizado o estudo na cidade de Pelotas, RS, Brasil;
- Os patógenos ESKAPE tem intensa relação com IRAS, e as bactérias do grupo estão entre os principais micro-organismos causadores de IRAS do hospital no período 2017-2019;
- A bactéria mais prevalente nas culturas positivas do grupo ESKAPE foi *K. pneumoniae*, maioria em amostras de uroculturas. Foi também o micro-organismo mais isolado em IRAS do hospital, tendo 33,25% de suas culturas positivas relacionadas à IRAS;
- Apesar de ser a quinta bactéria mais prevalente no grupo ESKAPE (12,30% de prevalência), *A. baumannii* foi o micro-organismo ESKAPE que teve a cultura positiva mais associada à IRAS. De todas as culturas positivas para essa bactéria, 42,64% tinham associação com IRAS, chegando a 50% em 2018. Maioria das amostras foram isoladas de culturas provenientes do trato respiratório;
- A alta taxa de resistência aos antimicrobianos apresentada por esse grupo de patógenos no hospital do estudo, em geral, segue a crescente tendência mundial;
- Para as bactérias Gram negativas, a resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* foi elevada e estável nos três anos do estudo, enquanto *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. e *P. aeruginosa* apresentou resistência crescente no período de 2017-2019;
- Para as bactérias Gram positivas, em *E. faecium*, 100% em 2017, 75% em 2018 e 77,77% em 2019 eram resistentes à vancomicina (VRE) e, para *S. aureus*, houve queda de MRSA, bem como de resistência à vancomicina, no ano 2019;
- A média de taxa de IRAS (2017-2019) no hospital foi de 8,35% e corresponde às taxas globais de IRAS em hospitais.

Referências

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Crítérios de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde**. Brasília-DF, 2013.

Alos, JI. **Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global**. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692–699, 2014.

Bahlis LF, Diogo LP, Lemons D, Klaus D. **Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B at Tertiary Care Medical Center**. *J Bras Nefrol*. 37(4): 446-450, 2015.

Bengoechea JA, Pessoa JS. ***Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences**. *FEMS Microbiology Reviews*, fuy043, 43, 2019, 123–144. doi: 10.1093/femsre/fuy043, 2018.

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spelberg M, Spelberg B, Bartlett J. **Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America**. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48:1–12 DOI: 10.1086/595011, 2008.

BRASIL. **Lei nº 9431, de 06 de janeiro de 1997**. Poder Executivo, Brasília, DF. D.O.U. 07/01/1997, P. 265, 1997.

Cavalcante EFO, Pereira IRBO, Leite MJVF, Santos AMD, Cavalcante CAA. **Implementação dos núcleos de segurança do paciente e as infecções relacionadas à assistência à saúde**. *Rev Gaúcha Enferm*. 2019;40(esp):e20180306. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20180306>, 2019.

Chavda KD, Chen L, Fouts DE, Sutton G, Brinkac L, Jenkins SG, Bonomo RA, Adam MD, Kreiswirth BN. **Comprehensive Genome Analysis of Carbapenemase-Producing *Enterobacter* spp.: New Insights into Phylogeny, Population Structure, and Resistance Mechanisms**. *American Society for Microbiology Volume 7 Issue 6 e02093-16*, 2016.

Costa ALP, Silva Junior AC. **Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura**. Estação Científica (UNIFAP) ISSN 2179-1902 Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

Diekema DJ, Pfaller, MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones N, Beach M and the SENTRY Participants Group. **Survey of Infections Due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999**. Clinical Infectious Diseases 2001; 32(Suppl 2):S114–32, 2001.

Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. **An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii***. Nat Rev Microbiol. v. 5, p. 939–51, 2007.

Garcia-Solache M, Rice LB. **The *Enterococcus*: a Model of Adaptability to Its Environment**. American Society for Microbiology Volume 32 Issue 2 e00058-18, 2019.

