

EDUARDO A P DE FIGUEIREDO

**Perfil de sensibilidade da
Pseudomonas aeruginosa – estudo
restrospectivo em dois hospitais
terciários do Recife/PE.**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e Idoso do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Recife, 2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Perfil de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* – estudo retrospectivo em dois hospitais terciários do Recife/PE.

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e Idoso do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

ORIENTADORA
PROFA. DRA. HELOISA RAMOS LACERDA DE MELO
PROFA. ADJUNTA DE MEDICINA TROPICAL DO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

2006

Figueiredo, Eduardo A. P. de
 Perfil de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*
– estudo retrospectivo em dois hospitais do Recife – PE /
Eduardo A. P. de Figueiredo - Recife : O Autor, 2006.
 92 folhas : il., tab., quadros

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Saúde do Adulto e do Idoso, 2007.

Inclui bibliografia, anexo.

1. Epidemiologia 2. *Pseudomonas*
aeruginosa. 3. Infecção hospitalar. I. Título.

616-022.3	CDU(2.ed.)	UFPE
614.42	CDD(20.ed.)	CCS2007-83



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DO IDOSO

RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE EDUARDO ANDRADA PESSOA DE FIGUEIREDO, ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DO IDOSO, TURMA INICIADA EM 2004 (DOIS MIL E QUATRO)

Às nove horas, do dia seis de abril de dois mil e seis, na Sala Murilo La Greca - CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof.^o Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, os trabalhos de Defesa de Dissertação, do mestrando Eduardo Andrada Pessoa de Figueiredo, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Fernando Tarciso Miranda Cordeiro**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr.^a Ana Lúcia Coutinho Domingues**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE e **Dr.^a Vera Magalhães da Silveira**, do Departamento de Medicina Tropical da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: "Perfil de Sensibilidade da *Pseudomonas Aeruginosa* - Estudo Retrospectivo em Dois Hospitais terciários do Recife", tendo como orientadora a Prof.^a Dr.^a Heloísa Ramos Lacerda de Melo, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: APROVADO. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 06 de abril de 2006.

Fernando Cordeiro

Prof. Dr. Fernando Tarciso Miranda Cordeiro (Presidente)

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof.^a Dr.^a Ana Lúcia Coutinho Domingues

Vera Magalhães da Silveira

Prof.^a Dr.^a Vera Magalhães da Silveira

*Confere com o original.
1810107.*

PI Esmeralda Rego Lantás
Esmeralda Rego Lantás
Secretária do Mestrado
em Medicina Interna
Assist. em Administração

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRO-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Amaro Brasileiro

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. José Thadeu Pinheiro

DIRETOR DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE

Prof^ª. Heloísa Maria Mendonça de Moraes

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA
COORDENADOR**

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

VICE-COORDENADORA

Prof^ª. Ana Lúcia Coutinho Domingues

CORPO DOCENTE

Prof^ª. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^ª. Anele de Fátima Dorneles de Andrade

Prof^ª. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof^ª. Eliane Ribeiro de Vasconcelos

Prof. Ênio Torreão Soares Castelar

Prof. Fernando Tarcísio Miranda Cordeiro

Prof. Frederico Castelo Branco Cavalcanti

Prof. Francisco Alfredo Bandeira e Farias

Prof^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton de Castro Chaves Jr.

Prof. Jair Carneiro Leão

Prof. José Ricardo Barros de Pernambuco

Prof^ª. Luciane Soares de Lima

Prof. Luiz Bezerra de Carvalho Jr.

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Prof^ª. Magdala de Araújo Novaes

Prof^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof^ª. Marília de Carvalho Lima

Prof. Marcelo Moraes Valença

Prof. Nelson Antônio Moura de Araújo

Prof^ª. Norma Lucena Licínio da Silva

Prof^ª. Sandra Tereza de Souza Neiva Coelho

Prof^ª. Vera magalhães da Silveira

Prof. Waldemar Ladosky

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, Erick(*in memoriam*) e Ricarda
que ensinaram os caminhos da vida
ajudando seus quatro filhos nesta jornada.

À meus avós, Benedito e Maria ,
que estiveram sempre presentes
ao nosso lado.

Aos meus Irmãos e irmã,
sempre apoiando minha trajetória.

Aos meus amigos, mestres, preceptores;
particularmente Carlos André, Noel Loureiro e
Rodrigo; que em muito me ajudaram a compilar este trabalho.

À Dra Heloísa Ramos e Dr Edmundo Lopes, pelos
exemplos de profissionalismo, competência e
humanidade.

À Dyana Leal e Maíra Espíndola, presença
Certa e disposição na ajuda constante
ao próximo.

AGRADECIMENTOS

À toda a equipe do Laboratório de análises Clínicas do Hospital das Clínicas, em especial à Maria do Carmo pela disponibilidade que sempre demonstraram em ajudar para formação deste trabalho.

À toda a equipe do Laboratório de análises Clínicas do Hospital Agamenon Magalhães pela disponibilidade que sempre demonstraram em ajudar para formação deste trabalho.

Ao Dr Noel Loureiro e Rodrigo pelo empenho e ajuda na coleta dos dados.

À Dra Heloísa Ramos Lacerda de Melo, orientadora da dissertação, por todas as sugestões e todo o apoio para o aprimoramento desta Tese.

À Dra Ana Catarina de Souza Lopes, por todo apoio e disponibilidade para realização do projeto.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	Páginas
Dedicatória	5
Agradecimentos.....	7
1. Introdução.....	11
2. Referências Bibliográficas.....	15
3. Artigo de Revisão.....	18
Introdução	20
Epidemiologia.....	22
Mecanismos de Resistência.....	24
Fisiopatogenia e Quadro Clínico	27
Prevenção.....	28
Tratamento.....	31
Perspectivas.....	36
Referências Bibliográficas.....	37
Quadros.....	47
Normas de Publicação	84
Rev Soc Bras Clin Med - ISSN 1679-1010	
4. Artigo Original.....	52
Resumo.....	54
Abstract.....	55
Introdução.....	56
Objetivos.....	56
Material e método.....	57
Resultados.....	59
Discussão.....	62
Conclusões.....	67
Referências Bibliográficas.....	68
Tabelas.....	77
Anexos.....	82
Comitê de ética 1.....	83
Comitê de ética 2.....	87
Normas de Publicação	85
Rev Soc Bras Med Trop - ISSN 0037-8682	
Termos de Consentimento	88

INTRODUÇÃO

A infecção hospitalar tem importante participação no aumento da morbidade e mortalidade hospitalares, apesar da terapia antimicrobiana adequada. O aumento da resistência à vários antibióticos utilizados e a maior complexidade dos pacientes internados, com aumento do tempo de permanência hospitalar e um maior número de comorbidades, têm contribuído para um maior número de infecções sanguíneas (pacientes com positividade de hemoculturas), principalmente aquelas por bactérias resistentes (Osmon e cols 2004).

A velocidade de aparecimento de novas cepas multi-resistentes tem sido maior nas últimas décadas do que os avanços terapêuticos com o desenvolvimento de novos medicamentos para combate a estas cepas. Recentemente, o aparecimento de novas β -lactamases, enzimas que propiciam resistência às bactérias gram-negativas à várias classes de antibióticos utilizados na prática diária (principalmente os carbapenêmicos), não está sendo acompanhado pelo desenvolvimento de novos medicamentos efetivos para o tratamento destas “novas” cepas. A substituição antibiótica freqüente para combate das bactérias multi-resistentes tem promovido conseqüências imprevisíveis, com o desenvolvimento paralelo de multi-resistência a antibióticos correlatos, que compartilham estrutura molecular semelhante (Jacoby e Munoz-Price 2005).

As bactérias gram-negativas estão entre as líderes de infecções hospitalares, contribuindo para maior tempo de permanência, mortalidade e maiores custos hospitalares. Entre os gram-negativos, a bactéria com maior

capacidade de mutação e complicação em pacientes debilitados ou imunocomprometidos é a *Pseudomonas aeruginosa*.

Com capacidade única de sobrevivência em ambientes inóspitos, a *P. aeruginosa* participa, como um dos principais agentes nas infecções hospitalares e com sua epidemiologia ainda não completamente compreendida, representa um modelo perfeito de controle e combate da infecção hospitalar (Bergnogne-Bérézin 2004 ; Pollack 2000).

Os estudos epidemiológicos internacionais (Spencer 1996, Iconis e cols 1997, Panzig e cols 1999, Richards e cols 1999, Sader e cols 1999, Tsakris e cols 2000, Gales e cols 2001, Kato e cols 2001, Soraya e cols 2001 e Eldere e cols 2003) têm apontado para um crescimento da resistência antimicrobiana nos últimos anos. No Brasil, os estudos centralizados mais na região Sul e Sudeste do País, ainda são muito escassos porém apontam para uma maior prevalência da resistência antimicrobiana da *P.aeruginosa*. (Gales e cols 1997, Gales e cols 2003, Gales e cols 2004, Peixoto e cols 2002, Pellegrino e cols 2002, Sader e cols 1999 e Sader e cols 2001,).

A necessidade de um artigo de revisão surgiu do fato de que a mortalidade provocada pela *P.aeruginosa* está associada, como fator independente, ao sucesso ou fracasso do esquema terapêutico inicial (Osmon e cols 2004).O artigo apresenta uma explicação dos principais mecanismos de resistência, uma avaliação das manifestações clínicas mais comuns e se detêm na elaboração de medidas preventivas de disseminação da bactéria resistente, bem como nos melhores esquemas terapêuticos, trazendo à luz discussões atualizadas sobre monoterapia ou duoterapia.

O artigo original demonstra o perfil epidemiológico da *P.aeruginosa* em dois grandes hospitais terciários do Recife, um ligado à rede Federal (Hospital das Clínicas) e outro ligado à rede Estadual (Hospital Agamenon Magalhães). A partir das análises, encontram-se taxas de resistência bacteriana maiores do que as encontradas na literatura Nacional e Internacional. De acordo com o perfil encontrado, discutem-se os tratamentos propostos na literatura e os mais adequados à luz da sensibilidade da *P.aeruginosa* nos hospitais avaliados, estimulando o acompanhamento epidemiológico local.

REFERÊNCIAS

BERGNOGNE-BÉRÉZIN E. Chapter 229- Pseudomonads and miscellaneous Gram-negative bacillus. Cohen & Powderly:infectious Disease, 2nd ed. 2004; Elsevier:2203-2217.

ELDERE V J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. Journal of Antimicrobial chemotherapy, 2003; 51: 347-352.

GALES A.C. ET AL. Avaliação da atividade *in vitro* dos novos antimicrobianos da classe das fluorquinolonas ,cefalosporinas e carbapenens contra 565 amostras clínicas de bactérias gram-negativas.Revista da Associação Médica Brasileira, 1997; 43:137-44.

GALES A. C.ET AL. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: Occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. Clinical Infectious Disease, 2001;32(suppl 2): 146-55.

GALES A.C.,ET AL. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003;52:699-702.

GALES A.C. ET AL. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care unit of a teaching Hospital. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2004;8(4): 267-271.

IACONIS P.J., ET AL. Comparasion of antibacterial activities of meropenem and six other antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from North American studies and clinical trials. Clinical Infectious Diseases, 1997 ; 24(suppl2):191-6.

JACOBY.G.A. ET AL. Review article: Mechanisms of disease-The new Beta Lactamases. New England Journal of Medicine, 2005;352:380-91.

KATO K. ET AL. Survey of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* by the Tokyo Johoku association of Pseudomonas Studies. Journal of Infectious Chemotherapy, 2001; 7:258-262.

OSMON S. ET AL. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. Chest, 2004; 125(2):607-616.

PANZIG B. ET AL. A large outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in north-easter Germany. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1999; 43:415-418.

PEIXOTO ET AL. Antibiotic resistance and molecular typing of *Pseudomonas aeruginosa*: focus on imipenem. The Brazilian Journal of Infectious Disease, 2002;Vol 6(1): 1-7.

PELLEGRINO F.L.P.C ET AL. Occurrence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in different Hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. Journal of Clinical Microbiology, 2002;40(7):2420-24.

POLLACK M. Chapter 207-*Pseudomonas aeruginosa*. Mandell: principles and practice of infectious diseases, 5th ed.2000, p:2310-17.

RICHARDS M. J. ET AL AND THE NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM. Critical care medicine, 1999;27(5):887-92.

SADER H S, PFALLER A M, JONES R N, DOERN V G, GALES A C, WINOKUR P L, ET ALL. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in Latin America, 1997: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 3:97-110, 1999.

SADER H.S. ET AL. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian Hospitals: Summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2001; 5(4):200-214.

SORAYA S. A. ET AL. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centers: 5 years report of the SENTRY Antimicrobial surveillance Program(1997-2001). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003;52:140-41.

SPENCER,R.C. Predominant pathogens found in the European Prevalence of infection in intensive care study. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 1996.15:281-285.

TSAKRIS A. ET AL. Outbreak of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1 carbapenemase in Greece. Journal of Clinical Microbiology, 2000; 38:1290-1292.

ARTIGO DE REVISÃO

Pseudomonas aeruginosa multidroga resistente*

“*Pseudomonas aeruginosa* multidrug resistant”

Eduardo Andrada Pessoa de Figueiredo ¹

Heloisa Ramos Lacerda de Melo ²

1. Mestrando do Programa de Pós graduação em Saúde do Adulto e do Idoso- Universidade Federal de Pernambuco(UFPE), Especialista em Medicina Interna pela UFPE
2. Profa. Dra. Adjunta do Departamento de Medicina Clínica, CCS-UFPE e da UPE; Vice-Coordenadora da UTI do Hospital Esperança

Palavras chaves - Revisão, *Pseudomonas aeruginosa*, mecanismos de resistência, multi-resistência, tratamento, Brasil.

Keywords - Review, *Pseudomonas aeruginosa*, mechanisms of resistance, multi-resistant, treatment, Recife.

Endereço para correspondência: Eduardo Andrada Pessoa de Figueiredo
Rua Setúbal , 566 -- Apto 301 -- Boa Viagem -- Recife—PE—CEP 51030-010
Fones 81 3341 3689 – 81 99549549 E-mail: eduardof@hotlink.com.br

INTRODUÇÃO

A *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) é uma bactéria gram-negativa, cosmopolita, isolada do solo, água, plantas e animais, incluindo os seres humanos, que está presente na flora normal (da pele, intestino grosso e sistema urogenital)¹. Na prática clínica, raramente causa doença em indivíduos saudáveis, sendo em geral um germe saprófita, mas pode se tornar patogênico quando desenvolve alterações na virulência, acomete indivíduos imunocomprometidos ou quebra barreiras biológicas (pele ou mucosa). Pode também se tornar parte integrante da flora nosocomial que coloniza ou infecta pacientes internados em ambiente hospitalar após a interrupção da integridade de barreiras físicas através da utilização de acessos venosos, cateteres urinários ou tubo endotraqueais¹⁻⁴.

A *P.aeruginosa* é um dos patógenos mais freqüentes em infecções nosocomiais, apresentando-se em segundo lugar num estudo multicêntrico de infecções em UTI na Europa^{3,4} e em terceiro lugar em infecções sanguíneas no estudo SENTRY (*Antimicrobial Resistance Surveillance Program*) realizado na América Latina. No braço do estudo SENTRY que foi desenvolvido no Brasil, a *P. aeruginosa* situou-se em primeiro lugar nas infecções respiratórias hospitalares; em segundo lugar nas infecções de feridas, pele, partes moles e urinárias; em sexto lugar nas infecções sanguíneas e em terceiro lugar geral como causa de infecção entre todos os sítios investigados (vias aéreas, pele, feridas, partes moles, respiratório e urinário)⁵⁻⁸.

A *P. aeruginosa* constitui uma importante causa de infecções hospitalares, principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI). As diferentes formas de infecção (apresentação clínica) e os respectivos protocolos de tratamento, têm contribuído para o aparecimento de cepas multi-resistentes. A utilização de múltiplos antibióticos pode complicar ainda mais a hospitalização e favorecer o aparecimento de resistência antimicrobiana^{7,8}.

Nos últimos anos, o aparecimento de cepas multi-resistentes de *P.aeruginosa* tem proporcionado à um aumento da mortalidade e maior tempo de permanência hospitalar, com conseqüente maior custo no tratamento. Apesar de uma quantidade razoável de antibióticos que podem ser utilizados contra a *P.aeruginosa*, a terapia escolhida ainda é um desafio e motivo de controvérsias⁹.

