



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

LUANDERSON ALMEIDA MENEZES

EPIDEMIOLOGIA E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Pseudomonas aeruginosa* EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

ARACAJU

2019

LUANDERSON ALMEIDA MENEZES

EPIDEMIOLOGIA E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Pseudomonas aeruginosa* EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Monografia apresentada ao Colegiado do Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Angela Maria da Silva.

ARACAJU

2019

LUANDERSON ALMEIDA MENEZES

EPIDEMIOLOGIA E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Pseudomonas aeruginosa* EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Monografia apresentada ao Colegiado do Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Luanderson Almeida Menezes
(AUTOR)

Prof.^a Dr.^a Angela Maria da Silva
(ORIENTADORA)

LUANDERSON ALMEIDA MENEZES

EPIDEMIOLOGIA E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Pseudomonas aeruginosa* EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Monografia apresentada ao Colegiado do
Curso de Medicina da Universidade
Federal de Sergipe, como requisito parcial
para obtenção do grau de bacharel em
Medicina.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

(1º EXAMINADOR) NOTA _____

(2º EXAMINADOR) NOTA _____

(3º EXAMINADOR) NOTA _____

*Aos meus pais por todo amor e cuidado
comigo, às minhas irmãs por tornarem
meus dias mais alegres.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por tornar possível não somente minha chegada até aqui, como todo o percurso que me tornou uma pessoa melhor.

Agradeço à minha mãe, Clésia, por todo o amor e carinho dados a mim, sem a senhora não teria conseguido todas as vitórias que alcancei. Ao meu pai, que ao seu jeito sempre deu o seu melhor e sempre esteve presente. Me enche de alegria tê-los como meus pais.

Agradeço as minhas irmãs, Luana e Letycya, por me ensinarem tanto com pequenos gestos, por toda alegria que trazem à nossa casa. Chegar em casa e saber que tenho vocês, torna toda a jornada mais leve.

Agradeço a minha orientadora que admiro além da condição de professora e médica. Obrigado por aceitar orientar esse aluno que frequentava extraoficialmente seu ambulatório. Um gesto simples, como receber da senhora uma foto nossa juntos me motivou bastante.

Agradeço a mestrandia Aryella, por todas as sugestões e atenção para que este trabalho ficasse pronto. Agradeço a Lucas Menezes, por toda a ajuda na realização da análise estatística e por toda a solicitude.

Por fim, agradeço aos meus amigos, Patrícia, Jefferson e Milena. Todo incentivo tornou mais leve a realização deste trabalho.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.”

Leonardo da Vinci

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
eDNA	DNA extracelulares
EPSs	Substâncias Extracelulares Poliméricas
ESBLs	β -lactamases de Amplo Espectro
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIM	<i>Florence Imipenemase</i>
GES	<i>Guiana extended spectrum β-lactamase</i>
GIM	<i>Germany Imipenemase</i>
IMP	<i>Imipenemase</i>
IPCS	Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IRAS	Infecções Associadas à Assistência à Saúde
ISC	Infecções do Sítio Cirúrgico
ITU	Infecções do Trato Urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
LPS	Lipopolissacarídeo
MDR	Multirresistentes
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MYSTIC	<i>Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection</i>
M β Ls	Metalo- β -lactamases
NDM	<i>New Delhi Metallo-β-lactamase</i>
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
NNISS	<i>National Nosocomial Infection Surveillance</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OXA	<i>Oxacilinase</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAV	Pneumonias Associadas à Ventilação Mecânica
PBPs	Proteínas Ligadoras de Penicilina

PDR	Panresistentes
PRAS	Pneumonias Relacionadas à Assistência à Saúde
PSEs	Enzimas Específicas de Pseudomonas
SPM	<i>São Paulo Metallo-β-lactamase</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VIM	<i>Verona Imipenemase</i>
XRD	Extremamente Resistentes

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Cepa mucoide de <i>P. aeruginosa</i>	14
Figura 2 – Mecanismos de resistência antimicrobiana em <i>P. aeruginosa</i>	19
Figura 3 – Distribuição geográfica do nível de resistência aos carbapenêmicos de <i>P. aeruginosa</i>	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de <i>P. aeruginosa</i> por setor hospitalar	51
Tabela 2 – Distribuição das IRAS por <i>P. aeruginosa</i> por topografia	52
Tabela 3 – Nível de resistência de <i>P. aeruginosa</i> às cefalosporinas	52
Tabela 4 – Nível de resistência de <i>P. aeruginosa</i> aos carbapenêmicos	53
Tabela 5 – Nível de resistência de <i>P. aeruginosa</i> às cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos	53

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
2.2	RESISTÊNCIA INTRÍNSECA	15
2.3	RESISTÊNCIA ADQUIRIDA	17
2.4	RESISTÊNCIA ADAPTATIVA	18
2.5	PANORAMA DO NÍVEL DE RESISTÊNCIA	20
	REFERÊNCIAS	23
	NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	27
	ARTIGO ORIGINAL	48
	Introdução	49
	Material e métodos	50
	Resultados	51
	Discussão	53
	Financiamento	55
	Conflitos de interesse	55
	Referências	55
	APÊNDICE A	57

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos antibióticos revolucionou o tratamento de doenças infecciosas bacterianas e reduziu substancialmente as taxas de morbidade e mortalidade a estas associadas, entretanto o aumento de resistência microbiana intensifica a ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde — IRAS (COSTA e SILVA-JUNIOR, 2017), compreendendo um grave problema do sistema de saúde, devido ao aumento do tempo de internação, gastos com tratamento e taxas elevadas de morbidade e mortalidade (BRASIL, 2013). Define-se IRAS como infecções relacionadas a procedimento assistencial ou internamento com início de sintomas 72 horas após a admissão, alguns exemplos de IRAS são infecção do sítio cirúrgico (ISC), pneumonia relacionada à assistência à saúde (PRAS), pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) associada ou não a cateter venoso central e infecções do trato urinário (ITU) associada ou não a sondagem vesical (BRASIL, 2014). As IRAS correspondem uma das principais causas de morbidade e mortalidade, principalmente formas graves associadas a bactérias multirresistentes tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* (NÓBREGA; CARMO-FILHO; PEREIRA, 2013).

P. aeruginosa é uma bactéria Gram-negativa com formato de bastonete considerada oportunista frequentemente associada à IRAS, especialmente a PAV (PANG et al., 2019). Em ambientes de assistência médica, *P. aeruginosa* sofre constante pressão seletiva, sendo considerada bactéria multirresistente a antimicrobianos (SANTOS et al., 2015). Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiu uma lista de agentes patogênicos prioritários, na qual considera a *P. aeruginosa* como agente patogênico de prioridade crítica para a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos devido ao desenvolvimento de cepas resistentes e multirresistentes. Dados de agências de saúde pública de países desenvolvidos, como CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), mostram taxas de 13% e 14,9% de infecções por *P. aeruginosa* multirresistentes, respectivamente.