Genteluci GL, Gomes DBC, Souza MJS, Carvalho KR, Villas-Boas MHS. **Emergence of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Rio de Janeiro**. J Bras Patol Med Lab. v. 52, n. 2, p. 91-95, 2016.

Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. ***Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health?**. International Journal of Antimicrobial Agents. 32:106-19, 2008.

Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfin-Otero MDR, Torres-Lopez FJ, Ancatar-Curiel MD. **Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it**. Gac Med Mex. 2020; 156:171-178, 2020.

Lakhundi S, Zhang K. **Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology**. American Society for Microbiology Volume 31 Issue 4 e00020-18, 2018.

Leung LM, Fondrie WE, Doi Y, Johnson JK, Strickland DK, Ernst RK, Goodlet DR. **Identification of the ESKAPE pathogens by mass spectrometric analysis of microbial membrane glycolipids.** Nature Scientific Reports. doi:10.1038/s41598-017-04793-4, 2017.

Ma YX, Wang CY, Li YY, Li J, Wan QQ, Chen JH, Tay FR, Niu LN. **Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens against Nosocomial Infections.** Adv. Sci. 1901872, 2019.

Martin RM, Bachman M. **Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004, 2018.

Ministério da Saúde (BR). **Portaria nº 2.616/MS/GM, de 12 de maio de 1998.** D.O.U. 13/05/98, 1998.

Moradali MF, Ghods S, Rehm BHA. ***Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. doi: 10.3389/fcimb.2017.00039, 2017.

Moubareck, CA, Halat DH. **Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen.** Antibiotics 2020, 9, 119; doi:10.3390/antibiotics9030119, 2020.

Munita JM, Arias CA. **Mechanisms of Antibiotic Resistance.** Microbiol Spectr. 2016 April; 4(2):doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015, 2015.

Padoveze MC, Fortaleza CMG. **Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil.** Rev Saúde Pública 2014;48(6):995-1001, 2014.

Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. **Clinical relevance of the ESKAPE pathogens.** Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(3), 297–308, 2013.

Santajit S, Indrawattana N. **Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens**. BioMed Research International Volume 2016, Article ID 2475067, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2475067>, 2016.

Venter H, Henningsen ML, Begg SL. **Antimicrobial resistance in healthcare, agriculture and the environment: the biochemistry behind the headlines**. Essays in Biochemistry (2017) 61 1–10 <https://doi.org/10.1042/EBC20160053>, 2017.

World Health Organization (WHO). **Antimicrobial resistance - global report on surveillance**. World Health Organization. 2015.

World Health Organization (WHO). **Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities**. Geneva, 2017.

World Health Organization (WHO). **Health care without avoidable infections: The critical role of infection prevention and control**. World Health Organization. 2016.

Anexos

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UFPEL - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PELOTAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Acinetobacter baumannii em amostras clínicas hospitalares: perfil de resistência aos carbapenêmicos e polimixinas, padrão molecular e avaliação do polimorfismo genético

Pesquisador: Luiza de Souza Kern

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19811019.4.0000.5317

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pelotas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.590.133

Apresentação do Projeto:

O gênero *Acinetobacter* compreende cocobacilos Gram negativos, aeróbios, não-fermentadores de glicose, imóveis, catalase positivos, oxidase negativos, não fastidiosos (BERGONE-BEREZIN & TOWNER, 1996). A espécie *Acinetobacter baumannii* é conhecida como a mais importante do gênero e faz parte do complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (ACB). O complexo ACB inclui as espécies: *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. pittii* e *A. nosocomialis* (LA SCOLA, et al, 2006; KUO et al, 2007).

