

ESTUDO DA EPIDEMIOLOGIA E PERFIL DE SENSIBILIDADE DA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

ERNANI RODRIGO PAVIANI¹
CLÁUDIO BERDUN STADNIK²
ISABELA HEINEK³

1. Farmacêutico, Travessa Tuyuty 73/32, cidade baixa. 90050270-Porto Alegre (RS).
E-mail do autor responsável: erpaviani@bol.com.br
2. Coordenador do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HED
3. Professora Doutora do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, UFRGS.

INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa é o mais importante patógeno humano no gênero *Pseudomonas*. Considerando que a *P. aeruginosa* é uma bactéria ubiqüitária e faz parte da microbiota humana, ela raramente se torna a causa de infecções comunitárias em indivíduos saudáveis. No entanto, em ambientes hospitalares, esta bactéria torna-se um agente infeccioso importante, principalmente em pacientes predispostos, que apresentam quebra de barreiras físicas e imunossupressão. Além disto, o número de fatores de virulência é significativamente maior em cepas providas de isolados clínicos, quando comparados às cepas do meio ambiente²⁸.

Quase todos os equipamentos e materiais hospitalares, principalmente com componentes líquidos, podem servir de reservatório para a *P. aeruginosa*, incluindo equipamentos de ventilação assistida, fluídos de administração intravenosa, e desinfetantes²⁷.

No Brasil, dados do programa SENTRY mostraram que a *P. aeruginosa* foi o patógeno mais freqüentemente isolado em pacientes com pneumonia hospitalar, a segunda causa mais freqüente de infecção urinária e infecção de ferida cirúrgica e o sétimo patógeno mais comum em infecções da corrente sangüínea, nos hospitais avaliados pelo programa²⁴. Foi, também, o segundo patógeno mais freqüente em queimados²⁵.

São graves as conseqüências de infecções hospitalares, não só do ponto de vista individual, como institucional. O paciente acaba sendo submetido a tratamentos agressivos, sua permanência, no hospital, é prolongada e sua evolução pode ser fatal. Para a instituição, as perdas são enormes, com o aumento da letalidade e

morbidade, aumento dos custos e do período de internação e diminuição da oferta de leitos à comunidade⁷. Trabalhos de incidência e prevalência de infecções hospitalares demonstram taxa médias de 8%³⁰.

Há varias conseqüências do uso abusivo e/ou impróprio de antimicrobianos, tais como: toxicidade dos fármacos, aumento do tempo de internação e dos custos, alteração na microbiota do paciente, seleção de microrganismos resistentes. A proporção de bactérias resistentes a determinado medicamento aumenta, de acordo com o uso desse fármaco²¹. Muitas publicações têm mencionado um aumento importante na freqüência e na resistência da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos^{6,8,10,13,29}. A *P. aeruginosa* é intrinsecamente resistente a vários antimicrobianos, incluindo cloranfenicol, tetraciclina, algumas quinolonas e betalactâmicos²⁸. Entre os antimicrobianos usados para o tratamento das infecções por *P. aeruginosa* estão, penicilinas (piperacilina), cefalosporinas (ceftazidima, cefepima), carbapenêmicos (imipenem, meropenem), monobactams (aztreonam), aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, ampicacina) e fluoroquinolonas (ciprofloxacina)²⁸.

A resistência aos β -lactâmicos ocorre por mecanismos variados; produção da β -lactamase AmpC, β -lactamases de espectro estendido, carbapenemases^{4,18}, diminuição da permeabilidade celular, e mecanismo de efluxo estão entre os descritos¹⁹. A perda da permeabilidade e o mecanismo ativo de efluxo podem afetar a atividade de outros tipos de fármacos como aminoglicosídeos e quinolonas. Esta pode ser complementada com alterações na DNA girase¹². Atualmente, tem sido relatado a incidência de *P. aeruginosa* multi-resistentes^{2,33}.