Devido a diversidade de mecanismos de resistência que podem levar à multirresistência ou até mesmo a panresistência e por ser um patógeno

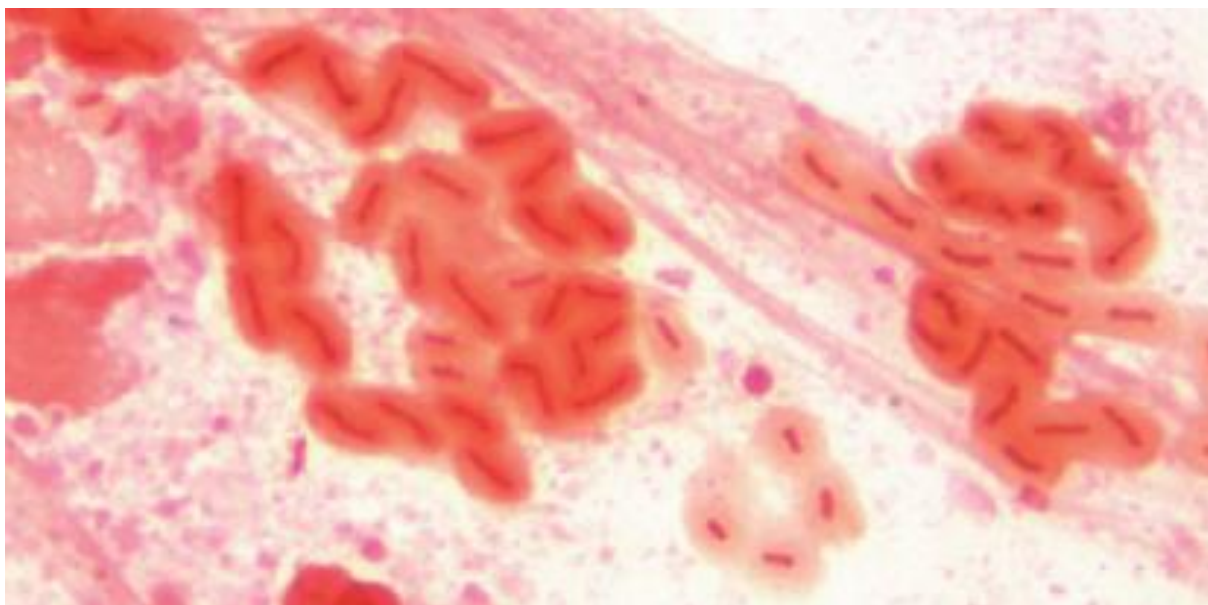
fundamentalmente nosocomial com altas taxas de morbidade e mortalidade é necessário que cada unidade de assistência à saúde avalie o perfil de resistência de *P. aeruginosa* aos principais antimicrobianos com atividade antipseudomonas para direcionar a antibioticoterapia empírica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa é uma bactéria Gram-negativa com formato de bastonete, usualmente disposta em pares que realiza obrigatoriamente respiração aeróbica. É uma espécie ubíqua, móvel (com flagelo polar monotríqueo), não fermentadora de carboidrato e não esporulada que produz pigmentos fluorescentes difusíveis que conferem aspecto típico na cultura, como pioverdina e piocianina, já algumas cepas produzem piorrubina ou piomelanina (MURRAY et al., 2014). Algumas cepas são denominadas mucoides (Figura 1) devido modificação fenotípica bacteriana com produção de uma cápsula de polissacarídeo à base de alginato, sendo de grande importância clínica em paciente com fibrose cística (SILVA-FILHO et al., 2013). *P. aeruginosa* mucoide possui a capacidade de aumentar a formação de biofilme, dificultando assim a opsonização, fagocitose e consequente morte bacteriana, além de diminuir a penetração dos antimicrobianos (HAUSER et al., 2011).

Figura 1 – Cepa mucoide de *P. aeruginosa*



Fonte: (HAUSER et al., 2011, p 40)

As definições de resistência foram estabelecidas de acordo com as classes de antibióticos que *P. aeruginosa* não possui resistência intrínseca sendo bactérias (1)

multirresistentes (MDR) quando o isolado é resistente à pelo menos um agente de três ou mais classes de antimicrobianos, (2) extremamente resistentes (XRD) quando o isolado é resistente à pelo menos um agente de todas as classes de antimicrobianos, exceto duas ou menos classes e (3) completamente resistentes ou panresistentes (PDR) quando o isolado é resistente a todos os agentes antimicrobianos (KANJ e SEXTON, 2018).

Existem cepas de *P. aeruginosa* resistentes a diversos antibióticos, como aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e carbapenêmicos. Cerca de 13% das IRAS graves são causadas por *P. aeruginosa* multirresistentes (AR Threats Report, 2013). Os mecanismos de resistência de *P. aeruginosa* são divididos em intrínseco, adquirido e adaptativo (Figura 2). A resistência intrínseca é representada por expressão reduzida (*down-regulation*) ou mesmo perda de porinas, bombas de efluxo e enzimas inativadoras de antibióticos. A resistência adquirida é representada por transferência de genes de resistência ou alterações mutacionais, por fim a resistência adaptativa ocorre por meio da formação de biofilme e seleção de bactérias resistentes neste devido bloqueio da penetração do antibiótico (PANG et al., 2019).

2.2 RESISTÊNCIA INTRÍNSECA

Assim como em outras bactérias Gram-negativas, a membrana externa de *P. aeruginosa* é composta por uma bicamada assimétrica de fosfolipídio e lipopolissacarídeo (LPS) funcionando assim como barreira seletiva que juntamente com a baixa expressão de porinas impede a penetração de diversos antibióticos (SANTOS et al., 2015; PANG et al., 2019). A perda de porinas da membrana externa, principalmente da porina OprD, juntamente com superexpressão da bomba de efluxo MexAB-OprM são os principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos (WI et al., 2018)

Já outro mecanismo de resistência é a produção de enzimas β -lactamases que majoritariamente codificam-se em regiões móveis do DNA, como plasmídeos, transposons e integrons, contribuindo para a transmissão de resistência entre bactérias. As β -lactamases são classificadas em classes A, B, C e D de Ambler que diferem no espectro de antibióticos que inativam (SANTOS et al., 2015).

As β -lactamases do tipo enzimas específicas de *Pseudomonas* (PSEs) da classe A de Ambler hidrolisam penicilinas de 3ª e 4ª geração e cefalosporinas. Entretanto, as β -lactamases de amplo espectro (ESBLs) desta mesma classe possuem alto grau de resistência às cefalosporinas de amplo espectro e aztreonam e algumas aos carbapenêmicos (SANTOS et al., 2015). Terapias combinadas com inibidores da β -lactamase, como clavulanato, sulbactam e tazobactam aumentam a eficácia dos antibióticos β -lactâmicos, contornando a resistência (PANG et al., 2019).

As metalo- β -lactamases (M β LS) constituem a classe B de Ambler utilizam o Zn^{+2} como cofator para a catálise ao contrário das outras β -lactamases que utilizam a serina. Estas enzimas degradam antibióticos β -lactâmicos de amplo espectro, como carbapenêmicos, cefamicinas (cefalosporinas de segunda geração) e também os inibidores da β -lactamase (FERREIRA, 2005). Existem seis tipos descritos de enzimas M β LS em *P. aeruginosa* que são codificadas por genes localizados em plasmídeos transferíveis que são classificadas, como IMP (imipenemase), VIM (Verona imipenemase), SPM (São Paulo metallo- β -lactamase, GIM (Germany imipenemase), NDM (New Delhi metallo- β -lactamase) e FIM (Florence imipenemase). A M β L SPM foi identificada em um hospital da cidade de São Paulo/SP no ano de 2001 em uma cepa de *P. aeruginosa* sensível apenas a polimixina B (PANG et al., 2019; FERREIRA, 2005).