A. baumannii tem temperatura ótima de crescimento a 37°C, em meios de cultura sólidos, comumente utilizados em laboratórios de microbiologia clínica. Os métodos bioquímicos e fenotípicos convencionais utilizados na rotina do laboratório de análises clínicas não permitem distinguir com precisão as espécies do complexo ACB, dificultando a identificação correta, que é importante para uma melhor compreensão do papel das espécies nos surtos de infecções nosocomiais (KUO et al, 2007; LA SCOLA et al, 2006). A identificação da espécie *A. baumannii* se dá através de técnicas moleculares pela detecção da presença do gene blaOXA-51, um gene espécie-específico presente no cromossomo de *A. baumannii* (TURTON et al, 2006; FEIZABADI et al, 2008).

Considerado um patógeno oportunista, *A. baumannii* está frequentemente associado a infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS) como pneumonia, bacteremia, infecções do trato urinário

Endereço: Av Duque de Caxias 250

Bairro: Fragata

CEP: 96.030-001

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3284-4960

Fax: (53)3221-3554

E-mail: cep.famed@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.590.133

e meningite secundária (GIAMARELLOU et al, 2008), principalmente em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) (BERGONE-BEREZIN & TOWNER, 1996). Na maioria das infecções, a terapia é difícil em virtude da expressão do fenótipo de resistência às diversas classes de antimicrobianos, inclusive aos carbapenêmicos (PELEG et al, 2008).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Determinar o perfil de resistência aos carbapenêmicos e às polimixinas dos isolados de *Acinetobacter baumannii* provenientes de amostras clínicas hospitalares, avaliar a diversidade genética, estimando a relação clonal entre as cepas, e a prevalência de colonização/infecção por *A. baumannii* em um hospital universitário.

Objetivos específicos

- Estabelecer um banco de isolados de *Acinetobacter* spp. obtidos de amostras clínicas oriundas do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel).
- Identificar isolados pertencentes ao complexo ACB por métodos bioquímicos e confirmar por técnica molecular (detecção do gene blaOXA-51 por PCR) os isolados pertencentes a espécie *A. baumannii*;
- Caracterizar estes isolados quanto ao perfil de resistência aos carbapenêmicos e às polimixinas;
- Determinar o polimorfismo genético das amostras analisadas por eletroforese em gel de campo pulsado (Pulsed-field Gel Electrophoresis - PFGE) montar e analisar os dendogramas para avaliar a prevalência e distribuição dos grupos clonais.
- Através de bancos de dados institucionais, determinar a prevalência de colonização/ infecção por *A. baumannii* por um período de quatro anos, incluindo o período da coleta de amostras, para determinar a prevalência da colonização/infecção por essa bactéria, comparando com outras instituições.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O estudo não oferece riscos à saúde dos pacientes e não alterará a rotina do laboratório de análises clínicas, visto que o material solicitado é um repique de culturas bacterianas que já foram solicitadas pela instituição, identificadas pelo laboratório e que seriam posteriormente desprezadas. Não haverá coleta direta de material biológico do paciente.

O estudo oferece riscos aos pesquisadores, por tratar de bactérias multirresistentes, risco esse

Endereço: Av Duque de Caxias 250
Bairro: Fragata CEP: 96.030-001
UF: RS Município: PELOTAS
Telefone: (53)3284-4960 Fax: (53)3221-3554 E-mail: oep.famed@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.590.133

atenuado pelos pesquisadores terem ciência do material que se trata e se comprometerem em utilizar os equipamentos de proteção individual (EPis) e coletivos (EPCs) adequados.

A pesquisará será realizada no Laboratório de Biologia Molecular de Microrganismos (LBMM) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). O laboratório conta com cabine de biossegurança e as amostras serão manipuladas exclusivamente neste equipamento. O material descartado será todo autoclavado a 121°C por 15 minutos em 1 atm de pressão. Todos os membros da equipe do laboratório têm treinamento em biossegurança.

Quanto ao risco de quebra de sigilo e confidencialidade dos dados, visto que não objetivamos informações que identifiquem os pacientes e que todos serão mantidos anônimos, será assegurada a manutenção do sigilo, confidencialidade dos dados e privacidade do hospital.