A frequência de patógenos e a resistência aos antimicrobianos podem variar significativamente, de um país para o outro, e, também, entre diferentes hospitais do mesmo país. Programas de vigilância institucionais são essenciais para guiar a terapia empírica, as medidas de controle de infecção e diminuir a resistência aos fármacos, aumentando o índice terapêutico. Os isolados clínicos de *P. aeruginosa* da América Latina são, em geral, mais resistentes a todas as classes de antimicrobianos ativas contra ela, quando comparados com isolados da América do Norte, Europa e Ásia Oriental^{10,13}.

Devido a esta situação, desenvolvemos um estudo retrospectivo, para avaliar a epidemiologia da *P. aeruginosa*, no Hospital Ernesto Dornelles (HED), analisar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, no período de estudo, observando, também, o consumo de alguns antibióticos relevantes na terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Um total de 121 isolados clínicos de *P. aeruginosa* foram obtidos de 97 pacientes, em um hospital de cuidados terciários com 19 leitos na CTI médico-cirúrgica, no Município de Porto Alegre (RS), entre janeiro de 2001 e dezembro de 2002.

Durante o período deste estudo retrospectivo observacional transversal, as informações foram armazenadas no programa de análises epidemiológica EpInfo 6.02, mantido atualizado pelo serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH). A identificação bacteriana e a sensibilidade da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos foram realizadas, através do Sistema Automatizado Vitek® (Vitek Systems Inc., Hazelwood, Mo, USA). Este sistema permite um rápido ensaio das amostras, sendo utilizado como método padrão na rotina do hospital.

Os seguintes antibióticos foram testados: amicacina, gentamicina, tobramicina, aztreonam, ceftazidima, cefepima, imipenem, ciprofloxacina e piperacilina/tazobactam. As taxas de resistência, neste estudo, incluem as amostras consideradas intermediárias.

O consumo de antimicrobianos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002, foi obtido, através do sistema informatizado de prescrição médica. Foram analisados os dados de consumo de amicacina, cefalosporinas de terceira geração (ceftazidima e ceftriaxona), cefepima, carbapenêmicos (imipenem e meropenem), ciprofloxacina e piperacilina/tazobactam. Os resultados foram expressos em dose diária definida por mil pacientes/dia (DDD/1000 paciente/dia). A DDD foram obtidas do *National Nosocomial Infections Surveillance Report* (NNIS, 2002)²² e quando este não informava, foi considerada a dose normal para adultos, com função renal e hepática normal.

A análise estatística foi realizada pelo teste “chi-square” (X^2), que avaliou a significância entre a sensibilidade dos isolados, na CTI e nas UNI, e a sensibilidade entre os diferentes materiais. O teste de Fisher’s foi empregado na análise das variações de sensibilidade ocorridas, durante o período de estudo. Considerando-se como significante $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

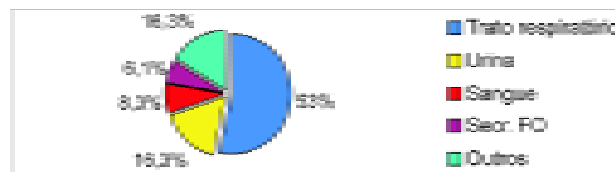
No período de estudo, a *Pseudomonas aeruginosa* encontrava-se como quarto germe (7%) mais freqüente nas unidades de internações (UNI) e o segundo isolado (13,8%) mais freqüente na CTI. Analisando a freqüência da *P. aeruginosa* na CTI, quanto ao material biológico coletado, mostrou-se como segundo isolado mais freqüente em sítio respiratório (15,9%), terceiro isolado em urina (13,4%) e quarto em sangue (8,8%). *Staphylococcus Aureus* foi o

mais freqüente isolado em sítio respiratório e sangue, em urina foi a *Escherichia coli*. Analisado a freqüência de *P. aeruginosa* nas UNI, apresenta-se como bactéria mais freqüente em sítio respiratório (30,1%), quarto isolado em urina (5,3%) e nono em sangue (4,1%).