As enzimas AmpC ou também conhecidas como cefalosporinases constituem as β -lactamases da classe C de Ambler que são codificadas pelo gene *bla_{AmpC}* que frequentemente encontra-se reprimido. Estas β -lactamases hidrolisam as cefalosporinas de estreito, ampliado e amplo espectro e as cefamicinas, além disso resistem também aos inibidores da β -lactamase, portanto estão relacionadas a bactérias multirresistentes (THOMSON, 2010).

As β -lactamases da classe D corresponde as oxacilinases (OXA) ESBLs que hidrolisam oxacilina e antimicrobianos símile. Alguns exemplos são as enzimas OXA-18, OXA-2, OXA-10 (PSE-2) e OXA-21 que hidrolisam penicilinas de 3ª e 4ª geração e cefalosporinas de estreito e ampliado espectro, porém na prática clínica as ESBLs de grande importância são as resistentes a ceftazidime (cefalosporina de amplo espectro) e carbapenêmicos. Estas enzimas não sofrem ação dos inibidores da β -lactamase, com exceção da OXA-18 que é sensível ao clavulanato (SANTOS et al., 2015).

2.3 RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

A resistência adquirida ocorre por dois mecanismos diferentes: (1) através de mutações espontâneas do próprio material genético que interfere na atividade dos antimicrobianos resultando em resistência ou (2) através da transferência horizontal de genes de resistência mediante plasmídeos, transposons e integrons que são os responsáveis pela propagação de resistência antimicrobiana entre bactérias da mesma espécie ou espécies diferentes (MUNITA e ARIAS, 2016).

Mutações espontâneas podem reduzir a expressão de proteínas de membrana externa responsáveis pelo transporte através da membrana plasmática — porinas, como na ausência ou baixa expressão de OprD em *P. aeruginosa* que confere resistência aos carbapenêmicos, principalmente ao imipenem (AMIN et al., 2005). FANG et al. (2013) estudaram o mecanismo de resistência ao imipenem em 61 isolados de *P. aeruginosa* de hospitais chineses, a maioria das bactérias apresentavam ausência ou baixa expressão de OprD dificultando assim a penetração do antimicrobiano na célula bacteriana.

Mecanismo similar desse mecanismo de resistência é a superexpressão de bombas de efluxo que diminuem a concentração do antimicrobiano dentro da célula bacteriana, principalmente da bomba MexAB-OprM que confere resistência aos β -lactâmicos e fluoroquinolonas (PANG et al., 2019). Já a superexpressão de MexXY-OprM em isolados de *P. aeruginosa* induz resistência aos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e cefalosporinas que apresentam estrutura zwitterion (íon dipolar) que confere a capacidade de penetrarem rapidamente a membrana externa de bactérias Gram-negativas (GUÉNARD et al., 2014).

Ainda sobre a resistência adquirida por mutações espontâneas, existem diversas modificações mutacionais dos sítios-alvo de ação dos antimicrobianos, como as modificações da DNA girase e topoisomerase IV que reduzem a capacidade de ligação das quinolonas. Já mutações ribossômicas da subunidade 30S são responsáveis por alta resistência aos aminoglicosídeos, outra forma de resistência é a mutação de proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) causando resistência aos β -lactâmicos (PANG et al., 2019). As polimixinas, polimixina B e polimixina E (colistina), são antimicrobianos antipseudomonas que atuam na permeabilidade da membrana plasmática bacteriana e a resistência a estes antimicrobianos é mediada

pela mutação e perda da função do gene *phoQ* causando modificação do lipídio A do LPS de bactérias Gram-negativas (GIRARDELLO e GALES, 2012).

A transferência horizontal de genes de resistência envolve os processos de (1) transformação, no qual a bactéria captura e incorpora fragmentos livres de DNA, (2) transdução quando a bactéria adquire o DNA via bacteriófagos e (3) conjugação quando há contato através de pili F entre bactéria doadora receptora de DNA (PANG et al., 2019). A resistência a aminoglicosídeos e β -lactâmicos (incluindo carbapenêmicos) adquirida via transferência horizontal de genes decorre, principalmente da transferência de genes que codificam carbapenemases variantes KPC e GES da classe A de Ambler, carbapenemases M β LS variantes IMP, VIM, SPM, GIM, FIM e NDM e variantes OXA classe D de Ambler (HONG et al., 2015).

2.4 RESISTÊNCIA ADAPTATIVA

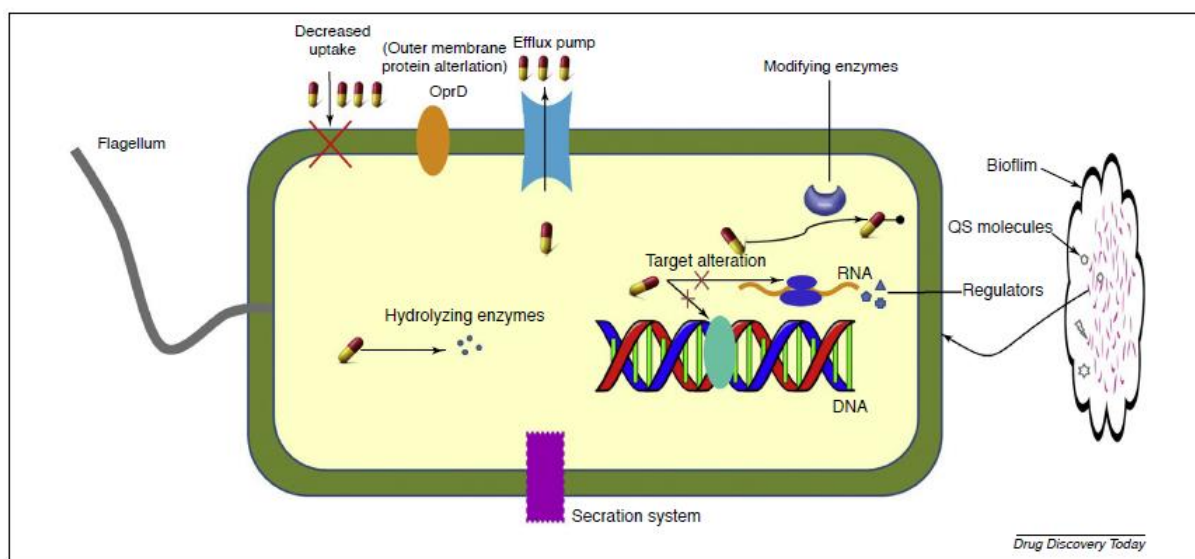
Os mecanismos adaptativos são mutações transitórias na expressão de genes ou proteínas decorrentes da pressão seletiva, pertencem a este tipo de resistência a formação de biofilme e a manutenção de bactérias persistentes (PANG et al., 2019). O biofilme é um microambiente ácido e funciona como uma proteção física impedindo a penetração do antibiótico na bactéria e se configura como um aglomerado de bactérias que aderem umas às outras englobadas em uma matriz de substâncias extracelulares poliméricas (EPSs), como exopolissacarídeos, proteínas, metabólitos e DNA extracelulares (eDNA). As bactérias presentes em biofilmes apresentam menor suscetibilidade aos antimicrobianos, e quando o biofilme é removido a susceptibilidade retorna ao estágio prévio caracterizando-se, portanto, como uma resistência adaptativa (WALTERS III et al., 2002).