A definição de multiresistência é variável. O estudo SENTRY (*Antimicrobial Resistance Surveillance Program 1997-1999*) considerou multiresistente a cepa de *P.aeruginosa* que apresentasse resistência à piperacilina, ceftazidima, imipenem e gentamicina (ocorrência em torno de 3,6% à 7,7% de todas as cepas em um ambiente hospitalar)¹⁰. As cepas que apresentam resistência à estes antibióticos e mais meropenem, polimixina e todas as outras classes de medicamentos são consideradas como pan-multidroga resistentes. Em estudo mais recente do SENTRY, na América Latina, a prevalência de *P.aeruginosa* multi-resistente - em uma conceituação mais nova (resistente a todos os β -lactâmicos-incluindo piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem, aminoglicosídeos e fluorquinolonas)- cresceu entre 1997-2001 de 4,1% para 17,1%, sobretudo em pacientes com infecção respiratória¹¹.

A partir de uma revisão da literatura, pretendemos expor as melhores alternativas de tratamento e as tendências nas mudanças dos esquemas antibióticos atuais.

EPIDEMIOLOGIA

No hospital, a *P.aeruginosa* é um patógeno que pode colonizar tanto reservatórios inanimados, como seres humanos, principalmente os tratados com vários tipos de antibióticos e com longo tempo de permanência hospitalar. Embora esse possa ser encontrado em diversos ambientes, principalmente em áreas úmidas como pias, torneiras; em líquidos; em equipamentos como nebulizadores, equipamentos de ventilação mecânica e em superfícies que são expostas ao paciente, é desconhecida a importância da participação desta colonização no processo infecção-doença⁹. Nem mesmo as disseminações pelo contato através das mãos estão completamente claras, pelo contrário, no caso da *P aeruginosa* os trabalhos têm falado contra esta via de disseminação, bem como descartam disseminação também via estetoscópio, instrumento de uso inanimado que poderia contribuir para disseminação bacteriana. O sucesso como patógeno oportunista reside no fato desta bactéria requerer mínimos suportes nutricionais, apresentar tolerância à diversas condições físicas e apresentar resistência à muitos antibióticos e desinfetantes. Todos estes

fatores contribuem para a categorização da *P.aeruginosa* como a bactéria gram-negativa que é responsável pela maior taxa de mortalidade^{12,13}.

No ser humano, os locais mais comumente associados com colonização da *P.aeruginosa* são fossas nasais, região anal, secreção traqueal e trato genitourinário, onde freqüentemente podemos coletar amostras representativas de colonização. A infecção pela *P.aeruginosa* geralmente é precedida pela colonização e pode ocorrer disseminação da bactéria entre pacientes internados em uma mesma unidade- o que se observa em 50% dos casos de portadores ou colonizados / infectados- também pode ocorrer o desenvolvimento da bactéria a partir da flora saprófita do indivíduo (onde a infecção se desenvolve a partir da flora endógena do paciente), mas a fonte original da bactéria e o modo preciso de transmissão ainda não estão bem definidos^{14,15}.

Vários são os fatores de risco associados com colonização desta bactéria no ambiente hospitalar, destacando-se: o tempo de internamento hospitalar, o internamento em unidades de terapia intensiva (UTI) ou oncológica, o uso extensivo de antibióticos, o uso de sondas vesicais, ou ventilação mecânica e o uso abusivo de bebidas alcoólicas (associada com alteração da flora orofaríngea)¹⁶.

Nos últimos anos, tem sido descrito um aumento no número de bactérias gram-negativas resistentes e em especial da *P.aeruginosa*⁵, que demonstra uma propensão particular para o desenvolvimento de resistência. Episódios de disseminação de clone multi-resistente intra-hospitalar têm sido descritos, mas a importância real desta disseminação ainda não está bem esclarecida, requerendo investigações por genotipagem para estabelecimento

nexo-causal entre as cepas colonizadoras e as cepas infectantes nos pacientes internados⁸, especialmente em UTI.¹⁷

A maior importância do estudo da *P.aeruginosa* reside no fato da persistência da colonização dessa no ambiente hospitalar, em especial nas UTI(s) e unidades de queimados, do que propriamente o quadro infeccioso¹⁸.

A diferença fenotípica (antibiograma) entre os clones resistentes pode ocorrer entre países, dentro de um mesmo país ou numa mesma região e entre instituições hospitalares. Estas diferenças ressaltam a falta de uniformização de esquemas antimicrobianos com diferentes disseminações de cepas produtoras de enzimas β -lactamase. Estudos epidemiológicos baseados em genotipagem, utilizando técnicas de PCR através de ribotipagem ou eletroforese em campo de gel pulsado, através da genotipagem pode-se definir a origem da cepa multi-resistente, planejar ações para erradicação e prevenção do aparecimento de resistência. Tais ações constituem um conjunto de medidas que juntas visam contribuir para a erradicação do clone, nesse caso, da *P.aeruginosa* multidroga resistente^{7,8,16,18-28}.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A *P. aeruginosa* é uma bactéria que apresenta múltiplos mecanismos de resistência, como redução da permeabilidade da membrana aos antibióticos utilizados, mutação na expressão das enzimas topoisomerases (I e II), formação de sistemas de bombas de efluxo na parede celular e produção

de enzimas que degradam os antibióticos, conhecidas como β -lactamases^{1,2}.(Quadro 1)

A forma de resistência mais freqüente é a produção da enzima β -lactamase, resultando em resistência aos antibióticos que possuem anel β -lactâmico. Nos últimos 20 anos, a introdução de agentes que compartilham a resistência à enzimas β -lactamases (cefalosporinas com cadeia lateral oxymino-cefalosporinas de terceira e quarta geração, carbapenêmicos e aztreonam) resultaram no desenvolvimento de novos padrões de resistência²⁴. Estes novos comportamentos adquiridos pelos gram negativos implicam na produção de “novas” formas de β -lactamases, conferindo resistência antibiótica aos últimos β -lactâmicos²⁹.

A *P.aeruginosa* possui uma capacidade peculiar de desenvolver resistência aos antibióticos utilizados, além do desenvolvimento de enzimas beta-lactamases, outras formas de resistência podem aparecer.^{1,2,29}

O mecanismo de resistência a partir das bombas de efluxo ocorre devido à formação desta bomba na membrana celular. Com o aparecimento desta, se formam canais por onde os antibióticos (β -lactâmicos, cloranfenicol, fluorquinolonas, macrolídeos, sulfonamidas e tetraciclínas) são expulsos de dentro da bactéria para o meio externo. A bomba de efluxo mais conhecida é a MexAB-OprM , cujo componente principal está localizado na membrana citoplasmática, ligado por uma lipoproteína, ao portal de saída da bomba por onde o antibiótico será expulso.

Outro mecanismo conhecido é consequência do desenvolvimento de impermeabilidade bacteriana, impedindo que o antibiótico alcance o sítio de ação dentro da bactéria. A mutação da permeabilidade da membrana ocorre

devido à perda dos canais de entrada de antibiótico, a exemplo do que acontece com os aminoglicosídeos e em menor escala com os carbapenêmicos (mutação genética que se expressa pela perda do canal OprD, por onde o antibiótico passa do extracelular para o intracelular). As cepas de *P. aeruginosa* que desenvolvem maior resistência para fluorquinolonas via aparecimento da bomba de efluxo MexEF-OprN, também desenvolvem resistência aos carbapenêmicos (em menor grau ao meropenem) através da perda associada do canal OprD³⁰.

Por último, temos o desenvolvimento da resistência bacteriana em decorrência de mudanças na expressão das topoisomerasas. Estas enzimas participam na codificação de novas cadeias de DNA bacteriano e são o alvo de ação das fluorquinolonas. A mudança genética favorecerá o aparecimento de topoisomerasas com conformação molecular diferente da inicial e com menor afinidade para as fluorquinolonas, diminuindo a atividade destes antibióticos contra a *P.aeruginosa*³⁰.

Os tipos de mutação genética podem ocorrer de forma intrínseca (inerente à bactéria) ou extrínseca (através da assimilação de DNA mutante originado nas cepas mutantes). A forma intrínseca é passada do clone original, que iniciou a mutação, para as cepas descendentes, já a forma extrínseca é passada, através da participação de plasmídeos e integrinas, do clone mutante para outras cepas que ainda não sofreram mutações. Os plasmídeos e integrinas carregam pedaços do DNA do clone mutante para as cepas que não sofreram mutações, que então incorporam este DNA passando a expressar às mutações e disseminar as mesmas aos seus descendentes. Este tipo de

disseminação ocorre mais freqüentemente com a *P.aeruginosa* O:12, de forma diferente ao que acontece com o sorogrupo O:11^{32,33}.

FISIOPATOGENIA E QUADRO CLÍNICO

A *P.aeruginosa* é um patógeno primariamente hospitalar^{1,2}. Habitualmente saprófita, a incidência de carreadores do germe no trato gastrointestinal, na população geral, situa-se em torno de 5-15%, enquanto nos pacientes internados esta incidência sobe para 50%. Vários são os fatores de risco para infecção por pseudomonas, podendo-se citar: uso de ventilação mecânica, uso de tubo endotraqueal ou traqueostomia, doença neurológica, uso de tubo nasogástrico, tempo prolongado de permanência na UTI, uso de antibióticos de amplo espectro, entre outros.

Estima-se que a colonização favoreça o desenvolvimento da infecção, podendo acarretar no desenvolvimento de quadros infecciosos graves em diversos sítios como: cardíaco (endocardite), respiratório (pneumonia), urinário (pielonefrite), feridas de pele e partes moles (feridas operatórias e por queimaduras), infecções oculares (queratites e endoftalmites) e em outros locais menos freqüentes (sistema nervoso central, osso, articulações e ouvidos)². (Quadro 2)

O trato respiratório é o local mais comumente associado com bacteremia por *P.aeruginosa* no meio hospitalar e de mais difícil diagnóstico. Em segundo lugar encontra-se o trato gastrointestinal, seguido pelo genitourinário e

infecções de pele e partes moles ¹. Para definição de infecção respiratória por *P.aeruginosa* utilizam-se critérios estabelecidos como a presença de escarro positivo com contagem $> 10^6$ colônias ou hemoculturas positivas para *P.aeruginosa* juntamente com evidência de um novo infiltrado na radiografia associado à um dos seguintes achados: febre (acima de 38,6°C); ou leucócitos $\leq 3000/\text{mm}^3$ ou $\geq 12000/\text{mm}^3$ e ausência da evidência de novas fontes extrapulmonares de infecção⁸.

As outras formas de infecção, em relação ao local acometido, não diferem muito em termos de sinais, sintomas e critérios de diagnóstico quando comparada a infecções por outros patógenos ².

PREVENÇÃO

O controle e tratamento da *P.aeruginosa* tem sido o foco de protocolos de pesquisas e de esforços de diversos centros.³⁴ Inicialmente, as medidas de prevenção para evitar o aparecimento e disseminação do clone multi-resistente assemelham-se as medidas habitualmente utilizadas para o controle de outras bactérias resistentes. Vale lembrar o uso de métodos de barreira (luvas, gorros, capotes e isolamentos) para pacientes com infecção/colonização por bactérias multidroga resistentes, em especial a *P.aeruginosa* ²⁹.

Algumas características da prevenção são únicas para as bactérias gram-negativas, em especial à *P.aeruginosa*, como reforçar a lavagem de mãos preferencialmente com soluções com base alcoólica, tipo gel, que não

necessitem de lavagem com água, reduz a incidência de contaminação cruzada de cepas multi-resistentes²⁹.

Uma melhor seleção no esquema terapêutico inicial é necessária, evitando-se o uso indiscriminado de terapia antibiótica de amplo espectro³⁰. As modificações nos esquemas antibióticos usuais serão mais importantes quando comprovada a seleção endógena ao antibiótico no paciente ou a seleção por uso rotineiro ou excessivo de um certo antibiótico^{16,29}. Por isto, a prescrição antibiótica seguindo “programas de restrição do uso de antibióticos”, deixando-se de utilizar temporariamente o antibiótico para qual foi desenvolvida resistência, tem sido eficaz na redução de resistência antibiótica ao fármaco reduzindo, conseqüentemente, as formas de resistência cruzada. Um programa com restrição ao uso de cefalosporina de terceira geração, sabidamente ineficaz contra um clone multi-resistente, acarretaria redução nos padrões de resistência das cepas, beneficiando ainda o uso de antibióticos de outras classes, como aztreonam e carbapenêmicos, em decorrência da diminuição da resistência cruzada (ambos compartilham a mesma cadeia lateral que as cefalosporinas)³⁵. Em relação aos carbapenêmicos, a restrição rigorosa ao seu uso indiscriminado e a padronização dos esquemas de policiamento no controle de infecção hospitalar são as medidas mais importantes para prevenir a disseminação do gene metalo- β -lactamase, tanto para a *P.aeruginosa* como para outras bactérias gram-negativas³⁶.

Com a disponibilização de estudo genético pela técnica de PCR para *P.aeruginosa*, pode-se rastrear o clone multi-resistente e tentar estabelecer sua origem dentro do ambiente hospitalar, mais comumente dentro das UTI(s), bem como avaliar se o hospital encontra-se em um surto ou apenas um achado

isolado da bactéria multi-resistente. Em casos de surtos, a pesquisa recai, principalmente, sobre dois principais focos: o primeiro seria o próprio paciente e o segundo os ambientes comuns, mais provavelmente a água que está sendo distribuída a partir de um único reservatório contaminado ou até mesmo os tanques de lavagem dos materiais. A água nos umidificadores ou nas torneiras utilizadas pelo corpo de médicos, enfermeiros e auxiliares ou utilizadas pelos familiares durante as visitas também pode disseminar a bactéria^{17,37}.

Em relação ao paciente, utilizam-se as técnicas habituais de isolamento do mesmo com o deslocamento do paciente para ambiente único, com pressão negativa e utilização por parte de todos os profissionais, que entrem em contato com o paciente de métodos de barreira. Na impossibilidade de isolamento total do paciente, praticam-se as medidas de isolamento reverso do mesmo, onde apenas a equipe e visitantes utilizam métodos de barreira³⁸⁻⁴⁰.

A necessidade de programas freqüentes de acompanhamento do perfil antimicrobiano em cada hospital é imperativa na detecção e no controle ou erradicação do clone multi-resistente⁶ (Quadro 3). Para os casos de contaminação do ambiente, técnicas para a descontaminação deverão ser empregadas, em alguns casos a necessidade de troca das torneiras poderão ser necessárias, dada a dificuldade de erradicação da bactéria de certos ambientes frente a sua facilidade de sobreviver em ambientes inóspitos^{34,41-44}.

TRATAMENTO

O número de cepas resistentes da *P.aeruginosa* aos antibióticos utilizados rotineiramente tem aumentado mundialmente, não existindo um protocolo único de tratamento, devendo cada centro tratar a mesma de acordo com o perfil antimicrobiano local^{43,45}. A prevalência de *P aeruginosa* sensível à β -lactâmicos e aminoglicosídeos situava-se entre 70 e 98% dos pacientes no Estados Unidos e Reino Unido (no período de 1996 à 2000), entretanto a resistência foi mais freqüente em certos tipos de unidades de tratamento fechado, mais notavelmente nas unidades de manejo de pacientes com queimaduras, fibrose cística e unidades de terapia intensiva de cada centro^{25,30,46}. Comumente encontrava-se maior incidência de resistência entre os pacientes internados comparativamente aos pacientes externos.

As cepas bacterianas que adquirem resistência múltipla acumulam vários tipos de mutação para justificar toda a gama de resistência (28). A seleção de cepas multiresistentes varia com o tipo de antibiótico utilizado, a dosagem e o sítio de infecção. A definição do esquema terapêutico inicial é um desafio e os tratamentos empíricos devem originar-se a partir de estudos locais do perfil antimicrobiano, fornecido pela comissão de controle e infecção hospitalar. No caso de uso empírico do antibiótico imipenem, por exemplo, encontra-se que o risco de desenvolvimento de resistência ao mesmo é duas vezes maior que para os outros antibióticos (ciprofloxacina, cefatazidima ou piperacilina), isto não impede a utilização do mesmo, mas ressaltar a necessidade de uma indicação baseada em protocolos de tratamento. A

ocorrência de resistência ao imipenem não costuma afetar o uso de outros antibióticos; diferentemente do uso de ciprofloxacina, ceftazidima e piperacilina onde o desenvolvimento de resistência, para esses, abrangerá um maior número de antibióticos associadamente, devido ao desenvolvimento de resistência cruzada ^{6, 34,40,44}.