Para um estudo mais específico os dados foram separados conforme a origem - centro de tratamento intensivo (CTI) e unidades de internação (UNI) - e classificados quanto ao material clínico analisado. Separando as amostras pela origem, 72 (60%) eram das unidades de internação e 49 (40%) da CTI.

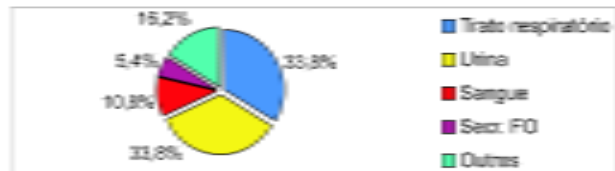
Para análise da susceptibilidade na CTI, as amostras foram isoladas a partir dos seguintes materiais clínicos: 26 do trato respiratório (53%), 8 da urina (16,3%), 4 do sangue (8,3%), 3 da secreção de ferida operatória-FO (6,1%) e 8 de outros materiais (16,3%), figura 1.

Figura 1: Estratificação dos materiais clínicos utilizados na pesquisa, provindos da CTI.



Nas amostras das UNI, os materiais coletados com crescimento mais freqüente de *P. aeruginosa* foram: 25 do trato respiratório (33,8%) e 25 da urina (33,8%), seguido de 8 do sangue (10,8%), 4 da secreção de ferida operatória (5,4%) e 12 de outros materiais (16,2%), figura 2.

Figura 2: Estratificação dos materiais clínicos utilizados na pesquisa, provindos da UNI.



O perfil dos materiais clínicos isolados para *P. aeruginosa* é semelhante nas duas unidades (CTI e UNI), como já revelado em estudos anteriores¹⁰. No entanto, comparando as duas unidades, observamos que nas UNI a porcentagem de achados em trato respiratório foi menor, enquanto que na urina, maior.

Estes dados sugerem que a *P. aeruginosa* é um patógeno mais freqüente em CTI que nas UNI. Este fato já foi observado por THUONG, et al³¹. O número de isolados de *P. aeruginosa* provindo do sítio respiratório é maior que outros sítios, provavelmente devido à sua prevalência como causa de pneumonias^{9,23}.

Essa freqüência, na CTI e no sítio respiratório, evidencia a relação entre *P. aeruginosa* e ventilação mecânica^{23,32}. Em um estudo multi-variável, apenas a ventilação mecânica foi significativamente associada ao risco de adquirir o germe. Enquanto na análise uni-variável todos os procedimentos invasivos e uso de antimicrobianos foram significativamente associados ao risco de adquirir *P. aeruginosa* na CTI³¹.

Dos pacientes não repetidos da CTI, cujas amostras foram analisadas, 17 (44,7%) pertenciam ao sexo masculino e 21 (52,3%) ao sexo feminino. Dentre os 72 isolados de *P. aeruginosa* das UNI, a susceptibilidade variou entre 78% para cefepima a 38% para gentamicina, tabela 1. Conforme esta tabela, ceftazidima, cefepima e imipenem foram os antimicrobianos que apresentaram maior

sensibilidade frente a *P. aeruginosa*, com percentuais de 77%, 78% e 67% respectivamente. Amicacina, gentamicina e ciprofloxacina tiveram as menores taxas de sensibilidade com 47%, 38% e 42% respectivamente. No geral, as cefalosporinas e carbapenêmicos apresentaram as maiores porcentagens de atividade, e as classes dos aminoglicosídeos e fluoroquinolonas as menores atividades.

Dentre os 49 isolados de *P. aeruginosa* da CTI a sensibilidade variou entre 67% para cefepime à 33% para gentamicina, tabela 2. Podemos observar que todos os antibióticos testados tiveram uma baixa a moderada atividade frente a *P. aeruginosa*. Ficando cefepima e imipenem com a maior atividade, 67% e 65% respectivamente. Todos os outros antimicrobianos tiveram atividade contra a *P. aeruginosa* inferior a 60%.