Um mecanismo bastante estudado na resistência adaptativa é o *quorum sensing* (em tradução livre seria um processo de detecção de quórum), no qual as bactérias se comunicam entre si através moléculas de sinalização extracelular (autoindutores) visando modificações gênicas de acordo com a densidade bacteriana. Estas modificações podem ser a produção de pigmentos fluorescentes difusíveis acarretando a bioluminescência, a expressão de fatores de virulência e a formação de biofilmes, que se tornam vantajosas em um grupo bacteriano, mas não quando em bactérias isoladas ou baixa concentração. Em *P. aeruginosa* existem diversos

receptores e autoindutores interligados classificados, como sistemas LuxR, LuxI, controlado por PqsR e IQS. Os principais receptores de *quorum sensing* são do tipo LuxR que quando ligados aos autoindutores estimulam diretamente a transcrição do DNA causando modificações gênicas que produzam componentes do biofilme, como exopolissacarídeos (PAPENFORT e BASSLER, 2016). Além disso, WILTON et al. (2016) demonstram que o eDNA torna o pH do microambiente ácido e assim induz a expressão de genes regulados por PhoPQ e PmrAB, causando um aumento da resistência aos aminoglicosídeos.

A presença de bactérias persistentes com fenótipo variável que são resistentes aos antimicrobianos está intimamente ligada à formação de biofilme e ao microambiente criado a partir do *quorum sensing*. Estas bactérias apresentam crescimento lento, são metabolicamente inativas e resistentes aos antibióticos, sendo as responsáveis pela recolonização de biofilmes. Este fato de serem bactérias inativas faz com que seja interrompa a síntese dos alvos de ação dos antibióticos, como as PBPs e subunidades ribossômica 30S. Isolados de *P. aeruginosa* provenientes de pacientes com fibrose cística apresentam um maior contingente de bactérias persistentes que são responsáveis pela colonização crônica destes pacientes (PANG et al., 2019).

Figura 2 – Mecanismos de resistência antimicrobiana em *P. aeruginosa*



Fonte: (AZAM e KHAN, 2018, p 3)

2.5 PANORAMA DO NÍVEL DE RESISTÊNCIA

As infecções por *P. aeruginosa* são majoritariamente oportunistas e com frequência causa infecções graves ou até mesmo fatais, sobretudo em pacientes imunocomprometidos (OSAWA et al., 2018). É uma das principais bactérias responsáveis por infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS), como pneumonia relacionada à assistência à saúde (PRAS) juntamente com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), infecção do trato urinário (ITU), infecções de pele, infecções dos tecidos moles, osteomielite, bacteremia, infecções respiratórias em portadores de fibrose cística e várias outras infecções (AZAM e KHAN, 2018).

A ANVISA (2017) define como Infecção do Sítio Cirúrgico (ISC) aquela que ocorre após procedimentos cirúrgicos ambulatoriais ou em pacientes internados, utilizando ou não implantes. No Brasil é responsável por cerca de 15% de todas as IRAS, dados dos EUA mostram que de 2% a 5% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos cursam com ISC. Já a Infecção Primária de Corrente Sanguínea (IPCS) associada ou não a cateter venoso central é também uma IRAS de grande importância clínica que possui incidência aumentada em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). MARRA et al. (2011) no estudo *Brazilian SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance)* demonstraram uma mortalidade total de 40% em pacientes com IPCS internados em UTI ou não, principalmente associada a bactérias Gram-negativas com altas taxas de resistência, dentre elas *P. aeruginosa* que foi responsável por 10% da IPCS e apresentou uma taxa de mortalidade de 48,9%.

A pneumonia relacionada à assistência à saúde (PRAS) e a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) são IRAS frequentemente associadas a *P. aeruginosa*. PAV é definida como pneumonia no paciente em ventilação mecânica (VM) por mais de 48h e que na confirmação da infecção o paciente está em VM ou estava até o dia anterior. BONELL et al. (2018) mostraram em revisão sistemática de países da Ásia que *P. aeruginosa* foi o agente causador de 22% dos casos de PAV em adultos, sendo a bactéria mais frequente em países com alta renda do mesmo continente.

O relatório *Antibiotic Resistance Threats in the United States* estima que nos Estados Unidos da América ocorrem 51.000 IRAS por *P. aeruginosa* a cada ano,

sendo 6.700 (13%) das infecções por cepas multirresistentes acarretando aproximadamente 440 mortes e considera *P. aeruginosa* multirresistente como ameaça séria à resistência aos antibióticos. A OMS considera a *P. aeruginosa* como agente patogênico de prioridade crítica para a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos. Em acordo com o cenário mundial, dados mostram que na maioria dos países europeus cerca de 14,9% das cepas de *P. aeruginosa* eram resistentes a pelo menos três classes de antimicrobianos e que 5,5% foram resistentes a todos os cinco grupos antimicrobianos (ECDC, 2015).

O estudo multicêntrico *Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection* (MYSTIC) avaliou IRAS causadas por bactérias Gram-negativas em 32 países. No Brasil, dados de 19 centros médicos durante parte do ano de 2003 mostraram que *P. aeruginosa* foi o agente mais frequentemente isolado (30,3%) com taxas de sensibilidade de 64% para meropenem, 63,8% para piperacilina-tazobactam, 63,4% a amicacina e 58,7% para imipenem (KIFFER et al., 2005). O programa *SENTRY Antimicrobial Surveillance Program* que avalia dados de resistência microbiana de aproximadamente 200 centros médicos, mostrou que entre os anos de 1997 a 2016 os tipos de infecção por *P. aeruginosa* foram pneumonia (44,6%), seguida de infecção de corrente sanguínea (27,9%) e infecções da pele (19,1%).

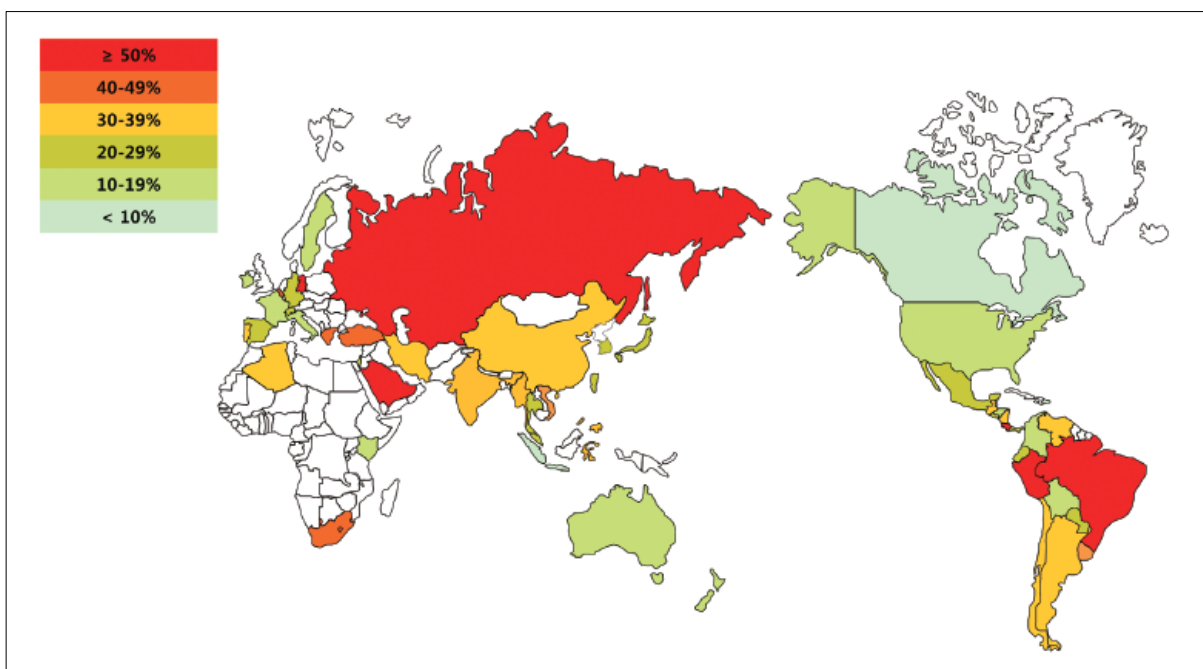
HONG et al. (2015) avaliou a resistência aos carbapenêmicos de isolados de *P. aeruginosa* em 50 países durante os anos de 2009 a 2011 e mostrou grande disparidade entre os países (Figura 3). No Canadá apenas 3,3% dos isolados foram resistentes aos carbapenêmicos, já no Brasil a taxa de resistência foi superior a 50%, causando preocupação em relação ao uso irracional de antimicrobianos e desenvolvimento de *P. aeruginosa* multirresistente.