Benefícios:

Estima-se estabelecer um banco de isolados clínicos de *A. baumannii* obtidos de amostras hospitalares, caracterizados bioquimicamente e molecularmente e que serão caracterizados quanto ao seu perfil de sensibilidade/resistência aos carbapenêmicos a às polimixinas. Será estabelecida a relação clonal entre os diversos isolados através da técnica de PFGE e objetiva-se, através da técnica de sequenciamento, correlacionar os genes encontrados com o perfil de resistência. Dessa forma, os resultados obtidos com o presente projeto, acredita-se serem relevantes, levando em consideração que *A. baumannii* faz parte da lista de agentes patogênicos prioritários da OMS para P & D e também impactarão na compreensão do contexto epidemiológico da bactéria dentro do hospital, podendo alterar normas de conduta, principalmente no que se refere à disseminação do agente, junto às comissões de controle em infecção hospitalar (CCIH) e profissionais de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Até atingir um total de 200 pacientes, todas as amostras clínicas hospitalares que tiverem cultura positiva para *Acinetobacter* spp. no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel) serão repicadas em um swab com meio de transporte Stuart previamente fornecidos pelos pesquisadores. O material biológico do paciente não será coletado especificamente para esse projeto. A coleta será realizada conforme solicitação de rotina, protocolo da instituição e necessidade. Após a análise e estocagem do material biológico do paciente pelo laboratório, será solicitada a cedência de uma amostra repicada. As amostras bacterianas já isoladas e identificadas pelo laboratório de análises clínicas do hospital serão

Endereço: Av Duque de Caxias 250

Bairro: Fragata

CEP: 96.030-001

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3284-4960

Fax: (53)3221-3554

E-mail: cep.famed@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.590.133

cedidas e recolhidas pelos pesquisadores, acondicionadas dentro de caixa térmica impermeável, higienizável, contendo gelo reciclável, com termômetro (temperatura mantida entre 2 e 8°C), e com identificação de "Risco Biológico", e encaminhadas ao Laboratório de Biologia Molecular de Microrganismos (LBMM) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), onde serão realizadas as análises posteriores.

A cultura bacteriana não terá identificação nominal do paciente e nem será coletada exclusivamente para a realização da pesquisa, sendo dispensado dessa forma o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e somente serão informados dados como: data, tipo de amostra (aspirado traqueal, hemocultura, urocultura, entre outras), o antibiograma realizado pela instituição e o local de internação do paciente (UTI, UTI neonatal, enfermaria, entre outros).

Após o término da coleta dos isolados, pretende-se obter dados retrospectivos referentes às infecções por *Acinetobacter* spp. diagnosticadas por um período de quatro anos junto à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPEL) em bancos de dados institucionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Carta de anuência do Hospital: adequada;
- TCLE – solicitação de dispensa:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

OK

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	FR.pdf	04/09/2019 16:23:06	Patricia Abrantes Duval	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1211897.pdf	05/08/2019 21:21:44		Aceito
Outros	CartadeAnuencia.pdf	05/08/2019 21:21:13	Luiza de Souza Kern	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	05/08/2019 21:15:42	Luiza de Souza Kern	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	05/08/2019	Luiza de Souza	Aceito

Endereço: Av Duque de Caxias 250
 Bairro: Fragata CEP: 96.030-001
 UF: RS Município: PELOTAS
 Telefone: (53)3284-4960 Fax: (53)3221-3554 E-mail: cep.famed@gmail.com

UFPEL - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PELOTAS



Continuação do Parecer: 3.590.133

Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	21:15:12	Kern	Aceito
Outros	ProjetoLuiza.pdf	21/09/2019 10:07:44	Patricia Abrantes Duval	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PELOTAS, 21 de Setembro de 2019

Assinado por:
Patricia Abrantes Duval
(Coordenador(a))

Endereço: Av Duque de Caxias 250

Bairro: Fragata

CEP: 96.030-001

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3284-4960

Fax: (53)3221-3554

E-mail: cep.famed@gmail.com