Todos os antimicrobianos testados obtiveram limitada atividade contra a *P. aeruginosa*, tanto na CTI, como nas unidades de internação (UNI). Apesar de que nas UNI ocorreu um ligeiro aumento de sensibilidade aos antimicrobianos, apenas ceftazidima apresentou um aumento significativo ($p < 0,01$). Porém a sensibilidade à ceftazidima encontrada na CTI está abaixo da descrita em outros relatos^{10,13}.

A vigilância em resistência antimicrobiana é geralmente considerada necessária para conhecimento de dados locais, úteis no tratamento empírico e monitoramento de mudanças na resistência. As potenciais limitações para comparação de taxas de resistência devem ser realçadas, em particular diferenças entre as populações amostradas e métodos de realização do teste de sensibilidade. Há muita dificuldade em comparar resistência aos antimicrobianos em pacientes da CTI com pacientes de fora dela, geralmente os primeiros estão em estado mais crítico, mais invadidos e imunossupressos, resultando em resistências mais elevadas aos antimicrobianos¹. Relacionando taxas de resistência aos antimicrobianos em diferentes regiões, a América Latina apresenta geralmente maior resistência aos agentes anti-pseudomonas^{10,13}.

As taxas de sensibilidade encontradas à ceftazidima, cefepima, imipenem e tobramicina foram similares às descritas em outros estudos. As taxas de amicacina, gentamicina, piperacilina/tazobactam e ciprofloxacina se mostraram menores que os dados observados na literatura, enquanto que o aztreonam apresentou maior atividade^{9,10,13,29}. Estudos realizados, em outros países, mostram taxas de sensibilidade mais elevadas que as apresentadas neste estudo^{5,14}. Portanto, nas diferentes regiões, os microrganismos apresentam diferentes graus de sensibilidade. Isto deve ser levado em conta para termos cuidado nas comparações entre estudos de vigilância

A CTI se constitui o epicentro da resistência às drogas antimicrobianas. Para analisarmos mais profundamente estes isolados e tendo, assim, uma análise epidemiológica mais específica, estudaremos, a partir deste ponto, apenas os 49 isolados de 38 pacientes da CTI.

Em relação aos antibióticos testados, sete (14%) isolados foram resistentes a todos os agentes. Contudo, considerando uma amostra por paciente este número cai para 4 (10%) isolados, taxa similar a outros estudos^{10,29}. Esta multi-resistência contrasta com os 13 (26,5%) isolados sensíveis a todos os agentes, em amostras não repetidas.

Dados sobre resistência cruzada são úteis para indicar medicamentos alternativos para um tratamento adequado. No nosso trabalho, 24% das amostras eram resistentes a cefepima, ceftazidima e imipenem e 42,8% sensível aos três. Dos isolados resistentes à ceftazidima 52% eram também resistentes à cefepima e imipenem, 71% imipenem resistentes também eram resistentes às cefalosporinas. Nesta análise em que a *P. aeruginosa* mostrou-se resis-

tente ao imipenem, observa-se baixo percentual de sensibilidade às cefalosporinas.

Portanto, normalmente, não há uma alternativa eficiente na terapêutica quando a bactéria mostra-se resistente ao imipenem. Já para os casos em que a resistência é frente à ceftazidima, fármaco recomendado para o tratamento de infecções por *P. aeruginosa*, o imipenem ou o cefepima são boas ou razoáveis alternativas para a terapêutica.

Para este germe tornar-se multi-resistente, uma simples mutação não compromete necessariamente todos os agentes anti-pseudomonas. Todavia, a alta regulação do mecanismo de efluxo pode simultaneamente comprometer fluoroquinolonas e a maioria dos β -lactâmicos, deixando apenas aminoglicosídeos e imipenem. A combinação da alta regulação de efluxo, perda do canal de porina OprD (resistência ao imipenem) e impermeabilidade para aminoglicosídeos comprometem todas as classes de fármacos, exceto as polimixinas¹⁹.