Uma nova opção de antimicrobiano antipseudomonas foi aprovado em 2014 pela *Food and Drug Administration* (FDA), trata-se do ceftolozane/tazobactam. Ceftolozane é da classe das cefalosporinas, já o tazobactam é um inibidor da β -lactamase. PFALLER et al. (2017) avaliaram a resistência de *P. aeruginosa* na América Latina entre 2013 e 2015 demonstrando que 86,8% dos isolados foram sensíveis a ceftolozane/tazobactam com MIC (Concentração Inibitória Mínima) ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ (MIC_{50/90}, 0.25/32 $\mu\text{g/mL}$), sendo o segundo agente ao qual *P. aeruginosa* foi mais sensível (98,9% dos isolados foram sensíveis à colistina) em comparação com

outros antimicrobianos antipseudomonas, como cefepime (73,4%), ceftazidime (70%), meropenem (64,2%) e piperacilina/tazobactam (68,9%).

Ceftazidime/avibactam é uma associação de uma cefalosporina com um inibidor da β -lactamase aprovada em 2018 pela FDA como opção no tratamento de PRAS e PAV. O programa *International Network for Optimal Resistance Monitoring* (INFORM) avaliou o nível de resistência *in vitro* de *P. aeruginosa* a ceftazidime/avibactam em diversos centros médicos dos EUA constatando 99,4% dos isolados suscetíveis a colistina, 97% a ceftazidime/avibactam e 97% a amicacina de acordo com a classificação do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). A associação de avibactam com ceftazidima aumentou a suscetibilidade de *P. aeruginosa* de 84,3% para 97,0% (SADER et al., 2017).

Figura 3 – Distribuição geográfica do nível de resistência aos carbapenêmicos de *P. aeruginosa*



Fonte: (HONG et al., 2015, p 83)

REFERÊNCIAS

- AMIN, N. E. et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. **APMIS: Journal of Pathology, Microbiology and Immunology**, n. 3, p. 187–196, 2005.
- AZAM, M. W.; KHAN, A. U. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. **Drug Discovery Today**, v. 00, n. 00, p. 1–10, 2018.
- BONELL, A. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. **Clinical Infectious Diseases**, n. Xx Xxxx, p. 1–8, 2018.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 6: Detecção e identificação de bactérias de importância médica**. Brasília: ANVISA, 2013.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) no município de Curitiba em 2014**. Brasília: ANVISA, 2014.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde Vol. 2. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Brasília: ANVISA, 2017.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. **Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013**. Georgia: CDC, 2013.
- COSTA, A. L. P.; SILVA-JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, p. 45–57, 2017.
- ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. **Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014**. Estocolmo: ECDC, 2015.
- FANG, Z. et al. OprD mutations and inactivation in imipenem-resistant *Pseudomonas*

aeruginosa isolates from China. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 21, p. 124–128, 2014.

FERREIRA, L. L. **Estrutura clonal e multiressistência em *Pseudomonas aeruginosa***. 2005. 114 p. Tese (Mestrado em Vigilância Sanitária)-Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.

GIRARDELLO, R.; GALES A. C. Resistência às Polimixinas: velhos antibióticos , últimas opções terapêuticas. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 2, n. 2, p. 66–69, 2012.

GUÉNARD, S. et al. Multiple Mutations Lead to MexXY-OprM-Dependent Aminoglycoside Resistance in Clinical Strains of *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 1, p. 221–228, 2014.

HAUSER, A. R. et al. Clinical Significance of Microbial Infection and Adaptation in Cystic Fibrosis Clinical Significance of Microbial Infection and Adaptation in Cystic Fibrosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 1, p. 29–70, 2011.

HONG, D. J. et al. Epidemiology and Characteristics of Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. **Infection & Chemotherapy**, v. 47, n. 2, p. 81–97, 2015.

KANJ S. S.; SEXTON D. J. Principles of antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infections. **UpToDate**, p. 1–25, 2018.

KIFFER, C. et al. Antimicrobial Susceptibility of Gram-Negative Bacteria in Brazilian Hospitals: The MYSTIC Program Brazil 2003. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, p. 216–224, 2005.

MARRA, A. R. et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 5, p. 1866–1871, 2011.

MUNITA, J. M.; ARIAS C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 2, p. 1–37, 2016.

MURRAY, P. R. et al. **Microbiologia Médica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

NÓBREGA, M. S.; CARMO-FILHO, J. R.; PEREIRA, M. S. Evolução da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 696–703, 2013.

OSAWA, K. et al. Molecular characteristics of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urine in Hyogo, Japan. **International Journal of Urology**, p. 1–7, 2018.

PANG, Z. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnology Advances**, v. 37, n. 1, p. 177–192, 2019.

PAPENFORT, K.; BASSLER, B. L. Quorum sensing signal–response systems in Gram-negative bacteria. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 9, p. 576–588, 2016.

PFALLER, M. A. et al. Ceftolozane-tazobactam activity against drug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in Latin America: report from an antimicrobial surveillance program (2013–2015). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 627–637, 2017.

SADER, H. S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrobial Susceptibility Results from Four Years Network for Optimal Resistance Monitoring Program in the United States. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 3, p. 1–7, 2017.

SANTOS I. A. L. et al. Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 47, p. 5–12, 2015.

SHORTRIDGE, D. et al. Geographic and Temporal Patterns of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Over 20 Years From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2016. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. Suppl 1, p. 63–68, 2019.

SILVA-FILHO L. V. R. F. et al. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 4, p. 495–512, 2013.

THOMSON, K. S. Extended-Spectrum- β -Lactamase, AmpC, and Carbapenemase Issues. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 4, p. 1019–1025, 2010.

WALTERS III, M. C. et al. Contributions of Antibiotic Penetration, Oxygen Limitation, and Low Metabolic Activity to Tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Ciprofloxacin and Tobramycin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 47, n. 1, p. 317–323, 2003.

WHO, World Health Organization. **Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics**. Geneva: WHO, 2017.

WI, Y. M. et al. Activity of Ceftolozane-Tazobactam against Carbapenem- Resistant, Non-Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* and Associated Resistance Mechanisms. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 1, p. 1–9, 2018.