Os carbapenêmicos são geralmente ativos contra isolados multiresistentes⁴⁷. Quando a resistência é multifatorial, a utilização de tobramicina e meropenem são as drogas mais prováveis de reterem atividade contra a *P.aeruginosa*, tendo em vista que cepas resistentes ao imipenem frequentemente apresentam susceptibilidade ao meropenem ⁴⁸⁻⁵⁰. Em alguns casos, entretanto, podemos nos deparar com cepas apresentando bombas de efluxo, contribuindo para resistência ao meropenem, cefalosporinas e penicilinas, mas retendo ainda susceptibilidade para o imipenem. Assim, uma boa opção para um esquema terapêutico inicial para casos de *P.aeruginosa* susceptível poderia ser a utilização do meropenem em detrimento dos outros β -lactâmicos, na medida em que para o desenvolvimento de resistência seriam necessárias duas mutações (maior expressão de bombas de efluxo e a perda do OprD) enquanto a resistência à outras drogas pode ocorrer somente pelo resultado da mutação de um gene. No caso do imipenem as recomendações são de que seja utilizado apenas quando houver suspeita de infecção por flora polimicrobiana (germes anaeróbicos e gram-negativos) ou em isolados resistentes à outros antimicrobianos, mantendo-se sempre a monitorização com culturas para que se possa detectar o desenvolvimento de resistência ao imipenem⁴⁰.

Quando as cepas apresentam múltiplos mecanismo de resistência (Quadro 4), na prática clínica, a terapia de escolha antimicrobiana termina por ser guiada pelo receio optando-se pelo sinergismo medicamentoso para quadros mais graves (habitualmente os que já são imediatamente internados na UTI ou os que apresentam sinais e sintomas de choque séptico) de infecção por *P. aeruginosa*. O achado de resistência cruzada entre β -lactâmicos e/ou amicacina e/ou ciprofloxacina são conseqüentemente comuns, determinados por alteração da permeabilidade ou formação de bomba de efluxo¹⁵.

Na prática médica os consensos assumem que a terapia combinada prevenirá o aparecimento da mutação, mas evidências à favor do uso rotineiro de terapia combinada são escassas, bem como o uso de β -lactâmicos em associação com fluorquinolonas poderiam estimular mutações simples que acarretariam em desenvolvimento de resistência cruzada para ambas as drogas, demonstrando a necessidade de conhecimento do perfil local antimicrobiano. Dessa forma, somente na impossibilidade do conhecimento do perfil antimicrobiano local poderá ser feito uso de terapia combinada empírica em infecções graves(com risco de vida), até que se obtenha o resultado das culturas solicitadas antes do início do tratamento^{6,10,50-52}.

A falta do conhecimento desse perfil local associada ao crescimento do número de cepas mult-iresistente nos últimos anos, têm levado à prescrição de esquemas antibióticos com duas ou mais drogas, antes que se tenha conhecimento dos testes de sensibilidade. Os trabalhos mais atuais têm questionado o uso de duas ou mais drogas como terapia empírica para o tratamento de infecções por gram-negativos, uma vez que para a *P.aeruginosa* a diminuição da mortalidade com o uso da terapia combinada somente

ocorreria em casos de bacteremia documentada ou de cepas sabidamente multi-resistentes. Várias críticas metodológicas à meta-análise que originou esta conclusão refletem à necessidade de estudos prospectivos, randomizados com critérios uniformes onde possam ser comparadas as mortalidades de pacientes que façam uso de monoterapia comparativamente àqueles que façam uso de terapia combinada, sendo assim o uso na prática da terapia combinada dependerá do perfil bacteriano local de resistência e dos protocolos locais em cada serviço, enquanto ainda não se tenha os dados de estudos de com maior significado clínico^{9,53,54}.

Entretanto, é importante lembrar que esquemas combinados serão apenas suficientes para terapia empírica, pois não há estudos que demonstre que os esquemas com dois ou mais antibióticos diminuam a incidência de aparecimento de resistência aos novos β -lactâmicos ou acarretem em sinergismo com diminuição da mortalidade. Cabe lembrar, todavia, que este tipo de tratamento determina resistência aos antibióticos associados que estejam sendo utilizados e resistência cruzada aos que ainda poderiam ser usados. Mesmo como terapia empírica, caberia o escalonamento regressivo para monoterapia após obtenção dos resultados das culturas, excetuando-se os casos de bacteremia documentada ou cepas multi-resistentes^{6,15,40,55}.

Entre os medicamentos utilizados em esquemas de duas ou mais drogas, a ciprofloxacina, o mais potente tratamento oral contra *P.aeruginosa*, vem apresentando taxas de efetividade entre 65% e 70% (nos centros americanos, europeus e latinos). A perda de tal sensibilidade para este antibiótico acarretará em necessidade de medicação estritamente intravenosa. Um outro dado importante é que nenhuma fluorquinolona oferece melhor

atividade anti-pseudomonas que a ciprofloxacina (dados mais recentes favorecendo à utilização “in vitro” de levofloxacina em altas doses necessitam ainda de confirmação em seres humanos)⁵³. Portanto, nenhuma fluorquinolona mantém atividade contra cepas resistentes à ciprofloxacina^{6,30,48,50,56,57}.

Com relação aos aminoglicosídeos, também utilizados como segunda medicação antimicrobiana nos esquemas empíricos, as evidências sugerem que o aparecimento de resistência durante a terapia também pode ocorrer, independentemente do tipo de associação que possa ser feita nos esquemas com duas ou mais drogas⁴⁰.

Como alternativa às mutações podemos utilizar a polimixina, embora também possamos identificar, em alguns casos, necessidades de doses maiores da polimixina para alcance de concentrações cada vez mais superiores à concentração inibitória mínima (MIC) na intenção de ainda manter o efeito antimicrobiano. Os mecanismos que levam a necessidade de MIC maiores ainda não estão bem esclarecidos.

Assim, nas situações em que a bactéria apresente resistência à todos os β -lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas, a polimixina será a droga de escolha, sendo utilizada com sucesso. Vale salientar que esta droga apresenta significativa toxicidade e pobre farmacocinética, com taxas maiores de sucesso obtidas com a polimixina E, quando usada para outras infecções (taxa de resposta de 58%), que não pneumonia causada pela *P.aeruginosa* (taxa de resposta de 25%)⁵⁸.

PERSPECTIVAS

Os cuidados na prevenção continuam sendo a principal medida para evitar o aparecimento de clones resistentes, na medida em que o aparecimento de cepas resistentes supera a velocidade de produção e lançamento de novos medicamentos que possam combater as cepas multiresistentes^{15,59,60}.

Novas drogas inibidoras da bomba de efluxo e inibidoras de metalo- β -lactamase são os focos de investigação laboratorial⁵⁸. Alguns pesquisadores têm postulado encurtamento da antibioticoterapia de 14,8 (\pm 8,1 dias) para 8,1 (\pm 5,1 dias), com similares evoluções clínicas e com menores incidências de superinfecções por patógenos multi-resistentes. Estes dados necessitam ainda de maior número de trabalhos para que possam ser confirmados e sejam empregados na prática clínica diária^{61,62}.

Enfim, a prevenção e o tratamento da *P.aeruginosa* multi-resistente continuam sendo um desafio, sobretudo para os infectologistas e intensivistas, que lidam com pacientes graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pollack M . Chapter 207: *Pseudomonas aeruginosa*. Mandell: Principles and practice of infectious diseases, 5th ed., Elsevier 2000, p. 2310-17.
2. Bergnogne-Bérézin E. Chapter 229: Pseudomonads and miscellaneous Gram-negative bacillus. Cohen & Powderly: Infectious Disease, 2nd ed., Elsevier 2004, p. 2203-2217.
3. Spencer R C. Predominant pathogens found in the European Prevalence of infection in intensive Care Study. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious disease 1996;15:281-285.
4. Philip M L, Grusa Eberhard, Reichl Helga, Högel J, Trautman M. Consumption of imipenem correlates with β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial agents and chemotherapy 2002;46:2920-2925.
5. Helio S S, Gales A, Pfaller M A, Mendes R E, Zoccoli C, Barth A, et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: Summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. The Brazilian Journal of Infeciotus Diseases 2001;5(4):200-214.
6. Gales A C, Jones RN, Turnidge J, Rennie R and Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: Ocurrance rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global

- SENTRY antimicrobial surveillance program,1997-1999.Clinical Infectious Disease 2001; 32(suppl 2):146-55.
7. Arif S, Rumina H, Chuan-bian L, Yvonne Ng, Charis Ng, Sara Z. PCR identification and Automated ribotyping of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from intensive care patients. Scandinavian Journal of Infectious Disease 2004;36:342-349.
 8. Gales A C, Menezes L C, Silbert S, Sader H S. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- β -lactamase. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003;52:699-702.
 9. Safdar N, Handelsman J, Maki D G. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. Lancet Infectious Disease 2004;4:519-527.
 10. Sader H S, Pfaller A M, Jones R N, Doern V G, Gales A C, Winokur P L, et al. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in Latin America, 1997: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 1999;3:97-110.
 11. Soraya S A, Ronal N J, Ana C, Sader H S. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centers: 5 years report of the SENTRY antimicrobial surveillance Program(1997-2001). Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003; 52: 140-41.

12. Kerr J R, Martin H, Chadwick M V et al. Evidence against transmission of *Pseudomonas aeruginosa* by hands and stethoscopes in a cystic fibrosis unit. *The Journal of hosp Infection* 2002; 50:324-326.
13. Metha R, Groth M. *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit: lessons learned from screening and genotyping. *Intensive Care Medicine* 2001;27:1263-1268.
14. Daniel R S, Ian L C, Peter F W. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit-Clinical Investigations in Critical Care. *Chest* 1992;101:194-198.
15. Gold H S, Mollering RC. Review article-Drug therapy: antimicrobial drug resistance. *New England Journal of Medicine* 1996;335:1445-1453.
16. Bonten M J M, Weinstein R A. Transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: Don't go near the water. *Critical Care Medicine* 2002- editorial;30: 2348-2385.
17. Bukholm G, Tannaes T, Kjelsberg A B B, Smith-Erichsen N. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with increased risk of patient death in a intensive care unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2002;23:441-446.
18. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C, et al. Endemicity, molecular diversity and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Medicine* 2001;27:1379-82.
19. Gruner K, Kropec A , Huebner J, Atwegg M, Daschner F. Ribotyping of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from surgical intensive care patients. *Journal of Infectious Disease* 1993;167:1216-1220.

20. Grundamann H, Schneider C, Hartung D, Daschner F D, Pitt T L. Discriminatory power of three DNA-Based typing techniques for *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Clinical Microbiology* 1995;33:528-534.
21. Peixoto A L F , Barth A L. Antibiotic resistance and molecular typing of *Pseudomonas aeruginosa*: focus on imipenem. *The Brazilian Journal of Infectious Disease* 2002;Vol 6:1-7.
22. Jamasbi J R, Kennel S J, Waters L C, Foote L J, Ramsey M. Genetic analysis of *Pseudomonas aeruginosa* by enterobacterial repetitive intergenic consensus polymerase chain reaction(PCR) and arbitrarily primed PCR: gel analysis compared with microchip gel electrophoresis. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2004;25(1):65-71.
23. Muller-Premru M, Lejko-Zunpac T. Epidemiological typing of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002;20:380-383.
24. Cavallo J D, Plesiat P, Couetdic G, Leblanc F and Fabre R. Mechanisms of β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence of OprM-overproducing strains in a French multicentre study(1997). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002;50:1039-1043.
25. Li X, Zhang L and Poole K. Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;45:433-436.
26. Li X, Poole K, Nikaido H. Contributions of MexAB-OprM and an EmrE Homolog to intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to

- aminoglycosides and dyes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003;47(1):37-33.
27. Tsakris A, Pounaras S, Woodford N, Palepou M, Babini G S, Douboyas J, et al. Outbreak of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1 carbapenemase in Greece. *Journal of clinical microbiology* 2000;38:1290-1292.
28. Poole K , Krebses K , McNally C , Neshat S. Multiple antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: evidence for involvement of an efflux operon. *Journal of Bacteriology* 1993;175:7363-7372.
29. Jacoby G A, Munoz P. Review article: Mechanisms of disease-The new Beta Lactamases. *New England Journal of Medicine* 2005;352:380-91.
30. Livermore D M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare?. *Clinical Infectious Disease* 2002;34:634-40.
31. Hooper D.C. Bacterial topoisomerases, anti-topoisomerase and antitopoisomerase resistance. *Clinical Infectious Diseases* 1998;27:54-63.
32. Tassios P T, Gennimata V, Maniatis A N, Fock C, Legakis N J, et al. Emergence of multidrug resistance in ubiquitous and dominant *Pseudomonas aeruginosa* serogroup O:11. *Journal of Clinical Microbiology* 1998;Vol 36:897-901.
33. Bouza E, Garcia-Garrrote F, Cercenado E, Marin M, Diaz M S. *Pseudomonas aeruginosa*: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;43:981-982.

34. Lepper M P, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002;46:2920-2925.
35. Radolph E R, Daryl D D, Heather L V. The effect of an antimicrobial restriction program on *Pseudomonas aeruginosa* resistance to β -lactams in a large teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2003;23(5):618-624.
36. Panzig B, Schröder G, Pitten F A, Gründling M. A large outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in north-easter Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43:415-418.
37. Richards M J, Edwards J R, Culver D H, Gaynes R P, et al. *Critical Care Medicine* 1999;27:887-92.
38. Hsueh P, Teng L, Yang P, Chen Y, Ho S, and Luh K. Persistence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in an intensive care burn unit. *Journal of Microbiology* 1998;36:1347-1351.
39. Lepelletier D, Perron S, Huguenin H, Picard M, Bemer P, Caillon J, et al. Which strategies follow from the surveillance of multidrug-resistant bacteria to strengthen the control of their spread? A French experience. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2004;25(2):162-4.
40. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos G M, Samore M H. Emergence of antibiotic-resistance *Pseudomonas aeruginosa* comparasion of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;43:1379-82.
41. Bert F, Maubect E, Bruneaur B, Berry P. and Lambert-Zechovsky N. Multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with

- contaminated tap water in a neurosurgery intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 1998;39:53-62.
42. Pellegrino F L P C, Teixeira L M, Carvalho M G S, Nouér SA, Oliveira M P, Sampaio J L M , et al. Occurrence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in different Hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40:2420-24.
43. Savas L, Duran N, Savas N, Önlü Y, Ocak S. The prevalence and resistance patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units in a university hospital. *Turkey Journal of Medicine* 2005;35:317-322.
44. Jones R N, Pfaller M A, Marshall A S, Hollis R J, Wilke W W. Antimicrobial activity of 12 broad-spectrum agents tested against 270 nosocomial blood stream infection isolates caused by non-enteric gram-negative bacilli: occurrence of resistance, molecular epidemiology and screening for metallo-enzymes. *Diagnostic Microbiological and Infectious Disease* 1997;29:187-192.
45. Sader H S, Sampaio J L M, Zocolli C, Jones RN. Results of the 1997 SENTRY antimicrobial surveillance program in three Brazilian medical centers. *The Brazilian Journal of Infectious Disease* 1999;3(2):63-79.
46. Gales A C, Torres PL, Vilarinho D S O, Melo R S, Silva C F L, Cereda R F. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care unit of a teaching Hospital. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004;8(4):267-271.
47. Gales A C, Pignatari A C, Jones R N, Baretta M, Sader HS. Avaliação da atividade *in vitro* dos novos antimicrobianos da classe das

- fluorquinolonas, cefalosporinas e carbapenens contra 569 amostras clínicas de bactérias gram-negativas. *Revista da Associação Médica Brasileira* 1997;43(2):137-44.
48. Bonfiglio G, Carciotto V, Russo G, Stefani S, Schito G C, Debbia E, Nicoletti G. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an Italian survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998;41:307-310.
49. Iaconis P J, Pitkin D H, Sheikeh W, Nadler H L. Comparison of antibacterial activities of meropenem and six other antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from North American studies and clinical trials. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24(suppl2):191-6.
50. Eldere V J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;51:347-352.
51. Bonfiglio G, Marchetti F. In vitro activity of ceftazidime, cefepime and imipenem on 1005 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates either susceptible or resistant to β -lactams. *Chemotherapy* 2000;46:229-2334.
52. Osmon S, Ward S, Fraser V, Kollef M. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004;125(2):607-616.
53. Burges D. Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:99-104.
54. Paul M, Leibovici L. Reflection and reaction-Combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Lancet Infectious Disease* 2005;5:192-93.