Estudos anteriores sugerem que a resistência antimicrobiana entre patógenos nosocomiais é dependente do sítio de infecção³. Porém, em nosso estudo, não houve diferença significativa entre a sensibilidade dos isolados do trato respiratório e os isolados não respiratórios (dados não apresentados). Isto pode ter ocorrido, devido ao pequeno número de amostras resultantes da estratificação.

O uso exagerado de antimicrobianos e as altas taxas de resistência andam em paralelo. Quando ocorre um aumento na utilização de um antimicrobiano, pode ocorrer, também, um aumento nas taxas de sua resistência ou até em outras classes^{16,17,20}. A exposição prévia aos antimicrobianos predispõe os pacientes a colonização com *P. aeruginosa* resistente a estes agentes.

Avaliando o consumo de antimicrobianos na CTI, durante o período de 2000 a 2002, observamos que ocorreu um grande aumento na prescrição de cefepima (120%), amicacina (390%) e piperacilina/tazobactam (411%), um modesto aumento no uso dos carbapenêmicos (27%) e ciprofloxacina (2%) e uma diminuição no consumo de cefalosporinas de terceira geração (25%). *Dados na figura 3.*

A média de consumo, durante o período de estudo para cefalosporina de terceira geração e carbapenêmicos, foi 229,8 e 67,7 DDD/1000 paciente-dia, respectivamente. Comparados aos dados da CTI médico-cirúrgica do programa NNIS²², estes antimicrobianos apresentaram média de 216,8 e 31,1 DDD/1000 paciente-dia, respectivamente. Verificando-se que o consumo de carbapenêmicos na nossa instituição está elevado, e deve ser tomada alguma atitude para que ocorra uma melhora nesta quatro.

Um grande aumento nos isolados de *P. aeruginosa* foi identificado, no período de realização deste trabalho. Do total de 72 isolados provindos das unidades de internação, 15 (21%) foram do ano de 2001 e 57 (79%) do ano de 2002. A mesma mudança constatada da CTI, onde num total de 49, 13 (27%) eram de 2001 e 36 (73%) de 2002. Considerando uma amostra por paciente da CTI, observamos a variação do perfil de sensibilidade, durante o período de 2001 – 2002. Dados da tabela 3 revelam uma diminuição significativa na sensibilidade do tobramicina ($p < 0,007$), cefepima ($p < 0,01$) e piperacilina/tazobactam ($p < 0,007$), uma diminuição não significativa para o ceftazidima e imipenem e um aumento não significativo da sensibilidade dos isolados de 2002 para amicacina, gentamicina, aztreonam e ciprofloxacina. No geral, os β -lactâmicos tiveram um aumento de resistência.

O aumento na resistência observado para cefalosporinas e imipenem podem sugerir uma relação com as elevadas taxas de consumo do imipenem, quando comparadas às divulgadas pelo programa NNIS²². Afinal, o imipenem é um antibiótico de amplo

espectro e forte indutor de β -lactamases^{11,17}, e seu uso não criterioso induz aumento de resistência de um forma geral.

Outra alternativa pode ser a atividade das lactobeta-lactamases, fontes crescentes de resistência, causando rápida hidrólise de penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, mas não ao aztreonam, cuja sensibilidade aumentou, no período de estudo. A resistência aos carbapenêmicos pode requerer, também, a perda do OprD¹⁹. Mostrando-se como uma limitação do presente estudo, o não conhecimento dos mecanismos moleculares que conferiram resistência nos isolados estudados.