WILTON, M. et al. Extracellular DNA Acidifies Biofilms and Induces Aminoglycoside Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 1, p. 544–553, 2016.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

BRAZILIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES

GUIDE FOR AUTHORS

Introduction

The Brazilian Journal of Infectious Diseases is the official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI). It aims to publish relevant articles in the broadest sense on all aspects of microbiology, infectious diseases and immune response to infectious agents. The BJID is a bimonthly publication and one of the most influential journals in its field in Brazil and Latin America with a high impact factor, since its inception it has garnered a growing share of the publishing market.

The article publishing charge (APC) that authors, their institutions or funding bodies pay, covers all expenses needed to support the publication process.

For articles submitted from 16th July 2018, the APC to publish a paper in the Brazilian Journal of Infectious Diseases is USD 1,500 for original and review articles, and USD 600 for case reports, short communications and letters.

Once the manuscript has been approved, the corresponding author will receive the instructions for the payment of the publication fee.

Types of article

Manuscripts may be submitted within designated categories of communication, including:

- Original basic or clinical investigation (original papers);
- Brief reports of new methods or observations (brief communications);
- State-of-the-art presentations or reviews (review or mini review papers);
- Case presentation and discussion (case reports);
- Clinical infectious diseases images;
- Letters to the editor concerning previous publications;
- Editor's corner, containing ideas, hypotheses and comments (Editorial).

Original articles

It is the most important section of the Journal. Original articles present new data about researches, issues and matters in the field of infectious diseases. These articles should conform strictly to the rules of publication, containing the following sections: abstract, objective or hypothesis, experimental design and methods used

(statistical data), essential features of any interventions, main outcome measures, main results of the study, discussion and conclusion. An Original Paper should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- The text should be divided into separate sections (Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, References);
- No more than 50 references;
- Number of authors should not exceed 10;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be an original paper.

Brief communications

A brief communication is focused in a single subject, which should be concise and a new point of view presentation of the subject. The scope of this section is intended to be wide and methods, results and discussion should be in the same text. A brief communication should contain:

- An abstract of no more than 200 words;
- No more than 4 keywords;
- Text should not exceed 12 double-spaced typed pages of 23 lines each;
- A maximum of 2 figures or tables (or one of each);
- No more than 20 references;
- The text should not be divided into separate sections;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a brief communication;
- Number of authors should not exceed 5.

Review article

This section is for an updated presentation on a specific topic. This section should contain critical analysis and a new point of view of a relevant area and not a chronological description of the literature. This section aims to raise discussion among readers about controversial issues and the development of concepts in Infectious Diseases. A review article has to bring the new point of view of the focus of the subject. A minireview is focused on a restricted part of a subject. A minireview and review article should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- No more than 80 references;
- The text may be divided into sections with appropriate titles and subtitles;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a review or mini review article.

Case reports

Reports of clinical cases must contain a brief introduction about the nature of the case diagnosis, whose focus is the importance of the subject. The case has to be described with data and reports of examinations, treatment and prognosis of the case, discussion about the importance of the findings and presentation of the case in relation to literature. A case report should have a special interest to the clinical research community or it has to be a rare case; or to present a new diagnostic method; or new or modified treatment. A case report article should contain:

- An abstract of no more than 150 words;
- No more than 4 keywords;
- No more than 20 references;
- The text may be divided into sections: brief introduction with a review of literature, case reports, and conclusion;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a case report article.

Clinical infectious diseases images

For submission to Clinical Infectious Diseases Images, which is not intended as a vehicle for case reports, all text should contain:

- A minimum of references (no more than 4);
- No abstract;
- The text should be uniform and contain no more than 300 words;
- Number of authors should not exceed 5.

Letters to the editor

Letters may be written in response to previous content published in The Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) or on any topic of general interest or concern.

In the first case, the letter must emphasize the main message of the author of the article, focusing the contribution of that scientific article in the medical practice, drawing attention to the reference and impact it had on the community. The Letter to the Editor should contain:

- Title and the text with no more than 23 line pages;
- No more than 5 references;
- Number of authors should not exceed 5.

Contact details for submission

To submit an article to the journal: <https://www.evince.com/profile/api/navigate/BJID> If you have problems with sending or reviewing manuscripts, please contact us by email (ayudaees@ elsevier.com) or by phone (+34 932 406 176) Monday through Friday, from 9:30 to 18:00 (GMT +1).

Page charges

This journal has no page charges.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'

- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
 - Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
 - A competing interest's statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
 - Journal policies detailed in this guide have been reviewed
 - Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements
- For further information, visit our Support Center.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the

manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. More information. **Submission declaration and verification**

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Preprints

Please note that preprints can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's sharing policy. Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information).

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only before the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the corresponding author: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors after the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the

manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trials registry

Clinical trials must be registered according to WHO recommendation at <http://www.who.int/ictrp/en>. The definition of clinical trial include preliminary trials (phase I): any study with prospective recruiting of subjects to undergo any health-related intervention (drugs, surgical procedures, equipment, behavioral therapies, food regimen, changes in health care) to evaluate the effects on clinical outcomes (any biomedical or health-related parameter, including pharmacokinetics measurements and adverse reactions).

The Journal has the right not to publish trials not complying with these and other legal and ethical standards determined by international guidelines.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' to assign to the society the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. For more information on author rights please see <http://www.elsevier.com/copyright>.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Role of the Funding Source

Authors: please indicate any financial support in the cover letter.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of existing agreements are available online.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Language

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these).

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.elsevier.com/profile/api/navigate/BJID>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our Support site. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Additional information

Additional information

All papers must be submitted in English.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a double blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. More information on types of peer review.

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. More information is available on our website. To facilitate this, please include the following separately: Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address. Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word AUTHOR INFORMATION PACK 25 Jul 2018 www.elsevier.com/locate/bjid 8 processor's options to justify text or to

hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

- This section should be subdivided by short underscore headings referring to methods used;
- This section cannot contain figures or tables;
- The material and methods used must be carefully described to allow the study repetition and to determine if the results were possible and correct;
- Papers with statistical testing should state the name of the test, the name for each analysis, the comparisons of interest, a justification of that test, the alpha level for all tests, whether the tests were over two-tailed, and the actual p-value for each test;
- Data sets should be summarized with descriptive statistics, which should include then for each data set, a clearly labeled measure of centre (such as the mean or median), and a clearly labeled measure of variability (such as the standard deviation or range).

Theory/calculation

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

The discussion presents the results comparing and evaluating them to literature and the existing knowledge. References to other studies should appear in the Discussion to compare the data obtained in the methods and results of the paper.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- Author names and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the email address of each author. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Universit Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de So Paulo).
- Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.
- Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which

the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, references should be avoided. Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Keywords

Immediately after the abstract, provide the keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes. Please consider the manuscript formats to verify the number of keywords.

Abbreviations

- Do not abbreviate institutions;
- Abbreviations must follow the format of the National Library of Medicine (USA) as in Index Medicus.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a

university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y . In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.

- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please indicate your preference for color: in print or online only. Further information on the preparation of electronic artwork.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

- The data presented in this section have to be oriented by universal units;
- Tables should be clear enough to the readers do not need the text to understand them;
- Tables should be presented on separate pages, portrait orientation, and upright on the page;
- Tables should present a short one-line title in bold;
- Tables have to be numbered consecutively with Arabic numerals in the text;
- Symbols and abbreviations are defined immediately below the table;
- More information about the table should be below the symbols and abbreviations;
- If the table is from another source, the authors must indicate the source and send the permission to the Journal.