55. Friedland I, Stinson L, Ikaidi M, Harm S, Woods G. Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*: results of a multicenter intensive care unit surveillance, 1995-2000. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2003;43:245-250.
56. Erdem I, Kaynar-tascioglu J, Kaya B, Goktas P. The comparison of *in vitro* effect of imipenem or meropenem combined with ciprofloxacin or levofloxacin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002;20:384-386.
57. Blondeau J M, Suter M E, Borsos S, Misfeldt C, the Canadian *Pseudomonas* study group. *International Journal of Antimicrobial agents* 1998;297-302.
58. Levin A S, Barone A A, Penco J, Santos M V, Marinho I S, Arruda E A, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clinical infectious disease* 1999;28:1008-11.
59. Kato K, Iwai S, Kumasaka K, Horikoshi A, Inada S, Inamatsu T, et al. Survey of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* by the Tokyo Johoku association of *Pseudomonas* Studies. *Journal of Infectious Chemotherapy* 2001;7:258-262.
60. Sader H S, Cerbara E F V, Luiz D, Hashimoto A. Evaluation of the cephalosporins, cefepime, cefpirome and ceftazidime, against clinical isolates of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 1999;3(6):231-37.

61. Kollef M H. Review article-optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Critical Care* 2001;5:189-95.
62. Ibrahim E H, Ward S, Ward S, Sherman G R N, Schaiff R P, Fraser Victoria J, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine* 2001;29(6):1109-1115.

Quadro 1. Principais mecanismos de mutação da *P. aeruginosa* e correlação com os antibióticos.(adaptada de Jacoby.G.A.N England J Med 2005)

Mecanismos de mutação	Antibióticos
Formação de bombas de efluxo (principais são MexAB-OprM e MexEF-OprN)	Resistência à ticarcilina, piperacilina, ceftazidima, cefepime, aztreonam , ciprofloxacina, imipenem e meropenem (Em menor escala o meropenem).
Produção de β -lactamase	Resistência à ticarcilina, piperacilina, cefalosporinas, aztreonam, imipenem e meropenem.
Redução da afinidade às Topoisomerases I e II	Resistência à ciprofloxacina
Redução do transporte de aminoglicosídeos	Resistência a amicacina e gentamicina
Alteração da permeabilidade à membrana (Perda do OprD)	Resistência ao imipenem e ao meropenem
Alterações de membrana	Resistência à polimixina

Quadro 2 –Achados diferenciais por sitio de infecção pela *P.aeruginosa*.

(adaptada de Bergnogne-Bérézín E.Cohen & Powderly Infectious Disease, 2004)

Local de infecção-tipo de infecção	Achados comuns
<p>Respiratória</p> <p>– pneumonia hospitalar</p> <p>-pneumonia no paciente com fibrose cística</p>	<p>-Presença de escarro positivo com contagem > 10⁶ colônias ou hemoculturas positivas para <i>P.aeruginosa</i> juntamente com evidência de um novo infiltrado na radiografia associado à um dos seguintes: febre(acima de 38,6°C); ou leucócitos $\leq 3000/\text{mm}^3$ ou $\geq 12000/\text{mm}^3$ ou; e ausência da evidência de novas fontes extrapulmonares de infecção.</p> <p>-Freqüentemente o patógeno mais provável nos quadros recorrentes.</p>
<p>Cardíaca-endocardite</p>	<p>-Predominantemente em usuários de drogas injetáveis e aqueles que usem válvulas cardíacas.</p> <p>- Tricúspide é mais freqüentemente envolvida.</p>
<p>Partes moles e pele</p>	<p>-Patógeno mais comumente associado à infecção de feridas por queimadura. Altas taxas de mortalidade-50-78%.</p> <p>-Formação de ecthyma gangrenoso.</p> <p>-Coloração azul-esverdeada(pigmento de piocianina) na secreção que recobre pele ou úlcera infectada.</p>
<p>Infecções do trato urinário</p>	<p>-Maioria adquirida dentro do hospital</p>

	<p>associada com cateterização ou cirurgia, ou qualquer causa de obstrução ou sítio persistente de infecção (prostatite crônica)</p> <p>-Tendem à recorrências e cronicidade.</p> <p>-Pode levar à lesões ulcerativas ou necróticas e formação de múltiplos abscessos renais.</p>
Infecções nos ouvidos	-Causadora da otite externa maligna, com recorrência, apresenta mortalidade de 15-20%
Infecções oculares	-Queratite é a forma mais freqüente de acometimento, endoftalmite é outra forma de envolvimento ocular.
<p>Outros locais:</p> <p>Infecções do sistema nervoso central</p> <p>Infecção de ossos e articulações</p>	<p>Meningites e abscessos cerebrais.</p> <p>Ocorre preponderantemente em indivíduos com diabete mellitus, usuários de drogas injetáveis e debilidades crônicas.</p>

Quadro 3-Medidas de otimização da terapêutica antimicrobiana

(adaptada de Kollef M.H.Critical Care ,2001);

- ? Conhecimento do perfil bacteriano local;
- ? Uso adequado de esquemas antibióticos iniciais, guiados por protocolos locais;
- ? Atualização dos antibiogramas;
- ? Remoção de corpos estranhos infectados;
- ? Monitorização do nível sérico medicamentoso;
- ? Evitar cursos prolongados de terapia empírica
- ? Considerar reescalonamento dos antimicrobianos guiado pela evolução clínica e dados de culturas;
- ? Usar antibióticos de espectro menor guiados pela clínica e dados de cultura locais;
- ? Estabelecer critérios nítidos para início de antibioticoterapia;
- ? Determinar critérios prévios para término do tratamento.

Quadro 4-Principais mecanismos de resistência por classe de antibióticos.

(adaptada de Jacoby.G.A.N England J Med 2005)

Classe dos antibióticos	Mecanismos de resistência
Cefalosporinas	β -lactamases de espectro estendido, cefalosporinases cromossômicas.
Inibidores de β -lactamases	Hiperprodução de β -lactamases, novas β -lactamases resistentes aos inibidores, cefalosporinases cromossômicas.
Carbapenêmicos	Zinco-metalo enzimas e outras β -lactamases.
Quinolonas	Alterações em DNA topoisomerasas, mecanismos de efluxo e mudanças na permeabilidade.
Aminoglicosídeos	Enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos.

ARTIGO ORIGINAL

Perfil de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* – estudo retrospectivo em dois hospitais terciários do Recife/PE.*

Eduardo Andrada Pessoa de Figueiredo ¹,

Heloisa Ramos Lacerda de Melo²,

Maria Amélia Vieira Maciel ³,

Maria do Carmo Monteiro Villar⁴,

Noel Gomes Loureiro ⁵,

Rodrigo Gomes Pereira ⁶.

1. Mestrando do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso- Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Especialista em Medicina Interna pela UFPE.
2. Profa. Dra. Adjunta do Departamento de Medicina Clínica, CCS-UFPE e da UPE; Vice-Coordenadora da UTI do Hospital Esperança - Recife/PE.
3. Professora Assistente do Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE.
4. Técnica do laboratório de microbiologia do Hospital das Clínicas-UFPE.
5. Residente do segundo ano do programa em Clínica Médica do Hospital Agamenon Magalhães do Sistema Único de Saúde/PE.
6. Graduando do Curso de Medicina da UFPE.

Endereço para correspondência: Eduardo Andrada Pessoa de Figueiredo
Rua Setúbal , 566 -- Apto 301 -- Boa Viagem -- Recife—PE—CEP 51030-010
Fones 81 3341 3689 – 81 99549549 E-mail: eduardof@hotlink.com.br

RESUMO

O aumento do número de bactérias multi-resistentes aos antibióticos tem crescido significativamente nos últimos anos. Entre as bactérias gram-negativas, a *P.aeruginosa* tem demonstrado uma maior facilidade de desenvolvimento da resistência aos antibióticos. O objetivo deste estudo foi o de determinar os padrões de susceptibilidade antimicrobiana às diversas classes de antibióticos contra a *Pseudomonas aeruginosa* e realizar uma análise comparativa entre as unidades de terapia intensiva (UTI) e as enfermarias de dois hospitais terciários do Recife-PE. O estudo foi realizado entre setembro de 2004 e janeiro 2006. Os testes de susceptibilidade antimicrobiana foram realizados em 304 amostras diferentes de *P. aeruginosa* segundo os padrões do NCCLS (*National Commitee for Clinical and Laborastory Standards*). Os antibióticos testados foram: polimixina (88,7%) ; piperacilina-tazobactam (66,2%) ; aztreonam (59,8%); ampicacina (59,4%); meropenem (58,2%); imipenem (57,7%); ciprofloxacina (49,7%); gentamicina e cefepime (48,6%); ceftazidima (30,0%) e cefotaxima (6,8%). Os sites mais frequentes de infecção foram a urina com 26,7% e a secreção traqueal com 26,1% . O estudo demonstrou ainda uma diferença estatisticamente significativa na susceptibilidade antimicrobiana comparativa entre as UTI e as enfermarias de um dos dois hospitais envolvidos , com menor susceptibilidade aos antibióticos testados nas UTI.

Em conclusão, a frequência de cepas de *P.aeruginosa* multi-resistente (28,0%) foi maior que a descrita na literatura nacional e mundial, principalmente quando isolamos o grupo de pacientes internados nas UTI(s). Os achados do estudo sugerem que o aparecimento de resistência antibiótica para *P.aeruginosa* no Recife tem sido mais frequente do que em outros centros Nacionais e Internacionais. Para reduzir a frequência destes clones multi-resistentes , monitorização epidemiológica e otimização da antibioticoterapia deverá ser considerada urgentemente.

Palavras chaves: *Pseudomonas aeruginosa* , multi-resistência, Recife e epidemiologia .

ABSTRACT

An increasing frequency of multiresistant bacteria profile to antibiotics has grown in the last few years. Between gram-negative bacterias, the *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) shows a great facility to development mechanisms of multidrug-resistance. The objective of this study was to identify the susceptibility patterns to several antibiotics classes against gram-negative bacterias and to compare analysis between intensive care units(UCI) and the wards of two tertiary Hospitals in Recife/PE. The study was carried out between September 2004-January 2006.The antimicrobial susceptibility testing was performed by the disc diffusion method according to NCCLS (*National Commitee for Clinical and Laborastory Standards*) guidelines. The following antibiotics were tested, and their respective susceptibility are described: polimixina (88,7%); piperacillin-tazobactam (66,2%); aztreonam (59,8%); amikacin (59,4%); meropenem (58,2%); imipenem (57,7%); ciprofloxacin (49,7%); gentamicin e cefepime (48,6%); ceftazdime (30,05) e cefotaxime (6,8%). The highest portion of pseudomonas isolated was from urinary samples(26,7%) followed by respiratory tract samples(26,1%). Differences in the antibiotic profile was found between the ICU and others wards with a statistically significant difference ($p<0,05$)in one of the hospitals studied.

In conclusion, the frequency of *P. aeruginosa* multidrug-resistant was higher in this two hospitals in Recife than others hospitals in Brazil and abroad.This higher frequency was observed to be mainly in patients in the ICU. Close epimiologic monitoring e optimization of antibiotics protocols will be urgent necessary in a way to reduce the clone dissemination.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug-resistant , Recife and susceptibility.

INTRODUÇÃO

A *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) pode causar infecções nosocomiais graves, com elevada letalidade ^{1 43 44}. Atualmente se posiciona entre as principais bactérias causadoras de infecções hospitalares, perdendo apenas para o *Staphylococcus coagulase negativo* e o *Staphylococcus aureus* ^{40 42}. Relatos de redução da susceptibilidade da *P.aeruginosa* aos antibióticos disponíveis no Brasil vêm sendo publicados, destacando-se a diminuição de sensibilidade para os antibióticos de maior espectro de ação contra a bactéria como os carbapenêmicos e os aminoglicosídeos ¹⁹. A resistência antimicrobiana frente a estes agentes também tem sido descrita em vários outros países ^{17 23 30 33 42}. Entre as mutações que acarretam em aumento da resistência, a produção de enzimas β -lactamases são as de maior importância, estas estão geralmente associadas à maior tempo de permanência hospitalar e uso inadequado dos antimicrobianos ²⁸. No Brasil, particularmente na região Nordeste, poucos são os estudos descritivos acerca do perfil fenotípico das bactérias gram-negativas em especial a *P. aeruginosa* ⁴¹. O estudo tem como objetivo descrever o perfil de susceptibilidade da *P.aeruginosa* isolada em dois hospitais terciários do Recife e comparar o perfil de sensibilidade entre as amostras obtidas das UTI(s) e de outras enfermarias.

MATERIAL E MÉTODO

Os dados referentes à identificação bacteriana e aos testes de sensibilidade foram obtidos nos registros dos laboratórios de análises clínicas do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco e do Hospital Agamenon Magalhães (HAM) ligado à Secretaria Estadual de Saúde. Foram selecionadas retrospectivamente, no HC, 191 culturas positivas para *P.aeruginosa* analisadas consecutivamente no período de setembro de 2004 à agosto de 2005; e 113 cepas consecutivas no período de março de 2005 à janeiro de 2006 no HAM. As 304 amostras foram provenientes de todas as unidades (UTI e outras alas, excetuando-se a pediátrica) de ambos os hospitais e incluíam diferentes materiais tais como secreção traqueal, sangue, urina, secreção de ferida operatória, úlcera de pele, ponta de cateter dentre outros. Foi considerada apenas uma cultura por paciente (a primeira entrada nos registros do laboratório). A *P. aeruginosa* foi identificada pela morfologia da colônia, prova de oxidase positiva, produção de piocianina em meio agar *Mueller-Hinton* (BIOBRAS S.A), motilidade e crescimento em meio centrímida Agar. Para a realização dos antibiogramas, antes da colocação dos discos, as placas de *Mueller-Hinton* foram inoculadas com *swabs* submersos na solução final de inoculação e repassados sobre toda a superfície da placa. As placas foram incubadas aerobicamente por um período de 18 a 24h à uma temperatura de 35-37°C. Os testes de sensibilidade utilizaram as seguintes concentrações de antimicrobianos: amicacina 30 mcg, aztreonam 30 mcg, ceftazidima 30mcg, ceftriaxona 30 mcg, ciprofloxacina 5mcg, gentamicina

10mcg, cefepime 30mcg, imipenem 10mcg, meropenem 10 mcg, piperacilina/tazobactam 100/10 mcg e polimixina 300 mcg (estes dois últimos antimicrobianos foram testados somente no laboratório do HAM). A sensibilidade foi investigada utilizando o método de *Kirby-Bauer* para leitura dos discos de difusão, de acordo com os critérios do NCCLS (*National Committee for Clinical and Laboratory Standards*)^{38 39}.

Foi considerada como *P.aeruginosa* multi-resistente a bactéria que apresentou resistência à todos os seguintes antibióticos : β lactâmicos- ceftazidima, cefepime, aztreonam, piperacilina / tazobactam, imipenem, meropenem; aminoglicosídeos –amicacina e gentamicina e fluorquinolonas – ciprofloxacina⁵⁴.

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas e percentuais uni e bivariados (técnicas de estatística descritiva) e foram utilizados o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher quando as condições para utilização do teste qui-quadrado não foram verificadas. Os dados foram digitados na planilha Excel e o “software” estatístico utilizado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi SAS (*Statistical Analysis System*) na versão 8.0^{12 58}.

RESULTADOS

Um total de 304 cepas foram analisadas nos dois hospitais sendo 191 provenientes do HC e 113 cepas do HAM. A bactéria foi isolada dos seguintes materiais: 26,7% da urina; 26,1% da secreção traqueal; 19,8% da pele, partes moles e feridas; 14,8% dos outros locais; 8,6% da ponta de cateter e 4% do sangue (tabela 1).