O aumento de consumo de alguns antimicrobianos de amplo espectro e indutores de resistência, juntamente com a coincidência do aumento nas taxas de resistência para as cefalosporinas e imipenem, fármacos que são de escolha para o tratamento de infecção por *P. aeruginosa*, demonstram o estado preocupante na busca de alternativas para o tratamento.

Entretanto, há poucas alternativas em monoterapia e a terapia combinada, usada para prevenir a emergência de resistência, durante o tratamento e obter sinergismo na atividade antimicrobiana, ainda é controversa. Para as infecções por *P. aeruginosa* multi-resistente, uma opção, além da polimixina B, é a terapia combinada, sendo demonstrado sinergismo entre combinações de ceftazidima e cefepima com ampicacina ou aztreonam^{13,26}.

Diante dos fatos apresentados, podemos concluir que está clara a importância no monitoramento local da eficácia dos agentes antimicrobianos, sendo útil para uma escolha adequada na terapia empírica, antes que seja conhecido o resultado microbiológico. Considerando que as alternativas de tratamento para infecções por *P. aeruginosa* são escassas, a melhor opção é a implantação de programas no controle do uso de antimicrobianos, sendo crucial na tentativa de reduzir a resistência aos mesmos. Para a implantação destas políticas, é necessária uma cooperação entre o laboratório de microbiologia, farmácia e comissão de controle de infecção. O farmacêutico atuante nestas áreas tem um papel chave no sucesso desta medida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARCHIBALD, L.; PHILLIPS, L.; MONNET, D.; MCGOWAN, J.E.JR.; TENOVER, F.; GAYNES, R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the united states: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis*, v.24, n.2, p.211-5, 1997.

ARRUDA, E.A.; MARINHO, I.S.; BOULOS, M.; SINTO, S.I.; CIAFFA, H.H.; MENDES, C.M.; OPLUSTIL, C.P.; SADER, H.; LEVY, C.E.; LEVIN, A.S. Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, v.20, n.9, p.620-3, 1999.

BARSIC, B.; BEUS, I.; HIMBELE, J.; KUZMANOVIC, N.; BEJUK, D.; BORAS, A.; KLINAR, L. Antibiotic Resistance Among Gram-Negative Nosocomial Pathogens in the Intensive Care Unit: Results of 6-Year Body-Site Monitoring. *Clin Ther*, v.19, n.4, p.691-700, 1997.

BEM-MAHREZ, K.; REJIBA, S.; BELHADJ, C.; BELHADJ, O. Beta-lactamase-mediated resistance to extended spectrum cephalosporins among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Res Microbiol*, v.150, n.6, p.403-6, 1999.

BOUZA, E.; GARCIA-GARROTE, F.; CERCENADO, E.; MARIN, M.; DIAZ, M.S. *Pseudomonas aeruginosa*: a Survey of Resistance in 136 Hospitals in Spain. *Antimicrob Agents and Chemother*, v.43, n.4, p.981-2, 1999.

CHEN, H.Y.; YUAN, M.; IBRAHIM-ELMAGBOUL, I.B.; LIVERMORE, D.M. National survey of susceptibility to antimicrobials amongst clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*, v.35, n.4, p.521-34, 1995.

EROAN, L.J.; PASSOS, S.; Early discharge of infected patients through appropriate antibiotic use. *Arch Intern Med*, v.161, p.61-65, 2001.

FLOURNOY, D.J.; RICHARD, L.R.; CONNIE, B.; GENTRY, C.A. Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. *Am J Infect Control*, n.28, n.3, p.244-50, 2000.

GALES, A.C.; SADER, H.S.; JONES, R.N. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v.44, p.301-11, 2002.

GALES, A.C.; JONES, R.N.; TURNIDGE, J.; RENNIE, R.; RAMPHAL, R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates: Occurrence Rates, Antimicrobial Susceptibility Patterns, and Molecular Typing in the Global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*, v.32, n.2, p.146-55, 2001.

HARRIS, A.D.; SMITH, D.; JOHNSON, J.A.; BRADHAM, D.D.; ROGHMANN, M. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*, v.34, n.3, p.340-6, 2002.