References

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley and Zotero, as well as EndNote. Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes.

If you manage your research with Mendeley Desktop, you can easily install the reference style for this journal by clicking the link below:
<http://open.mendeley.com/use-citation-style/brazilian-journal-of-infectious-diseases>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plugins for Microsoft Word or LibreOffice. For more information about the Citation Style Language, visit <http://citationstyles.org>.

Reference style

Please quote all the authors in works with until six authors; after six authors, quote the first three followed by the expression et al. Reference Manager or Endnote programs are strongly recommended for use adopting the “Vancouver” style.

Examples for reference citation are presented below. Authors should consult NLM's Citing Medicine for additional information on the reference formats.

Article

Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. Child hood asthma and increased airway responsiveness a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:98-104.

Chang ML, Yang CW, Chen JC, et al. Disproportional exaggerated arpartate transaminase is a useful prognostic parameter in late leptospirosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5553-6.

Book chapter

Taylor DM, Personnet J. Epidemiology and natural history of *Helicobacter pylori* infection. In: Blaser

MJ, Smith PD, Ravdin J eds. Infections of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1994.

Book

Polak JM, Van Noordan S. An introduction to immunochemistry: current techniques and problems. Oxford, UK: Oxford University Press, 1987.

Abstract

Blatt SP, Butzin CA, Lucey DR, Melcher GP, Hendrix CR. Anergy status and CD4 CD29 memory Tcells predict progression to AIDS (abstract PoB 3480). In: Program and abstracts: VIII International Conference on AIDS (Amsterdam). Amsterdam: CONGREX Holland, 1992.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content. **Supplementary material**

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are

published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described. There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to Mendeley Data. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online. For more information, visit the Mendeley Data for journals page.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data Statement page.

AFTER ACCEPTANCE

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download the free Adobe Reader, version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via email. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the

text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the Elsevier Support Center to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.

ARTIGO ORIGINAL

Epidemiologia e resistência aos antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital universitário

Luanderson Almeida Menezes^{a,*}, Angela Maria da Silva^a

^a Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina, Aracaju, SE, Brasil.

* Autor correspondente. Endereço de e-mail: luandersonalmeida2016@gmail.com (L.A. Menezes).

Palavras chaves: *Pseudomonas aeruginosa*; resistência microbiana a medicamentos; infecções relacionadas à assistência à saúde.

ABSTRACT

Introduction: *P. aeruginosa* is a Gram-negative, rod-shaped bacterium that causes mostly opportunistic infections and often serious or even fatal infections, especially in immunocompromised patients. It is one of the leading bacteria responsible for healthcare-related infections. The World Health Organization considers *P. aeruginosa* as a pathogen of critical priority for the research and development of new antibiotics due to the development of resistant and multiresistant strains.

Objectives: Evaluate the epidemiology and antimicrobial sensitivity/resistance profile of *P. aeruginosa* from a university hospital.

Methods: Retrospective description of the epidemiology and resistance level of all positive cultures from the years 2016 and 2017 for *P. aeruginosa* from the University Hospital of Sergipe, Brazil according to the Clinical and Laboratory Standards Institute.

Results: *P. aeruginosa* was more frequent in the ICU (35.8%), healthcare-related infections accounted for 35.8% of *P. aeruginosa* infections in the period. Regarding antimicrobial resistance, 87.4% were resistant to third generation cephalosporins, 42.1% of cultures resistant to carbapenems and 38.9% to both third generation cephalosporins and carbapenems.

Conclusion: *P. aeruginosa* is an important pathogen in the hospital environment, especially in ICU and with high resistance to antipseudomonas antimicrobials, such

as broad spectrum cephalosporins and carbapenems. The rational use and development of new effective antimicrobials against *P. aeruginosa* is essential.

Introdução

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria móvel com de formato bastonete, Gram-negativa, não fermentadora e não esporulada presente em ambientes bióticos e abióticos.¹ Algumas cepas de *P. aeruginosa* apresentam uma cápsula a base do polissacarídeo alginato apresentando maior resistência aos antimicrobianos, cepas que apresentam este fenótipo são denominas mucoides e apresentam maior prevalência em pacientes com fibrose cística.² É uma bactéria considerada oportunista com maior incidência nos pacientes imunodeprimidos e portadores de fibrose cística, causa principalmente infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) sobretudo pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV).³ A ANVISA (2017) classifica as IRAS em infecção do sítio cirúrgico (ISC), infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) associada ou não a cateter central, pneumonia relacionada à assistência à saúde (PRAS) associada ou não à ventilação mecânica, infecção do trato urinário relacionada à assistência à saúde (ITU-RAS) associada ou não a cateter vesical e outras infecções, como infecção de partes moles.¹²

Em ambientes de assistência médica, *P. aeruginosa* sofre constante pressão seletiva possibilitando o desenvolvimento de cepas resistentes aos antimicrobianos.⁹ *P. aeruginosa* possui resistência intrínseca, adquirida e adaptativa. A resistência intrínseca se dá através da expressão reduzida (*down-regulation*) ou mesmo perda de porinas, bombas de efluxo e enzimas inativadoras de antibióticos. A resistência adquirida ocorre por transferência de genes de resistência ou alterações mutacionais, por fim a resistência adaptativa ocorre por meio da formação de biofilme e seleção de bactérias resistentes.³ A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera *P. aeruginosa* agente patogênico de prioridade crítica para a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos devido o desenvolvimento de cepas resistentes e multirresistentes.^{8WHO} Centers for Disease Control and Prevention (CDC) relatou 13% das infecções por *P. aeruginosa* são por cepas multirresistentes nos EUA,¹⁰ já o European Centre for Disease Prevention and

Control (ECDC) mostram taxa de 14,9% de infecções por *P. aeruginosa* multirresistentes na Europa.¹¹

Material e métodos

Caracterização do estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo, tipo retrospectivo, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS), localizado no município de Aracaju, Sergipe, Brasil. Consiste em hospital-escola de médio porte, conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e atende à população de Aracaju, municípios do interior de Sergipe e estados vizinhos. Possui 5 leitos de terapia intensiva, 35 cirúrgicos, 36 clínicos (sendo 18 leitos da clínica médica geral, 12 da infectologia e 6 da pneumologia) e 14 pediátricos. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, após autorização para coleta de dados fornecida pelo hospital em estudo, sendo identificado pela CAAE 74181317.8.00005546 (Apêndice A). Este projeto é parte de um estudo macro intitulado “Implantação e impacto de um programa *stewardship* para o uso racional e seguro de antimicrobianos em hospital público”.

O estudo avaliou todas as culturas microbiológicas diagnósticas positivas para *P. aeruginosa* em diversos sítios anatômicos coletadas de todos os pacientes internados no Hospital Universitário de Sergipe no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017. Sendo excluídas todas as culturas microbiológicas de escarro e culturas com conclusão diagnóstica de contaminação. Todos os pacientes incluídos no estudo atenderam à metodologia NNISS (*National Nosocomial Infection Surveillance*) / NHSN (*National Healthcare Safety Network*) coordenado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC/EUA)

A partir da análise de dados secundários coletados dos formulários de busca do Serviço de Controle de Infecção Relacionado à Assistência à Saúde (SCIRAS) que foram digitados, conferidos e processados no programa *Excel 2016* (*Microsoft Office®*), foram eleitos para este estudo as culturas microbiológicas diagnósticas positivas para *P. aeruginosa* dos pacientes internados, avaliando as variáveis setor de internação, a topografia do diagnóstico de infecções associadas à assistência à saúde (IRAS), o nível de resistência às cefalosporinas de terceira geração,

resistência aos carbapenêmicos e resistência a ambas as classes de antimicrobianos por setor de internação. As definições de resistência bacteriana foram realizadas de acordo com os critérios da ANVISA (2017) e segundo determinação do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI/USA).