Do total de cepas isoladas 79 (26,0%) foram provenientes de UTI e 154 (50,7%) foram coletadas em outras alas dos hospitais. Destaca-se que para 71 amostras (23,3%), 70 do HC e 1 do HAM, não foi possível identificar o local da coleta por falta de dados preenchidos adequadamente na requisição dos exames.

A tabela 2 demonstra os resultados dos testes de sensibilidade obtidos das 304 cepas de *P.aeruginosa* de acordo com o Hospital de origem. O composto mais ativo contra a *P.aeruginosa*, considerando-se a análise do HAM, foi a polimixina (88,7% susceptibilidade) seguida pela piperacilina – tazobactam (66,1%). No HC os compostos mais ativos foram os carbapenêmicos (imipenem 62,7 % de susceptibilidade seguido pelo meropenem 62,1% susceptibilidade); na análise conjunta – excluindo-se os antibióticos testados somente no HAM- o composto mais ativo foi o aztreonam(59,8%).

O perfil de maior para a menor sensibilidade de todos os antibióticos testados foi o seguinte: polimixina (88,7%) > piperacilina-tazobactam (66,2%)> aztreonam (59,8%)> amicacina (59,4%)> meropenem (58,2%)> imipenem

(57,7%)> ciprofloxacina (49,7%)> gentamicina e cefepime (48,6%)> ceftazidima (30,05) >cefotaxima (6,8%). Encontramos diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na análise comparativa entre os dois hospitais, com maior susceptibilidade no HC em relação aos antibióticos cefepime ($p < 0,0001$), ciprofloxacina ($p < 0,0034$), gentamicina ($p < 0,0001$) e imipenem ($p < 0,0384$).

Das cefalosporinas testadas, o cefepime foi a que mais reteve atividade na avaliação em cada hospital (58,6% HC e 32% HAM) e nos dois hospitais (48,6), enquanto que a ceftazidima apresentou sensibilidade em apenas 30% das amostras.

Dos β -lactâmicos os mais ativos foram o meropenem (58,2%) seguido do imipenem (57,7%), na avaliação dos dois hospitais.

As taxas de resistência à ciprofloxacina foram altas, apenas 49,7% das cepas apresentaram sensibilidade para o antibiótico. A susceptibilidade aos aminoglicosídeos foi de 48,6% para gentamicina e de 59,4% para a amicacina.

A tabela 3 mostra uma análise comparativa entre os dois hospitais, por local da coleta entre as amostras oriundas das UTI(s) e dos outros locais dos hospitais. Para todas as cepas testadas no HAM, as diferenças existentes entre as sensibilidades foram de menor significância na comparação entre a UTI e a enfermaria ($p < 0,05$). Para as cepas estudadas no HC, houve uma diferença de susceptibilidade estatisticamente significativa, entre a UTI e a enfermaria, para os antibióticos: amicacina (31,3% sensibilidade na UTI contra 75,4% nas alas); aztreonam (40,4% de sensibilidade na UTI contra 67,6% nas alas); cefepime (34,7% de sensibilidade na UTI contra 66,2% nas alas); ciprofloxacina

(35,3% na UTI contra 57,8% nas alas); gentamicina (36,0% na UTI contra 61,8% nas alas) e imipenem (37,3% na UTI contra 65,7% nas alas).

A tabela 4 apresenta uma análise em percentuais da resistência cruzada entre a amicacina e os antibióticos imipenem e meropenem nos dois hospitais, adicionalmente com a piperacilina-tazobactam e a polimixina no HAM. As taxas de resistência cruzada foram: para o imipenem 30,6% no HC, 35,2% no HAM e 32,4% em ambos os hospitais; para o meropenem 30,7% no HC, 35,6% no HAM e 33,3% em ambos os hospitais. No HAM, para a piperacilina-tazobactam 22,9% e para a polimixina 6,2%.

A tabela 5 demonstra uma análise em percentual da resistência cruzada entre a ciprofloxacina e os antibióticos imipenem e meropenem nos dois hospitais, adicionalmente piperacilina-tazobactam e polimixina no HAM. As taxas de resistência cruzada foram: para o imipenem 34,8% no HC, 40,2% no HAM e 37,0% em ambos; para o meropenem 35,2% no HC, 40,6% no HAM e 38,1% em ambos os hospitais. No HAM ,para a piperacilina-tazobactam 29,6% e para a polimixina 8,3%.

A tabela 6 descreve uma avaliação da resistência da *P.aeruginosa* considerando-se os seguintes antibióticos: amicacina, aztreonam, cefepime, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam e polimixina. Para 98 cepas, não houve resistência à nenhum antibiótico(32,2%), demonstraram resistência : para um antibiótico 32 (10,5%); para dois antibióticos 23 (7,6%); para três antibióticos 27 (8,9%); para quatro antibióticos 22 (7,2%); para cinco antibióticos 17 (5,6%) ;para seis antibióticos 41 (13,5%) e para sete ou mais antibióticos 44 (14,5%).

DISCUSSÃO

A *Pseudomonas aeruginosa* é um patógeno predominantemente hospitalar que tem apresentado um aumento do padrão de resistência antimicrobiana nos últimos anos^{9 11 17 21 24 30 49 51}. Neste estudo foram avaliadas 304 cepas, entre 2004 e 2006, em uma análise retrospectiva, com achados de susceptibilidade antimicrobiana diferentes dos descritos na literatura. Localmente, no Recife, foram encontradas maiores taxas de resistência antimicrobiana comparativas à outros estudos, bem como maiores taxas de resistência cruzada^{8 16 19 43}.

Várias limitações do estudo devem ser salientadas. Primeiramente, por se tratar de análise retrospectiva, baseada em dados coletados dos laboratórios, encontraram-se falhas nos registros dos dados (uma amostra não descrevia o material da coleta e 71 amostras não descreviam a unidade da coleta). Não houve uniformização do número de antibióticos testados nos laboratórios dos dois hospitais que participaram do estudo (piperacilina-tazobactam, polimixina e ceftazidima somente foram testadas no HAM e nem todos os antibióticos foram testados para todas as cepas). Finalmente, pela metodologia da análise estatística um maior número de cepas de diferentes instituições (a exceção das cepas testadas para o imipenem) seriam necessárias para ter representatividade epidemiológica local.

Dos dados encontrados, as taxas de susceptibilidade variaram de 30% à 58,2% considerando-se antibióticos testados em ambos os hospitais, e de 30% até 88,7% considerando-se apenas o HAM. Somente a polimixina, testada

apenas no HAM, provou ser efetiva contra a maioria das cepas testadas (com taxas de 88,7% de susceptibilidade).

As taxas de resistência da *P.aeruginosa* para amicacina, ceftazidima, cefepime, ciprofloxacina e meropenem foram maiores que outras descritas em estudos no Brasil ^{18 19 43 48 50} e para estes e mais o imipenem e aztreonam, as taxas de resistência foram maiores quando comparadas à países da América Latina, Estados Unidos e Europa ^{5 8 17 22 49 51 53 54 55 56}. Encontrou-se ainda neste estudo menor efetividade dos antibióticos ciprofloxacina, cefepime e o meropenem, em ambos os hospitais, e da ceftazidima no HAM, quando comparada à maioria dos outros estudos epidemiológicos ^{4 5 8 10 13 15 17 22 25 26 30 37 43 47 48 49 50 51 52 54}.

De todas as cepas testadas 27 (8,9%) apresentaram resistência à três antibióticos. Considerando-se a resistência à seis antibióticos encontramos um total de 41 cepas (13,5%). Taxas similares foram encontradas nos Estados Unidos por Livermore (6,1 à 8,2%), entre 1997-2000, na análise de resistência à 3 antibióticos, mas na análise de 6 antibióticos a resistência encontrada foi menor variando de 0,9% (1997) à 1,0% (2000) ³⁴, demonstrando uma tendência de crescimento significativo da resistência da *Pseudomonas aeruginosa* no Refice.

O aumento da resistência às cefalosporinas de 3º e 4º geração tem sido descrito ^{6 50}. O uso destes antibióticos em terapia empírica nas enfermarias e nas UTI tem sido comum na prática médica, contudo a resistência de 69,7% à ceftazidima no HAM e a resistência de 51,4%(41,4% no HC e 68% no HAM) do cefepime em ambos os hospitais demonstra uma diminuição significativa da

sensibilidade para estes antibióticos nos hospitais estudados, sendo necessária uma reavaliação no uso empírico das cefalosporinas nos dois hospitais.

O monobactam-aztreonam, apresentou à melhor taxa de susceptibilidade(59,8%) entre os antibióticos testados nos dois hospitais, taxa esta que não difere das encontradas em outros estudos ^{17 49 52} . Chama atenção que o mesmo antibiótico tenha taxas de resistência (40,2%) similares que o imipenem (42,3%) e o meropenem (41,8%), quando comparativamente aos mesmos estudos encontramos taxas de menor resistência (maior susceptibilidade) dos carbapenêmicos. Os resultados apontam então para um aumento da resistência aos carbapenêmicos na nossa região e não piora da susceptibilidade ao aztreonam.

Os carbapenêmicos, imipenem e meropenem, apresentaram menores taxas de susceptibilidade isoladamente e conjuntamente (57,7% e 58,2%) nos dois hospitais , quando comparados à estudos internacionais. Nestas avaliações , verificou-se taxas de susceptibilidade de 62-92% para o imipenem e de 70-94% para o meropenem ^{15 17 49 52}. Encontrou-se também diferença estatisticamente significativa entre as cepas susceptíveis ao imipenem , na análise comparativa entre o HC e o HAM, com maior susceptibilidade das cepas no HC. Salieta-se a análise de resistência aumentada à estes antibióticos , encontrada no presente estudo, dado este corroborado pelos achados do estudo de Magalhães (2004) na cidade do Recife quando, após a análise de 48 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, encontrou-se 62,5 % de positividade para produção de enzima beta-lactamase, com um perfil de resistência amplo, apresentando apenas susceptibilidade à Polimixina ³⁵.

Na análise da susceptibilidade comparativa entre cepas da UTI e cepas das alas (não UTI), no HC, encontrou-se diferença estatisticamente significativa de menor susceptibilidade bacteriana na UTI, aos antibióticos amicacina, aztreonam, cefepime, ciprofloxacina, gentamicina e imipenem ($p < 0,05$), conforme achados similares na literatura^{8 25 28}. Isto poderia ser justificado pela cronicidade dos pacientes de UTI com uso freqüente de antibioticoterapia de amplo espectro e com o conseqüente desenvolvimento de resistência cruzada. Este fato não se repetiu na UTI do HAM e nem nas alas, o que poderia ser melhor esclarecido se dispuséssemos dos protocolos de antibióticos utilizados, dados estes que não foram incluídos no estudo.

Para os antibióticos polimixina e piperacilina-tazobactam, testados somente no HAM, as taxas de susceptibilidade foram as melhores encontradas no estudo. A susceptibilidade da piperacilina –tazobactam foi igual à do estudo nacional de Pellegrino (Rio de Janeiro, 2002), diferentemente da susceptibilidade da polimixina que apresenta uma diminuição de 100% para 88,7%⁴³.

As taxas de resistência à ciprofloxacina foram de 43,6% no HC, de 61,3% no HAM e de 50,3% na análise conjunta, são maiores do que as encontradas na Espanha (23%)⁸, na Itália (24%)⁶ e na América Latina (26,8%)⁴⁹. A análise da resistência cruzada da ciprofloxacina e o imipenem variou de 34,8% à 40,2%, bem menores do que a resistência encontrada por Peixoto (Porto Alegre, 2002)⁴². Bouza (Espanha, 1999)⁸, acharam taxas menores de resistência cruzada da ciprofloxacina com o imipenem (26%), meropenem (14%) e piperacilina-tazobactam (13%). Os dados apontam para

uma maior resistência , no Recife, das cepas de *P aeruginosa* à ciprofloxacina, levantando a possibilidade de uso indiscriminado como uma das causas.^{14 16}

Entre os antibióticos testados para *P aeruginosa*, a resistência aos aminoglicosídeos variou consideravelmente de local para local ^{32 33 34 52}. No Brasil, Pellegrino e colaboradores ⁴³ acharam taxas que variam de 26,1 à 80% para a amicacina e de 44,4 à 85,0% para a gentamicina. Em nosso estudo as taxas de resistência para a amicacina oscilaram de 38,4% à 43,7% , diferente do encontrado para a gentamicina, que oscilaram de 42,9% à 66,4%. O achado de maiores taxas de resistência para a gentamicina são compatíveis com os estudos nacionais ^{43 49 51} e internacionais ^{8 13 30 41 49 54}(44 à 85% e 49,6 à 70,6% respectivamente), mas de uma maneira geral as taxas de resistência encontradas para ambas as drogas são maiores em Recife do que as encontradas nos referidos estudos ^{8 13 30 41 43 49 51 54}.

O uso empírico de antibióticos contra a *P.aeruginosa* tem propiciado maiores taxas de desenvolvimento da resistência bacteriana ^{20 28 36 45 57}. A necessidade de protocolos de tratamento da *P.aeruginosa* nacionais e locais, como também a prática de seleção “restrita” do uso de antibióticos com altas taxas de resistência, são medidas mais imediatas para tentar diminuir o efeito das cepas resistentes às diversas classes de drogas. Somente o uso criterioso, baseado em estudos clínicos e protocolos, dos antimicrobianos evitará o aparecimento de novos clones resistentes, assim como o estudo do perfil local, em cada hospital, orientará a seleção dos melhores esquemas terapêuticos ^{23 29 31 36 46}.

Há evidências no estudo de aumento da resistência antimicrobiana à todas as classes de antibióticos testados, indicando a necessidade de medidas

mais urgentes de controle de infecção nas unidades do estudo e avaliações regulares dos perfis antimicrobianos, através de freqüentes culturas. Desta forma, ao se detectar um clone multi-resistente, poder-se-á tomar medidas de isolamento e restrição necessárias através de técnicas de barreira e de controle de infecção, para evitar a disseminação do mesmo ^{2 3 7 9 27}. A polimixina e a piperacilina-tazobactam, no HAM, ainda são alternativas de tratamento nos casos de resistência bacteriana a mais de 3 drogas, que não envolvam três classes diferentes de drogas(beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas) e a polimixina como alternativa única no caso de multi-resistência.

Mais estudos , no entanto, utilizando maiores números de amostras e maior número de antibióticos testados serão necessários. Pesquisas envolvendo biologia molecular também serão fundamentais, particularmente a reação da polimerase em cadeia para que se possa estabelecer as formas de mutação de cada cepa, proporcionando o uso de antibióticos não só pela fenotipagem mas também pela genotipagem bacteriana.

CONCLUSÕES

O perfil de susceptibilidade antimicrobiana nos dois hospitais seguiu a seguinte seqüência: polimixina (88,7%) > piperacilina-tazobactam (66,2%)> aztreonam (59,8%)> amicacina (59,4%)> meropenem (58,2%)> imipenem (57,7%)> ciprofloxacina (49,7%)> gentamicina e cefepime (48,6%)> ceftazidima (30,05) >cefotaxima (6,8%). Salientando que a polimixina e a

piperacilina-tazobactam somente foram testadas no HAM. Esses dados demonstram uma diferença na susceptibilidade antimicrobiana comparativa entre as UTI(s) e as outras enfermarias dos hospitais, com menor susceptibilidade aos antibióticos testados nas UTI(s), em especial a do HC

Por fim, neste estudo verificou-se uma diminuição da susceptibilidade da *P.aeruginosa* à todos os antibióticos utilizados, demonstrando a necessidade de medidas para otimização terapêutica e de protocolos que diminuam o aparecimento de novas cepas multi-resistentes

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bergnogne-Bérézin E. Chapter 229: Pseudomonads and miscellaneous Gram-negative bacillus. In: Cohen & Powderly: Infectious Disease, 2nd ed., Elsevier 2004, pg 2203-2217.
2. Bert F, Maubect E, Bruneaur B, Berry P. and Lambert-Zechovsky N. Multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with contaminated tap water in a neurosurgery intensive care unit. Journal of Hospital Infection 39:53-62,1998.
3. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C. Endemicity, molecular diversity and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. Intensive Care Medicine 27:1379-82, 2001.