JALAL, S.; WRETLIND, B. Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist*, v.4, n.4, p.257-61, 1998.

JONES, R.N.; KIBY, J.T.; BEACH, M.L.; BIEDENBACH, D.J.; PFALLER, M.A. Geographic variations in activity of broad-spectrum-lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*, v.43, n.3, p. 239-43, 2002.

JONES, R.N.; VARNAM, D.J. Antimicrobial activity of broad-spectrum agents tested against gram-negative bacilli resistant to ceftazidime: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Diagn Microbiol Infect Dis*, v.44, n.4, p.379-82, 2002.

KAHLMETER, G.; BROWN, D.F.J. Resistance surveillance studies-comparability of results and quality assurance of methods. *J Antimicrob Chemother*, v.50, n.6, p.775-7, 2002.

LEMMEN, S.W.; HAFNER, H.; KOTTERIK, S.; LUTTICKEN, R.; TOPPER, R. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. *J Infect Disease*, v.28, n.6, p.384-7, 2000.

LEPPER, P.M.; GRUSA E.; REICHL, H.; HOGEL, J.; TRAUTMANN, M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, v.46, n.9, p.2920-5, 2002.

LIVERMORE, D.M. Acquired carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*, v.39, p.673-76, 1997.

LIVERMORE, D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis*, v.34, n.5, p.634-7, 2002.

MANIAN, F.A.; MEYER, L.; JENNE, J.; OWEN, A.; TAFF, T. Loss of antimicrobial susceptibility in aerobic gram-negative bacilli repeatedly isolated from patients in intensive-care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*, v.17, n.4, p.222-6, 1996.

MARTINS, M.A. Manual de Infecção Hospitalar, Epidemiologia, Prevenções e controle, 2.ed. Rio de Janeiro- RJ: Editora Médica e Científica Ltda, 2001

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control*, v.30, p.458-75, 2002.

RICHARDS, M.J.; EDWARDS, J.R.; CULVER, D.H.; GAYNES, R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*, v.27, n.5, p.887-92, 1999.

SADER, H.S.; PFALLER, M.A.; JONES, R.N.; DOERN, G.V.; GALES, A.C.; WINOKUR, P.L.; KUGLER K.C. 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. *Braz J Infect Dis*, v.3, n.3, p.97-110, 1999.

SANTUCCI, S.G.; GOBARA, S.; SANTOS, C.R.; FONTANA, C.; LEVIN, A.S. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. *Journal of Hospital Infection*, v.53, p.6-13, 2003.

SONG, W.; WOO, H.J.; KIM, J.S.; LEE, K.M. In vitro activity of beta-lactams in combination with other antimicrobial agents against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v.21, p.8-12, 2003.

SWADDIWUDHIPONG, W.; TANGKITCHOT, T.; SILARUG, N. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* postoperative endophthalmitis caused by contaminated intraocular irrigating solution. *Transr Soc Trop Med Hyg*, v.89, n.3, p.288-89, 1995.

TADEU, A.F.; FERNANDES, M.L.V.; RIBEIRO, N.F. Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde. São Paulo: Editora Atheneu, volume 2, 2000.

TASSIOS, P.T.; GENNIMATA, V.; MANIATIS, A.N.; FOCK, C.; LEGAKIS, N.J. Emergence of multidrug resistance in ubiquitous

and dominant *Pseudomonas aeruginosa* serogroup O:11. *J Clinical Microbiology*, v.36, n.4, p.897-901, 1998.

TESS, B.H.; GLENISTER, H.M.; RODRIGUES, L.C.; et al. Incidence of hospital-acquired infection and length of hospital stay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, v.12, n.12, p.81-96, 1993.

THUONG, M.; ARVANITI, K.; RUIMYZ, R.; SALMONIE, REX, P.; SCANVIC-HAMEGZ, A.; LUCETY, J. C.; RÉGNIER, B. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, 2003.