4. Blondeau J M, Suter M E, Borsos S, Misfeldt C, the Canadian Pseudomonas study group. International Journal of Antimicrobial agents 10: 297-302,1998.
5. Bonfiglio G, Carciotto V, Russo G, Stefani S, Schito G C, Debbia E, Nicoletti G. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an Italian survey. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 41:307-310,1998.
6. Bonfiglio G, Marchetti F. In vitro activity of ceftazidime, cefepime and imipenem on 1005 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates either susceptible or resistant to β -lactams. Chemotherapy 46:229-2334, 2000.
7. Bonten M J M, Weinstein R A. Transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: Don't go near the water. Critical Care Medicine - editorial 30: 2348-2385, 2002.
8. Bouza E, Garcia-Garrrote F, Cercenado E, Marin M, Diaz M S. *Pseudomonas aeruginosa*: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 43:981-982, 1999.
9. Bukholm G, Tannaes T, Kjelsberg A B B, Smith-Erichsen N. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with increased risk of patient death in a intensive care unit. Infection Control and Hospital Epidemiology 23:441-446, 2002.
10. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos G M, Samore M H. Emergence of antibiotic-resistance *Pseudomonas aeruginosa* comparasion of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 43:1379-82,1999.

11. Cavallo J D, Plesiat P, Couetdic G, Leblane F and Fabre R. Mechanisms of β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence of OprM-overproducing strains in a French multicentre study(1997). Journal of Antimicrobial Chemotherapy 50:1039-1043, 2002.
12. Chapman A D G and Hall .Practical Statistics for Medical Research . Great Britain, London, pg 611 ,1991.
13. Eldere V J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aruginosa* susceptibility patterns in nosocomial inections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 51:347-352, 2003.
14. Erdem I, Kaynar-tascioglu J, Kaya B, Goktas P. The comparasion of *in vitro* effect of imipenem or meropenem combined with ciprofloxacin or levofloxacin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. International Journal of Antimicrobial Agents 20:384-386, 2002.
15. Friedland I, Stinson L, Ikaidi M, Harm S, Woods G. Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and Acinetobacter: results of a multicenter intensive care unit surveillance,1995-2000.Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 43:245-250, 2003.
16. Gales A C, Jones RN, Turnidge J, Rennie R and Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: Ocurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program,1997-1999.Clinical Infectious Disease 32(suppl 2):146-55, 2001.
17. Gales A C, Menezes L C, Silbert S, Sader H S. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant

- Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- β -lactamase. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 52:699-702, 2003.
18. Gales A C, Pignatari A C, Jones R N, Baretta M, Sader HS. Avaliação da atividade *in vitro* dos novos antimicrobianos da classe das fluorquinolonas, cefalosporinas e carbapenens contra 569 amostras clínicas de bactérias gram-negativas. Revista da Associação Médica Brasileira 43:137-44, 1997.
 19. Gales A C, Torres PL, Vilarinho D S O, Melo R S, Silva C F L, Cereda R F. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care unit of a teaching Hospital. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 8:267-271, 2004.
 20. Gold H S, Mollering RC. Review article-Drug therapy: antimicrobial drug resistance. New England Journal of Medicine 335:1445-1453, 1996.
 21. Hsueh P, Teng L, Yang P, Chen Y, Ho S, and Luh K. Persistence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in an intensive care burn unit. Journal of Microbiology 36:1347-1351, 1998.
 22. Iaconis P J, Pitkin D H, Sheikeh W, Nadler H L. Comparison of antibacterial activities of meropenem and six other antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from North American studies and clinical trials. Clinical Infectious Diseases 24(suppl2):191-6, 1997.
 23. Ibrahim E H, Ward S, Ward S, Sherman G R N, Schaiff R P, Fraser Vicotria J, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. Critical Care Medicine 29:1109-1115, 2001.

24. Jacoby G A, Munoz P. Review article: Mechanisms of disease-The new Beta Lactamases. *New England Journal of Medicine* 352:380-91, 2005.
25. Jones R N, Pfaller M A, Marshall A S, Hollis R J, Wilke W W. Antimicrobial activity of 12 broad-spectrum agents tested against 270 nosocomial blood stream infection isolates caused by non-enteric gram-negative bacilli: occurrence of resistance, molecular epidemiology and screening for metallo-enzymes. *Diagnostic Microbiological and Infectious Disease* 29:187-192, 1997.
26. Kato K, Iwai S, Kumasaka K, Horikoshi A, Inada S, Inamatsu T, et al. Survey of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* by the Tokyo Johoku association of Pseudomonas Studies. *Journal of Infectious Chemotherapy* 7:258-262, 2001.
27. Kerr J R, Martin H, Chadwick M V et al. Evidence against transmission of *Pseudomonas aeruginosa* by hands and stethoscopes in a cystic fibrosis unit. *The Journal of hosp Infection* 50:324-326, 2002.
28. Kollef M H. Review article-optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Critical Care* 5:189-95, 2001.
29. Lepelletier D, Perron S, Huguenin H, Picard M, Bemer P, Caillon J, et al. Which strategies follow from the surveillance of multidrug-resistant bacteria to strengthen the control of their spread? A French experience. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 25:162-4, 2004.
30. Lepper M P, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46:2920-2925, 2002.

31. Levin A S, Barone A A, Penco J, Santos M V, Marinho I S, Arruda E A, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clinical infectious disease* 28:1008-11, 1999.
32. Li X, Poole K, Nikaido H. Contributions of MexAB-OprM and an EmrE Homolog to intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides and dyes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47:37-33, 2003.
33. Li X, Zhang L and Poole K. Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45:433-436, 2000.
34. Livermore D M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare?. *Clinical Infectious Disease* 34:634-40, 2002.
35. Magalhães V, Lins A K and Magalhães M. Metallo- β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in hospitals in Recife, PE, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* 36:123-125, 2005.
36. Metha R, Groth M. *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit: lessons learned from screening and genotyping. *Intensive Care Medicine* 27:1263-1268, 2001.
37. Muller-Premru M, Lejko-Zunpac T. Epidemiological typing of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 20:380-383, 2002.

38. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for disk susceptibility tests; seventh edition. Approved Standard M2–A7. NCCLS, Wayne, PA, 2000.
39. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twelfth Informational Supplement. M100-S12. NCCLS, Wayne, PA. 2002.
40. Osmon S, Ward S, Fraser V, Kollef M. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. Chest 125(2):607-616, 2004.
41. Panzig B, Schröder G, Pitten F A, Gründling M. A large outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in north-easter Germany. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 43:415-418, 1999.
42. Peixoto A L F , Barth A L. Antibiotic resistance and molecular typing of *Pseudomonas aeruginosa*: focus on imipenem. The Brazilian Journal of Infectious Disease Vol 6:1-7, 2002.
43. Pellegrino F L P C, Teixeira L M, Carvalho M G S, Nouér SA, Oliveira M P, Sampaio J L M , et al. Occurrence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in different Hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. Journal of Clinical Microbiology 40:2420-24, 2002.
44. Pollack M . Chapter 207: *Pseudomonas aeruginosa*. Mandell: Principles and practice of infectious diseases, 5th ed., Elsevier 2000, pg 2310-17.
45. Poole K , Krebses K , McNally C , Neshat S. Multiple antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: evidence for involvement of an efflux operon. Journal of Bacteriology 175:7363-7372, 1993.

46. Radolph E R, Daryl D D, Heather L V. The effect of an antimicrobial restriction program on *Pseudomonas aeruginosa* resistance to β -lactams in a large teaching hospital. *Pharmacotherapy* 23(5):618-624, 2003.
47. Richards M J, Edwards J R, Culver D H, Gaynes R P, et al. *Critical Care Medicine* 27:887-92, 1999.
48. Sader H S, Cerbara E F V, Luiz D, Hashimoto A. Evaluation of the cephalosporins, cefepime, ceftazidime, against clinical isolates of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 3:231-37, 1999.
49. Sader H S, Pfaller A M, Jones R N, Doern V G, Gales A C, Winokur P L, et al. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in Latin America, 1997: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 3:97-110, 1999.
50. Sader H S, Sampaio J L M, Zocolli C, Jones RN. Results of the 1997 SENTRY antimicrobial surveillance program in three Brazilian medical centers. *The Brazilian Journal of Infectious Disease* 3:63-79, 1999.
51. Sader H.S. et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian Hospitals: Summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. *The Brazilian journal of infectious diseases* 5:200-214, 2001.
52. Savas L, Duran N, Savas N, Önlü Y, Ocak S. The prevalence and resistance patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units in a university hospital. *Turkey Journal of Medicine* 35:317-322, 2005.

53. Silver D. R., Ian L. Cohen, Peter F. Weinberg. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit-Clinical Investigations in Critical Care. Chest 101:194-198,1992.
54. Soraya S A, Ronal N J, Ana C, Sader H S. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centers:5 years report of the SENTRY antimicrobial surveillance Program(1997-2001). Journal of Antimicrobial Chemotherapy 52: 140-41, 2003.
55. Spencer R C. Predominant pathogens found in the European Prevalence of infection in intensive Care Study. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious disease 15:281-285, 1996.
56. Tassios P T, Gennimata V, Maniatis A N, Fock C, Legakis N J, et al. Emergence of multidrug resistance in ubiquitous and dominant *Pseudomonas aeruginosa* serogroup O:11. Journal of Clinical Microbiology Vol 36:897-901, 1998.
57. Tsakris A, Pounaras S, Woodford N, Palepou M, Babini G S, Douboyas J, et al. Outbreak of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1 carbapenemase in Greece. Journal of clinical microbiology 38:1290-1292, 2000.
58. Zar J H. Biostatistical Analysis. Prentice-Hall, New Jersey ,1999.

TABELAS DO ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1 - Distribuição total das amostras segundo o material coletado no Hospital das Clínicas e Hospital Agamenon Magalhães, em Recife –PE.

Material coletado	n	%
Urina	81	26,7
Secreção traqueal	79	26,1
Pele, partes moles ou feridas	60	19,8
Outros ⁽¹⁾	45	14,8
Ponta de cateter monolumen	26	8,6
Sangue	12	4,0
TOTAL ⁽²⁾	303	100,0

n-número de cepas testadas

(1) - Abscesso hepático, bile, escarro, fragmento ósseo, lavado brônquico, líquido cavitário , líquido peritoneal, líquido pleural, cateter de duplo lúmen, secreção, secreção óssea, secreção abdominal, secreção de orifício de saída de dreno, secreção peritoneal e secreção vaginal.

(2) – Para uma das amostras do total de 304, não houve identificação do local.

Tabela 2 –Resultado em percentuais dos testes de sensibilidade da *P.aeruginosa* , por antibiótico, no Hospital das Clínicas e no Hospital Agamenon Magalhães, em Recife –PE.

Antibiótico	Hospital						Valor de p
	HC		Agamenon Magalhães		Os dois hospitais		
	Sensíveis (Testadas)	% de sensíveis	Sensíveis (Testadas)	% de sensíveis	Sensíveis (Testadas)	% de sensíveis	
? Amicacina	98 (159)	61,6	63 (112)	56,3	161 (271)	59,4	p ⁽¹⁾ = 0,3740
? Aztreonam	106 (106)	61,3	62 (108)	57,4	168 (281)	59,8	p ⁽¹⁾ = 0,5205
? Cefepime	95 (162)	58,6	31 (97)	32,0	126 (259)	48,6	p⁽¹⁾ < 0,0001*
? Cefotaxima	18 (171)	10,5	8 (95)	8,4	26 (266)	9,8	p ⁽¹⁾ = 0,5796
? Ciprofloxacina	101 (179)	56,4	43 (38,7)	38,7	144 (290)	49,7	p⁽¹⁾ = 0,0034*
? Gentamicina	106 (185)	57,3	35 (105)	33,3	141 (291)	48,6	p⁽¹⁾ < 0,0001*
? Imipenem	104 (166)	62,7	54 (108)	50,0	158 (274)	57,7	p⁽¹⁾ = 0,0384*
? Meropenem	59 (95)	62,1	55 (101)	54,5	114 (196)	58,2	p ⁽¹⁾ = 0,2779
? Piperacilina-tazobactam	NT		72 (109)	66,1	-	-	**
? Polimixina	NT		86 (97)	88,7	-	-	**
? Ceftazidima	NT		27 (89)	30,3	-	-	**

NT-Não testada

(*) – Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1) –Teste Qui-quadrado de Pearson.

Obs: os números entre parêntesis representam o total de amostras testadas.

Tabela 3 – Resultado em percentuais dos testes de sensibilidade da *P.aeruginosa* , por antibiótico, segundo a unidade de coleta no Hospital das Clínicas e no Hospital Agamenon Magalhães, em Recife –PE.

Antibiótico	Hospital	Local de coleta				Total das coletas		Valor de p
		UTI		Não UTI		n	%	
		n	%	n	%			
? Amicacina	HC	15 (48)	31,3	46 (61)	75,4	61 (109)	56,0	p⁽¹⁾ < 0,0001* p ⁽¹⁾ = 0,6822
	Agamenon Magalhães	16 (27)	59,3	47 (84)	54,8			
? Aztreonam	HC	21 (52)	40,4	46 (68)	67,6	67 (120)	55,8	p⁽¹⁾ = 0,0029* p ⁽¹⁾ = 0,2411
	Agamenon Magalhães	18 (27)	66,7	43 (80)	53,8			
? Cefepime	HC	17 (49)	34,7	43 (65)	66,2	60 (114)	52,6	p⁽¹⁾ = 0,0009* p ⁽¹⁾ = 0,3498
	Agamenon Magalhães	9 (23)	39,1	21 (73)	28,8			
? Cefotaxima	HC	2 (51)	3,9	6 (68)	8,8	8 (119)	6,7	p ⁽²⁾ = 0,4637 p ⁽²⁾ = 0,3816
	Agamenon Magalhães	3 (22)	13,6	5 (73)	6,8			
? Ciprofloxacina	HC	18 (51)	35,3	37 (64)	57,8	55 (115)	47,8	p⁽¹⁾ = 0,0163* p ⁽¹⁾ = 0,4406
	Agamenon Magalhães	12 (27)	44,4	30 (83)	36,1			

? Gentamicina	HC	18 (50)	36,0	42 (68)	61,8	60 (118)	50,8	p⁽¹⁾ = 0,0057* p ⁽¹⁾ = 0,0993
	Agamenon Magalhães	12 (26)	46,2	22 (77)	28,6	34 (103)	33,0	
? Imipenem	HC	19 (51)	37,3	44 (67)	65,7	63 (118)	53,4	p⁽¹⁾ = 0,0022* p ⁽¹⁾ = 0,3389
	Agamenon Magalhães	15 (26)	57,7	38 (81)	46,9	53 (107)	49,5	
? Meropenem	HC	15 (31)	48,4	22 (34)	64,7	37 (65)	56,9	p ⁽¹⁾ = 0,1845 p ⁽¹⁾ = 0,1941
	Agamenon Magalhães	17 (26)	65,4	38 (75)	50,7	55 (101)	54,5	
? Piperacilina-tazobactam	HC	-	-	-	-	-	-	**
	Agamenon Magalhães	19 (27)	70,4	52 (81)	64,2	71 (108)	65,7	p ⁽¹⁾ = 0,5583
? Polimixina	HC	-	-	-	-	-	-	**
	Agamenon Magalhães	20 (23)	87,0	66 (73)	90,4	86 (96)	89,6	p ⁽²⁾ = 0,6985
? Ceftazidina	HC	-	-	-	-	-	-	***
	Agamenon Magalhães	9 (23)	39,1	18 (66)	27,3	27 (89)	30,3	p ⁽¹⁾ = 0,2868

(*) – Associação significativa ao nível de 5,0%.

n-cepas sensíveis testadas

(1) – Teste Qui-quadrado de Pearson.

(2) – Teste Exato de Fisher.

Obs: o n representa o número de cepas sensíveis e os números entre parêntesis representam o total de amostras analisadas.

Tabela 4 – Percentual de resistência cruzada da amicacina com os antibióticos: imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam e polimixina no Hospital das Clínicas e no Hospital Agamenon Magalhães, em Recife –PE.

Antibiótico	Hospital HC		Agamenon Magalhães		Os dois hospitais	
	Resistentes(testadas)	%	Resistentes(testadas)	%	Resistentes(testadas)	%
? Imipenem	46 (151)	30,6	38 (108)	35,2	84 (259)	32,4
? Meropenem	27 (88)	30,7	36 (101)	35,6	63 (189)	33,3
? Piperacilina-tazobactam	NT	-	25 (109)	22,9	25 (109)	22,9
? Polimixina	NT	-	6 (97)	6,2	6 (97)	6,2

Obs: os números entre parêntesis representam o total de amostras analisadas.
NT-não testada.

Tabela 5 – Percentual de da resistência cruzada da ciprofloxacina com os antibióticos: imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam e polimixina no Hospital das Clínicas e no Hospital Agamenon Magalhães, em Recife –PE.

Antibiótico	Hospital HC		Hospital Agamenon Magalhães		Os dois hospitais	
	Resistentes(testadas)	%	Resistentes(testadas)	%	Resistentes(testadas)	%
? Imipenem	54 (155)	34,8	43 (107)	40,2	97 (262)	37,0
? Meropenem	31 (88)	35,2	41 (101)	40,6	72 (189)	38,1
? Piperacilina-tazobactam	NT	-	32 (108)	29,6	32 (108)	29,6
? Polimixina	NT	-	8 (96)	8,3	8 (96)	8,3

**Obs: os números entre parêntesis representam o total de amostras analisadas.
NT-Não testada.**

Tabela 6 - Avaliação do número de amostras resistentes à um painel de nove antibióticos no Hospital das Clínicas e no Hospital Agamenon Magalhães, em Recife –PE.

Número de drogas com resistência	Hospital					
	HC		Hospital Agamenon Magalhães		Os dois hospitais	
	Resistentes	% de resistentes	Resistentes	% de resistentes	Resistentes	% de resistentes
Nenhuma	83	43,2	15	13,4	98	32,2
Uma	21	10,9	11	9,8	32	10,5
Duas	14	7,3	9	8,0	23	7,6
Três	11	5,7	16	14,3	27	8,9
Quatro	9	4,7	13	11,6	22	7,2
Cinco	9	4,7	8	7,1	17	5,6
Seis	28	14,6	13	11,6	41	13,5
TOTAL	192	100,0	112	100,0	304	100,0

OBS: foram considerados para análise os seguintes antibióticos: amicacina, aztreonam, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam e polimixina.

ANEXOS



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 120/2005 CEP/CCS/UFPE

Recife, 21 de junho de 2005.

Ref. Protocolo de Pesquisa N.º 064/2005 CEP - CCS/UFPE

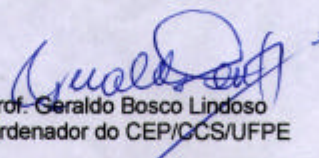
Título: "Características das *Pseudomonas aeruginosas* multidroga resistentes em unidades de terapia intensiva do Recife."

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 21 de junho de 2005.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa.

Atenciosamente,


Prof. Geraldo Bosco Lindoso
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

Ao
Dr. Eduardo A. Pessoa de Figueiredo.
Mestrado Medicina Interna CCS – UFPE.

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica é uma publicação bimestral da SBCCM. seu principal objetivo é publicar artigos que contribuam para o conhecimento científico da classe médica, que não tenham sido e nem venham a ser publicados em outros periódicos. A Revista aceita para publicação: Editoriais, Artigos Originais, Artigos de Revisão, Relatos de Casos, Correlação Anatomoclínica, Cartas ao Editor, Resenhas de Livros e Notícias. Trabalhos de outra natureza poderão ser aceitos para publicação, através da avaliação do Conselho Editorial.

A Revista adota as "Normas de Vancouver" – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.icmje.org>. Apresentamos a seguir as orientações aos autores para a elaboração de seus trabalhos a serem publicados na SBCCM.

INFORMAÇÕES GERAIS

Os artigos e correspondências deverão ser enviados para:
Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Rua Botucatu, 572 – conj. 112
04023-061 – São Paulo – SP

Os artigos deverão ser escritos em Português, em linguagem clara e precisa. Artigos em Inglês poderão ser aceitos, a critério do Conselho Editorial.

As relatar experimentos com seres humanos, indique se os procedimentos seguidos estão de acordo com os padrões éticos do comitê responsável pela experimentação humana (institucional ou regional) e com a Declaração de Helsinque de 1975, tal como revista em 1983.

Cada original deverá vir acompanhado de uma cópia impressa, inclusive fotografias, gráficos etc. e **disquete em formato compatível com Windows além de correspondência ao Editor contendo Documento de Transferência de Direitos Autorais Patrimoniais** disponível no site: <http://www.sbccm.org.br/publica/direitos.htm> devidamente assinado pelo(s) autor(es).

ESTILO E PREPARAÇÃO DOS TRABALHOS

O trabalho deverá ser digitado, no máximo, em 20 laudas de 30 linhas, com margem de 3 cm de cada lado, superior, inferior, esquerda e direita. Todas as páginas, exceto a do título, devem ser numeradas.

PÁGINA TÍTULO

A página título deverá conter:

- título do artigo em Português e Inglês;
- nome, completo do(s) autor(es);
- qualificação e instituição de cada um dos autores;
- instituição na qual o trabalho foi realizado;
- categoria da seção na qual o manuscrito será incluído;
- endereço, número de telefone e fax do primeiro autor e endereço eletrônico de um dos autores (e-mail);
- título resumido (não exceder 50 letras e espaços)

RESUMO

O Resumo, com no máximo 250 palavras, deverá conter Objetivos, Métodos, Resultados, e Conclusões. Após o resumo deverão ser indicados, no máximo, seis Descritores (Palavras-Chave) Recomendados e utilização do DeCs – Descritores em Ciência da Saúde da Bireme, disponível em <http://decs.bvs.br/>

SUMMARY

O Summary visa facilitar a compreensão do artigo. Apresentado em folha separada, deverá conter até 250 palavras e seguir a disposição: Objectives, Methods, Results, Conclusions. Deve ser seguido de no máximo seis Key words (Palavras-chave). Recomenda-se o uso do DeCs – Descritores em Ciências da Saúde da BVS/BIREME, disponível em <http://decs.bvs.br/>, para as palavras-chave em português e inglês.

ARTIGOS ORIGINAIS

Os artigos originais deverão conter, obrigatoriamente, Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas, além de Resumo, Summary, Descritores e Key words. Referências de "resultados não publicados" e "comunicação pessoal" devem aparecer entre os parênteses, seguindo o(s) nome(s) individual no texto. Exemplo: Andrade AC, Silveira PA e Garrido LC (resultados não publicados). O autor deve obter permissão para usar "comunicação pessoal".

Assinatura anual: R\$ 130,00 (incluindo porte, pagamento adiantado). Todos os cheques e outras formas de quitação deverão ser pagáveis à Sociedade Brasileira de Clínica Médica

ARTIGOS DE REVISÃO

Nos artigos de revisão é importante que a sistematização de apresentação seja didática. Os artigos de revisão dispensam Resumo e Summary, mas devem conter, obrigatoriamente, Descritores (palavras-chave) e Key words.

RELATO DE CASOS

Os relatos de casos, salvo os de caráter excepcional, não deverão ultrapassar a três laudas, conter no máximo três ilustrações e quatro autores. O número de referências bibliográficas não deve exceder o cited citations.

Os relatos de casos e as correlações anatomoclínicas deverão conter: Introdução, Apresentação do Caso, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas.

NOTAS DE RODAPÉ

Só as estritamente necessárias, devem ser assinaladas no texto e apresentadas em folha separada após a do Resumo, com o subtítulo "Nota de rodapé".

AGRADECIMENTOS

Apenas a quem colabore de modo significativo na realização do trabalho. Devem vir após o término do artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As referências bibliográficas devem ser dispostas consecutivamente, de acordo com a citação no texto, e obrigatória a sua citação. O título do periódico deverá ter seu nome abreviado, segundo o Cumulated Index Medicus ou de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Devem ser citados somente os seis primeiros autores, seguido de et al. Alguns exemplos:

Röse ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schilding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

Autor pessoal:

Maron KJ, Proud I, Krey B. Hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Autor corporativo

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

Indicação de tipo de artigo

Cancer in South Africa [editorial] *S Afr Med J* 1994;84:15.

Capítulo de livro

Phillips SJ, Whelan JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Artigos na internet

Mar se SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis [serial online]* 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/cid/ETD/leid.htm>

Os artigos em processo de publicação, podem ser citados nas Referências Bibliográficas, porém de maneira completa, exceto para o número do(s) página(s), e devem terminar com (em publicação) entre parênteses.

FIGURAS E TABELAS

Devem ser apresentadas apenas quando necessárias para efetiva compreensão do texto e dos dados. Serão aceitas no máximo quatro ilustrações, as quais compreendem figuras, tabelas, gráficos ou fotos.

a) As figuras, sempre em preto e branco, devem ser originais e de boa qualidade. As letras e símbolos devem estar na legenda.

b) As legendas das figuras e tabelas devem permitir sua perfeita compreensão, independente do texto.

c) As tabelas, com título e legenda, deverão estar em folhas individuais.

d) Cada figura deverá conter, no verso, o nome do primeiro autor e número da figura, e sua posição deverá ser indicada com uma seta. Figuras e tabelas, em folhas individuais, deverão ser numeradas separadamente, usando algarismo arábico, na ordem em que aparecem no texto.

USO DE ABREVIACOES

O uso de abreviações deve ser mínimo. Quando expressões extensas devem ser repetidas, recomenda-se que suas iniciais maiúsculas as substituam após a primeira menção. Esta deve ser seguida das iniciais entre parênteses. Todas as abreviações em tabelas e figuras devem ser definidas nas respectivas legendas.

A *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* destina-se à publicação de trabalhos científicos relacionados às doenças tropicais. A Revista tem periodicidade bimestral e aceitará trabalhos de pesquisadores brasileiros ou estrangeiros desde que obedeam às normas e que sejam aprovados pelos relatores indicados pelos Editores.

1. Além de artigos, a Revista publica comunicações, artigos de opinião, notas prévias, relatórios técnicos, relatos de casos, cartas ao editor, fatos históricos, resenhas bibliográficas e editoriais. Artigos de revisão, Artigos de opinião e editoriais serão publicados por solicitação do Corpo Editorial.

2. Os trabalhos devem ser originais e inéditos, digitados em espaço duplo, deixando margem de 3cm à esquerda, páginas numeradas e remetidos em três vias, sendo uma a original. Após revisão, pede-se que os trabalhos sejam enviados em disquete, devidamente acompanhados de uma cópia impressa da versão revisada.

3. Normas para enviar trabalhos, após revisão, versão eletrônico; obedecer os seguintes requisitos:

a) podem ser utilizados disquetes MS-DOS compatíveis no formato 3 1/2". Disquetes de Macintosh no formato 3 1/2" também serão aceitos.

Elimine dos disquetes todos os arquivos não pertinentes ao artigo enviado. Escreva na etiqueta do disquete: título do artigo, nome do autor, nome do arquivo, editor de texto utilizado e nome dos arquivos acessórios (folhas de estilos, gráficos, tabelas etc.);

b) envie artigos compatíveis com os seguintes processadores de texto: Word para Windows (versão 7.0 ou anterior), Word para Mac (versão 6.0 ou anterior), outros formatos podem ser aceitos mediante consulta prévia. Nunca envie artigos em formato ASCII (só texto "text only");

c) ao redigir o texto, o comando de retorno de linha ("Enter") deve ser utilizado exclusivamente no final dos parágrafos. Não adicione espaços extras ou "tabs" ao texto para obter recuo da primeira linha ou centralização de títulos na página. Tampouco retornos ("enters") adicionais para espaçar os parágrafos. Para obter estes efeitos, utilize apenas os comandos de formatação de parágrafo, disponíveis em todos os editores de texto acima;

d) podem ser incluídas tabelas, desde que montadas no próprio editor de texto. Observações e notas de rodapé devem ser, preferencialmente, colocadas após o final do artigo, devidamente numeradas e referenciadas;

e) ilustrações, tabelas e gráficos produzidos em outros programas e "importados" para inclusão no texto devem ser enviados em arquivos anexos, em formatos universais de fácil compatibilidade (TIFF, BMP, PICT, GIF etc.). Evite formatos não-padroneizados (EPS, WMF etc.) e arquivos que só podem ser abertos por programas específicos. De qualquer forma, envie sempre uma cópia bem impressa do gráfico, tabela ou ilustração para eventual reprodução.

4. Os trabalhos devem ser redigidos em português ou em inglês. A linguagem deve ser clara e precisa, e o texto conciso normalmente não ultrapassando 12 páginas digitadas para "Artigos" e 6 para "Comunicações".

5. A seguinte seqüência deve ser observada:

a) título original e traduzido e nome dos autores, evitando abreviar sobrenomes, em letras minúsculas na ordem direta, e respectiva afiliação. No rodapé, Instituição onde foi realizado o trabalho e afiliação de cada autor, imprescindivelmente; órgão financiador e o endereço completo para correspondência, inclusive telefone, fax e e-mail;

b) resumo: máximo de 150 palavras para os artigos e 50 para as comunicações e relato de casos. Deve ser informativo e não indicativo, apresentando o objetivo do trabalho, como foi realizado, os resultados alcançados e a conclusão. Não usar abreviaturas ou citações bibliográficas. Citar 4 ou 5 palavras-chaves, respectivamente para artigos, relatos de casos e comunicações que expressem com precisão o conteúdo do trabalho;

c) abstract: inserido logo após o resumo, deve ser a tradução fiel do mesmo, seguido pelas key-words.

d) introdução: clara, objetiva, contendo informações que justifiquem o trabalho, restringindo as citações ao necessário;

e) material e métodos: descrição concisa, sem omitir o essencial para compreensão e reprodução do trabalho. Métodos e técnicas já estabelecidas devem ser referidos por citação;

The *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* publishes scientific papers related to tropical diseases, preventive medicine, public health and related subjects. The Revista appears six times a year and accepts papers from Brazilian or foreign workers which conform with these Regulations and are approved by referees selected by the Editors.

1. As well as full papers the Revista publishes short communications, preliminary studies, new techniques, case reports, letters of the editor, historical events, bibliographic abstracts and editorials. Literature review and editorial will be published only when requested by the Editorial Board.

2. The papers must be original and unedited, typed on A4 paper, in double spacing with a margin of 3cm on the left side of the page. Three copies must be sent to the address given below, one of which must be the original.

3. The articles should be sent through diskettes together with three printed copies of the reviewed version, once observed the following requirements:

a) compatible 3 1/2" MS-DOS diskettes can be used. Macintosh diskettes in the format 3 1/2" will also be accepted. Eliminate from the diskettes any file not related to the paper which is being sent, including previous versions, back-ups and temporary files. The diskette label should contain: title of the article, author's name, file name, text editor utilized, and the accessory files names (style, sheets, graphics, tables, etc.);

b) the author is asked to send works compatible with the following text processings: Word for Windows (7.0 or prior version), Word for Macintosh (6.0 or prior version). Other formats can be accepted but under previously agreement. Articles in ASCII (text only) format should never be sent;

c) when editing the text, the "enter" command may exclusively be used in the end of the paragraphs. Do not add extra spaces of "tabs" to the text in order to get first line backing nor title centralization in the page. Neither use additional backspacers ("enters") to space the paragraphs. To obtain these results, just use the paragraph format commands available in all the above mentioned text editors;

d) tables can be included since they are set up in the text editor itself. Notes and footnotes should preferably appear after the end of the article duly numbered and referenced as well;

e) illustrations, tables and graphs produced in other programs and "imported" for inclusion in the text should be sent in attached files, in easily compatible universal formats (TIFF, BMP, PICT, GIF, etc.). Avoid non-standardized formats (EPS, WMF, etc.) and files that only can be opened by specific programs. Anyway, always send a well printed copy of the graph, table or illustration for reproduction if necessary.

4. The papers must be written in Portuguese or in English. Written in a clear precise manner, the text should be sufficiently concise to normally not exceed twelve type-written pages for papers and six for short communications.