TROUILLET, J.L.; VUAGNAT, A.; COMBES, A.; KASSIS, N.; CHASTRE, J.; GIBERT, C. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: Comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*, v.34, n.8, p.1047-8, 2002.

ZIHA-ZARIFI, I.; LLANES, C.; KOHLER, T.; PECHERE, J.; PLESIA, P. In Vivo Emergence of Multidrug-Resistant Mutants of *Pseudomonas aeruginosa* Overexpressing the Active Efflux System MexA-MexB-OprM. *Antimicrob Agents Chemother*, v.43, n.2, p.287-91, 1999.

Tabela 1: Taxas de sensibilidade dos isolados de *P. aeruginosa* nas UNI.

Antibiótico	N.º testados	Sensível	
		Nº	%
Amicacina	71	34	47
Tobramicina	58	30	52
Gentamicina	72	28	38
Cefatazidima	47	36	77*
Cefepima	59	46	78
Imipenem	72	48	67
Piperotazo ^a	65	32	49
Aztreonam	72	44	62
Ciprofloxacina	72	30	42

* p < 0,01 para sensibilidade na CTI.

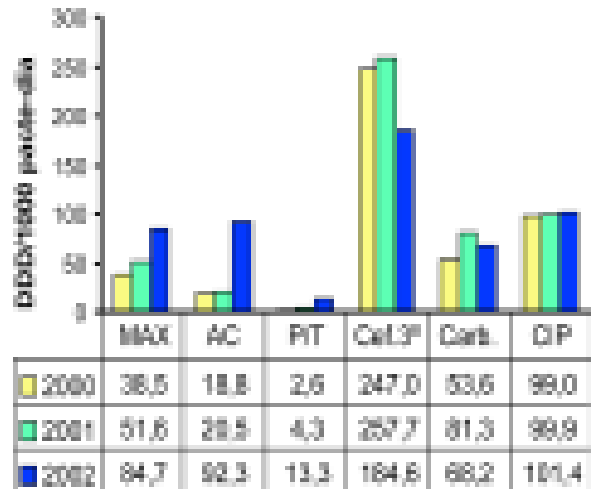
^a Piperacilina/tazobactam

Tabela 2: Taxas de sensibilidade dos isolados de *P. aeruginosa* na CTI.

Antibiótico	N.º testados	Sensível	
		Nº	%
Amicacina	49	19	39
Tobramicina	49	29	59
Gentamicina	49	16	33
Ceftazidima	49	26	53
Cefepima	48	32	67
Imipenem	49	32	65
Piperotazo a	44	25	57
Aztreonam	48	28	58
Ciprofloxacina	49	18	37

^a Piperacilina/tazobactam

Figura 3. Variação no consumo de antimicrobianos na CTI durante os anos 2000, 2001 e 2002



MAX= cefepima;

AC= amicacina;

P/T= piperacilina/tazobactam;

Cef 3º= cefalosporina de terceira geração;

Carb= carbapenêmicos;

CIP= ciprofloxacina.

Tabela 3: Variação do perfil de sensibilidade da *P. aeruginosa*, na CTI, em isolados não repetidos, durante dois anos de estudo.

Antibiótico	Sensibilidade 2001		Sensibilidade 2002		Variação %	p <
	N.º Total	%	N.º Total	%		
Amicacina	11	46	27	61	+ 15	NS
Tobramicina	11	100	27	56	- 44	0.007
Gentamicina	11	36	27	37	+ 1	NS
Ceftazidima	11	62	27	60	- 2	NS
Cefepima	11	100	27	60	- 40	0.01
Imipenem	11	91	27	77	- 14	NS
Piperotazo a	11	100	27	56	- 44	0.007
Aztreonam	11	46	26	65	+ 19	NS
Ciprofloxacina	11	46	27	61	+ 15	NS

^a Piperacilina/tazobactam