5. The following sequence should be observed:

a) title of the paper (the original and translated one) and name of the authors in small letters. In the bottom of the page, the title of the institution where the work was done, affiliation of the authors source of financial support (if any) and complete address for correspondence, including telephone, fax number and e-mail;

b) abstract: 150 words long for articles and 50 for communications and case reports. This should summarise the objective of the work presented, how it was carried out, the results achieved and the conclusion reached. Abbreviations or bibliographic citations should be included. Cite four or five key words for indexing;

c) resumo: just after the summary in the language of the paper must be a faithful translation of the abstract, followed by the key-words;

d) introduction: clearly and objectively the purpose of the research, with information justifying the work, relating to previous paper in this field; reducing the citations to a minimum;

e) material and methods: in a precise manner the techniques necessary to understand and reproduce the works should be cited. Established methods should be referenced;

f) **resultados:** sempre que necessário devem ser acompanhados por tabelas, figuras ou outras ilustrações, auto-explicativas. Texto e documentação devem ser complementares. Quando aplicáveis, os dados deverão ser submetidos à análise estatística. O conteúdo deve ser informativo, não interpretativo;

g) **discussão:** limitar aos resultados obtidos e conter somente as referências necessárias. O conteúdo deve ser interpretativo e as hipóteses e especulações formuladas com base nos achados;

h) **agradecimentos:** limitados ao indispensável;

i) **referências bibliográficas:** digitadas em minúsculas, sem ponto entre as abreviaturas, em espaço duplo, numeradas e ordenadas em ordem alfabética pelo último sobrenome do autor; citar todos os autores de cada referência. Quando houver mais de uma citação do mesmo autor, seguir a ordem cronológica. As citações devem ser referidas no texto pelos respectivos números, acima da palavra correspondente, sem vírgula e sem parênteses; na lista de referências, deve seguir o seguinte estilo e pontuação:

- *Artigos em periódicos* (os títulos dos periódicos devem aparecer por extenso):

1. Coura JR, Conceição MJ. Estado comparativo dos métodos de Lutz, Kato e Simões Barbosa no diagnóstico da esquistossomose mansoni. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 8:153-158, 1974.

- *Livros:*

2. Chandra RK, Newberne PM. Nutrition, immunity and infection: mechanisms of interactions. Plenum, New York, 1977.

- *Capítulos de livros:*

3. Fulton JD. Diagnosis of protozoal diseases. In: Gell PGH, Coombs RRA (ed) *Clinical aspects of immunology*, 2nd edition, Blackwell, Oxford, p.133-136, 1968.

- *Resumos de Congressos:*

4. Daher RH, Almeida Netto JC, Pereira LJA. Disfunção hepática na malária grave. Estudo de 161 casos. In: *Resumos do XXXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasília p.16, 1995.

- *Teses:*

5. Tavares W. Contaminação do solo do Estado do Rio de Janeiro pelo *Clostridium tetani*. Contribuição ao conhecimento da distribuição natural do bacilo tetânico. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 1975.

Somente deverão ser citados os trabalhos publicados. Dados não publicados ou comunicações pessoais devem ser referidos no texto da seguinte forma: (AB Figueiredo: comunicação pessoal, 1980) e (CD Dias, EF Oliveira: dados não publicados).

6. **Imagens em DIP.** 1. No máximo três fotos da melhor qualidade possível. 2. No máximo três autores. 3. No máximo três referências.

4. As referências não são citadas no texto. 5. No máximo 250 palavras. 6. Não há espaço para agradecimentos. 7. O enfoque deve ser colocado na descrição das figuras. 8. O tema deve trazer consigo alguma lição clínica. 9. Procurar valorizar estudos brasileiros nas referências.

7. **Tabelas:** numeradas em algarismos arábicos e dotadas de título descritivo conciso. Manter seu número ao mínimo necessário e lembrar que tabelas muito grandes são difíceis de serem lidas. Devem ser digitadas em espaço duplo em folhas separadas, sem linhas verticais e as unidades referidas no título de cada coluna. Todos os dados das tabelas, inclusive o título, devem ser em minúsculas, exceto as siglas, os dados estatísticos e/ou resultados percentuais deverão ter apenas uma casa decimal, após a vírgula, as fotografias devem ser originais.

8. **Ilustrações:** de boa qualidade e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. Além das fotografias, os gráficos, quadros, esquemas, etc devem ser referidos no texto como figuras. Anotar no verso com lápis o número da figura e o nome do autor e trabalho. Listar as legendas numeradas com os respectivos símbolos e convenções em folha separada e em espaço duplo. O número de ilustrações deve ser restrito ao mínimo necessário.

9. **Comitê de ética:** no trabalho de pesquisa envolvendo seres humanos, deverá constar o nº do processo e o nome do Comitê de Ética que o aprovou.

10. **Permissão dos autores:** anexar carta com o ciente de todos os autores concordando com a publicação.

Endereço para remessa de trabalhos:

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Caixa Postal 118, 38001-970 Uberaba, MG, Brasil
Tel: 34 3318-5287, Fax: 55 34 3318-5279 ou
Caixa Postal 04-671, 70919-970 Brasília, DF, Brasil
Fax: 55 61 273-2811.

f) **results:** always when necessary should be accompanied by tables, figures or illustrations which present the data in such a clear manner so that only commentary and not duplication is necessary in the text, which should complement this data organization. When indicated, the data must be subjected to statistical analysis. This section should be informative not an interpretation;

g) **discussion:** the results are interpreted in the light of present understanding of the problem with the necessary references. Caution should be exercised with reference to hypotheses and speculations include only those that clarify the thinking behind the line of discussion;

h) **acknowledgements:** limited to those considered essential;

i) **references:** typed in small letters, without full stop between the abbreviations, in double spacing, numbered in an alphabetical order using the last surname of the author; all the authors must be cited. When there is more than one citation from the same author, a chronological order is followed. The citations, whose numbers come above the corresponding word without neither comma nor parenthesis, in the text must refer to the numeration in the reference list which has the following style and punctuation:

- *Articles in periodicals:* the titles of the periodicals must appear in full as below:

Coura JR, Conceição MJ. Estado comparativo dos métodos de Lutz, Kato e Simões Barbosa no diagnóstico da esquistossomose mansoni. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 8:153-158, 1974.

- *Books:*

Chandra RK, Newberne PM. Nutrition, immunity and infection: mechanisms of interactions. Plenum, New York, 1977.

- *Book chapters:*

Fulton JD. Diagnosis of protozoal diseases. In: Gell PGH, Coombs RRA (ed) *Clinical aspects of immunology*, 2nd edition, Blackwell, Oxford, p.133-136, 1968.

- *Abstract from meeting:*

Brener Z. Variações intra-específicas do *Trypanosoma cruzi* e patogenia da doença de Chagas. In: *Resumos do XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasília p.371, 1977.

- *Theses:*

Tavares W. Contaminação do solo do Estado do Rio de Janeiro pelo *Clostridium tetani*. Contribuição ao conhecimento da distribuição natural do bacilo tetânico. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 1975.

Only published papers or papers in press can be cited in the reference list. Unpublished data or personal communications should be mentioned in the text as (AB Figueiredo: personal communication, 1980) or (CD Dinis, EF Oliveira: unpublished data).

6. **Images in Infectious Diseases.** 1. To the maximum three photographs of the best quality as possible. 2. To the maximum three authors. 3. To the maximum three references. 4. The references are not cited in the text. 5. To the maximum 250 words. 6. There is no space for thanks. 7. The emphasis must be put on the figures description. 8. The theme must involve some clinical lesson. 9. Try to appraise Brazilian studies in the references.

7. **Tables:** should be numbered in arabic numeral with a short descriptive title. Try to keep tables to a minimum, and remember that large tables are difficult to understand. They must be typed on separate sheets, with no vertical lines, with units referred to at the head of each column. Tables' data, including the title, must be written in small letters, except the abbreviations;

8. **Illustrations:** should be of good quality and consecutively numbered in arabic numerals. Beside the photographs, graphics, picture etc must be referred in the text as Figures. Note on the reverse in pencil the number of the figure and the name of the author and paper. The titles should be listed on a separate sheet using the reference numbers. The minimum number of illustrations should be submitted.

9. **Ethics committee:** research work on human beings must present the number of the process and the name of the Ethics Committee which has approved it.

10. **Authors agreement:** a written statement of all authors giving permission for publication of the paper is required.

Address for submission of papers:

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Caixa Postal 118, 38001-970 Uberaba, MG, Brazil
Phone: 55 34 3318-5287, Fax: 55 34 3318-5279 or
Caixa Postal 04-671, 70919-970 Brasília, DF, Brazil
Fax: 55 61 273-2811.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N°. 008/2006-CEP/CCS/UFPE

Recife, 22 de fevereiro de 2006

Protocolo de pesquisa N°. 064/2005-CEP/CCS

Título Original: "Características das Pseudomonas aeruginosas multidroga resistentes em Unidades de Terapia Intensiva de Pernambuco".

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE recebeu em 09/02/2006 a emenda do Protocolo em epigrafe e analisou de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

SITUAÇÃO: APROVADO

Atenciosamente,

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

Ao
Mestrando. Eduardo * Pessoa de Figueiredo
Prog. De Pós-graduação em Medicina Interna – CCS/UFPE

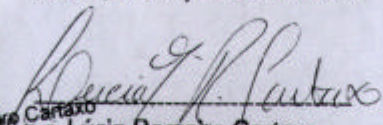
Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cid. Universitária, 50670-901, Recife - PE, Tel/fax: (81) 2126. 8588; cepccs@ufpe.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos, para fim de pesquisa no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), que concordamos com realização do estudo "Características das Pseudomonas MDR nas unidades de terapia intensiva do Recife", inclusive disponibilizando os prontuários necessários para a obtenção dos dados. A referida pesquisa ficará sob a responsabilidade do pesquisador mestrando – Eduardo Andrada Pessoa de Figueredo – médico efetivo da UTI – HC, sob a orientação da professora Heloisa Ramos do departamento de infectologia da UFPE. ✓

Recife, 06 de junho de 2005.


Lúcia Romeiro Cartaxo
Lúcia Romeiro Cartaxo
SIAPE 1131687
Chefe do SAME-HC-UFPE
SIAPE 1131687

Termo de solicitação

Para pesquisa médica



Ao Diretor Médico do Hospital das Clínicas

Venho por esta solicitar a autorização de pesquisa indireta em seres humanos em vosso serviço de terapia intensiva, com o intuito e interesse de melhoria de tratamento dos pacientes nas Unidades de Terapia Intensiva do Recife, procurando através de pesquisa genotípica e fenotípica, analisar a espécie *Pseudomonas aeruginosa*, que se comporte com múltipla resistência antibacteriana.

Tal pesquisa não identificará diretamente o Hospital ou o paciente em questão, que estejam sendo estudados, bem como, não entraremos em contato direto com o paciente, apenas coletando dados e informações do referido através do prontuário do mesmo.

Asseguramos envio dos resultados finais com absoluto sigilo, com fim de informe técnico e conhecimento pelo corpo da referida Unidade de Terapia Intensiva, para regulação e mudanças terapêuticas, passíveis de realização ou não, no entendimento do referido chefe da Unidade pesquisada em questão.

A pesquisa se destina a concretização de Tese de Mestrado intitulada-Perfil fenotípico e genotípico da *Pseudomonas aeruginosa* nas Unidades de Terapia Intensiva públicas e privadas do Recife. Trabalhos similares estão sendo desenvolvidos em todo o País, inclusive com outra Tese de Mestrado realizada na Universidade de Pernambuco no Hospital Oswaldo Cruz, e como tal, pretendemos contribuir para melhoria científica nacional e local.

Asseguramos mais uma vez completo sigilo sobre os dados, repassando para as entidades envolvidas toda análise do conteúdo extraído da pesquisa. A pesquisa transcorrerá apenas com o prontuário dos pacientes, não havendo dano ou necessidade de realização de nenhum tipo de exame clínico, laboratorial ou de imagem novo ou a mais dos que já tenham sido realizados, no paciente internado no referido nosocômio.

A análise partirá da identificação rotineira da *Pseudomonas aeruginosa* multi-droga resistente que estejam presentes nas cultura(s)-1 ou mais amostras de feridas cutâneas,

feridas operatórias, secreção traqueal, hemoculturas, abscessos , uroculturas e escaras- através de técnicas usuais de cultivo nos laboratórios de referência da Unidade de Terapia Intensiva em estudo.

A partir deste ponto, buscaremos ativamente ,no prontuário, dados de interesse como : índices prognósticos- APACHEII , antibioticoterapia prévia, presença de insuficiência renal , uso de drogas vasoativas, índices de leucometria, comorbidades e outros parâmetros já constados no prontuário, bem como a evolução final do paciente enquanto transcorrer o referido estudo.

Asseguramos ainda o direito de sair do referido estudo, a qualquer momento que a chefia do serviço da Unidade de terapia intensiva assim entender e desejar, sem que isto ocorra em fato ou dano a Unidade estudada em questão.

O referido projeto tramitará no Conselho de Ética Médica da Universidade Federal de Pernambuco , para que possa então entrar em vigor e se posto em prática na Unidade de Terapia Intensiva pesquisada.

Sendo assim , declaro ciente do termo (presente em 2 vias e 2 páginas) e em comum acordo com o protocolo de pesquisa:

Marcelo Salazar

Diretor Médico do Hospital das Clínicas

Prof^o Marcelo Salazar
Diretor Técnico - HC
Sape 0587251 - UFPE

✓

Recife 12 de Agosto de 2004

Reconhecido por:

Eduardo A P de Figueiredo

Médico CRM 12023

Mestrando do departamento de Medicina Interna da Universidade Federal de Pernambuco

Termo de solicitação

Para pesquisa médica

Ao Diretor Médico do Hospital Agamenon Magalhães

Venho por esta solicitar a autorização de pesquisa indireta em seres humanos em vosso serviço de terapia intensiva, com o intuito e interesse de melhoria de tratamento dos pacientes nas Unidades de Terapia Intensiva do Recife, procurando através de pesquisa genotípica e fenotípica, analisar a espécie *Pseudomonas aeruginosa*, que se comporte com múltipla resistência antibacteriana.

Tal pesquisa não identificará diretamente o Hospital ou o paciente em questão, que estejam sendo estudados, bem como, não entraremos em contato direto com o paciente, apenas coletando dados e informações do referido através do prontuário do mesmo.

Asseguramos envio dos resultados finais com absoluto sigilo, com fim de informe técnico e conhecimento pelo corpo da referida Unidade de Terapia Intensiva, para regulação e mudanças terapêuticas, passíveis de realização ou não, no entendimento do referido chefe da Unidade pesquisada em questão.

A pesquisa se destina a concretização de Tese de Mestrado intitulada-Perfil fenotípico e genotípico da *Pseudomonas aeruginosa* nas Unidades de Terapia Intensiva públicas e privadas do Recife. Trabalhos similares estão sendo desenvolvidos em todo o País, inclusive com outra Tese de Mestrado realizada na Universidade de Pernambuco no Hospital Oswaldo Cruz, e como tal, pretendemos contribuir para melhoria científica nacional e local.

Asseguramos mais uma vez completo sigilo sobre os dados, repassando para as entidades envolvidas toda análise do conteúdo extraído da pesquisa. A pesquisa transcorrerá apenas com o prontuário dos pacientes, não havendo dano ou necessidade de realização de nenhum tipo de exame clínico, laboratorial ou de imagem novo ou a mais dos que já tenham sido realizados, no paciente internado no referido nosocômio.

A análise partirá da identificação rotineira da *Pseudomonas aeruginosa* multi-droga resistente que estejam presentes nas cultura(s)-1 ou mais amostras de feridas cutâneas, feridas operatórias, secreção traqueal, hemoculturas, abscessos, uroculturas e

escaras- através de técnicas usuais de cultivo nos laboratórios de referência da Unidade de Terapia Intensiva em estudo.

A partir deste ponto, buscaremos ativamente ,no prontuário, dados de interesse como : índices prognósticos- APACHEII , antibioticoterapia prévia, presença de insuficiência renal , uso de drogas vasoativas, índices de leucometria, comorbidades e outros parâmetros já constados no prontuário, bem como a evolução final do paciente enquanto transcorrer o referido estudo.

Asseguramos ainda o direito de sair do referido estudo, a qualquer momento que a chefia do serviço da Unidade de terapia intensiva assim entender e desejar, sem que isto ocorra em fato ou dano a Unidade estudada em questão.

O referido projeto tramitará no Conselho de Ética Médica da Universidade Federal de Pernambuco , para que possa então entrar em vigor e se posto em prática na Unidade de Terapia Intensiva pesquisada.

Sendo assim , declaro ciente do termo (presente em 2 vias e 2 páginas) e em comum acordo com o protocolo de pesquisa:

Dr. Teodorico Neto
Médico do Ass. Médica Geral
MAGNAN - Matr. 153.539-0

Diretor Médico do Hospital Agamenon Magalhães

Recife 10 de SETEMBRO de 2004

Reconhecido por:

Eduardo A P de Figueiredo

Médico CRM 12023

Mestrando do departamento de Medicina Interna da Universidade Federal de Pernambuco

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)