As culturas e antibiogramas com definição de resistência, sensibilidade e intermediário aos antimicrobianos testados, são regularmente processados no laboratório de microbiologia do hospital, em equipamento automatizado, Microscan da Siemens, segundo protocolo padrão do CLSI/USA. Para estabelecer a resistência das bactérias aos antibióticos serão utilizados os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC/EUA), nos quais resistência a antibiótico é definida como sendo a capacidade dos microrganismos resistirem aos efeitos das drogas, com isso o crescimento das bactérias não é interrompido.

Análise estatística

Os dados foram distribuídos em tabelas de acordo com os resultados encontrados e utilizada a estatística descritiva.

Resultados

Foram registradas um total de 95 culturas positivas para *P. aeruginosa* durante os anos de 2016 e 2017. A análise da distribuição por setor hospitalar (Tabela 1) mostrou que *P. aeruginosa* foi mais frequente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com 35,8% seguida da Clínica Médica 1 (CM1) e Clínica Médica 2 (CM2) ambas com 21,0% cada, Clínica Cirúrgica (CC) com 14,8% e Pediatria (PED) com 7,4%.

Tabela 1 – Distribuição de *P. aeruginosa* por setor hospitalar

Setor	(n)	%
UTI	34	35,8
CM1	20	21,0
CM2	20	21,0
CC	14	14,8
PED	7	7,4

Foi analisada também se o isolado foi estabelecido como IRAS ou não IRAS de acordo com avaliação clínica do infectologista do SCIRAS, demonstrando que 34 (35,8%) culturas apresentaram o diagnóstico de IRAS confirmadas. Dentre as IRAS (Tabela 2), 38,3% foram pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV), 14,7% infecção do trato urinário (ITU) associada a cateter vesical, 14,7% infecção do trato urinário (ITU), 14,7% infecção do sítio cirúrgico (ISC), 8,8% infecção de partes moles, 5,9% infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) associada a cateter central e 2,9% pneumonia relacionada à assistência à saúde (PRAS).

Ademais, 61 (64,2%) dos isolados de *P. aeruginosa* foram estabelecidos como não IRAS. Destas, sendo 57,4% consideradas colonização, 19,7% IRAS admissional (proveniente de outro hospital) e 16,4% infecção comunitária.

Tabela 2 – Distribuição das IRAS por *P. aeruginosa* por topografia

Topografia da IRAS	(n)	%
PAV	13	38,3
ITU associada a cateter vesical	5	14,7
ITU	5	14,7
ISC	5	14,7
Infecção de partes moles	3	8,8
IPCS associada a cateter central	2	5,9
PRAS	1	2,9

Em relação a resistência aos antimicrobianos antipseudomonas, 87,4% de todos os isolados foram resistentes às cefalosporinas de terceira geração (Tabela 3). Já 42,1% das culturas foram resistentes aos carbapenêmicos (Tabela 4) e 38,9% tanto às cefalosporinas de terceira geração quanto aos carbapenêmicos (Tabela 5). Além disso, todos os isolados avaliados foram sensíveis a colistina (polimixina E).

Tabela 3 – Nível de resistência de *P. aeruginosa* às cefalosporinas

Cefalosporinas de terceira geração	(n)	%
<i>P. aeruginosa</i> resistente às cefalosporina de terceira geração	83	87,4
<i>P. aeruginosa</i> sensível às cefalosporina de terceira geração	12	12,6

Tabela 4 – Nível de resistência de *P. aeruginosa* aos carbapenêmicos

Carbapenêmicos	(n)	%
<i>P. aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos	40	42,1
<i>P. aeruginosa</i> sensível aos carbapenêmicos	55	57,9

Tabela 5 – Nível de resistência de *P. aeruginosa* às cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos

Cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos	(n)	%
<i>P. aeruginosa</i> resistente às cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos	37	38,9

Discussão

A maior frequência de infecções por *P. aeruginosa* na UTI relaciona-se a maior frequência de infecções graves neste ambiente hospitalar e ao maior uso de antimicrobianos de amplo espectro.^{4,6} Devido ao uso intenso de dispositivos invasivos e equipamentos na UTI, torna-se frequente a contaminação destes com bactérias, possibilitando a colonização e infecção cruzada entre os pacientes.⁵ O perfil de infecções na UTI, em relação a topografia e etiologia é diferente de outros setores hospitalares.⁷ Neste estudo a UTI apresentou 34 casos de infecções por *P. aeruginosa* sendo responsável por 35,8% de todas as infecções por esta bactéria no hospital.

A CM1 e CM2 apresentaram frequência de *P. aeruginosa* idênticas (20,0%), apesar do perfil do paciente na CM2 ser das especialidades infectologia e pneumologia. A CC demonstrou uma incidência relativa baixa de infecções por *P. aeruginosa*, já que possui uma quantidade de leitos semelhante as CM1 e CM2 juntas, entretanto há alta rotatividade de pacientes com consequente diminuição do tempo de internação hospitalar. É bem definido que o aumento do tempo de internação hospitalar aumenta a chance de adquirir uma IRAS, principalmente por bactérias resistentes, que consequentemente aumenta mais ainda o tempo de internação.¹³ Já a PED apresentou a menor incidência de *P. aeruginosa*, porém este setor hospitalar apresenta uma menor quantidade de leitos em relação as outras clínicas. *P. aeruginosa* é mais frequentemente isolado em adultos, entretanto torna-se um patógeno considerável em crianças queimadas, com fibrose cística ou imunodeficiência.¹⁶

As IRAS compreendem um preocupante problema do sistema de saúde, já que aumenta o tempo de internação, os custos hospitalares e a morbimortalidade.¹⁷ Neste estudo foram confirmadas 34 IRAS por *P. aeruginosa*, sendo PAV a mais frequente, com 13 casos confirmados, ocorrendo majoritariamente na UTI que foi responsável por 12 casos. É notória a frequência desta IRAS na UTI, um estudo realizado em Cuba mostrou que 44.2% das PAV tinham como etiologia *P. aeruginosa*.¹⁸ O trato urinário foi o segundo sítio mais frequente das IRAS por *P. aeruginosa*, apresentou igual frequência (14,7%) tanto para pacientes com quanto sem cateter vesical. Em comparação, tratou-se de uma frequência alta, visto que dados do programa *International Network for Optimal Resistance Monitoring* (INFORM) mostraram somente 7,8% das infecções por *P. aeruginosa* foram ITU.¹⁹ As frequências de ISC e IPCS associada a cateter centra por *P. aeruginosa* foram semelhantes as apresentadas por fortes programas de vigilância.^{19,20,21}

Em relação ao nível de resistência aos antimicrobianos, neste estudo *P. aeruginosa* apresentou alta taxa de resistência (87,4%) às cefalosporinas de terceira geração. As cefalosporinas podem ser hidrolisadas por β -lactamases do grupo A, B, C (cefalosporinases/AmpC) e D de Ambler. As ESBLs da classe A apresentam alto grau de resistência às cefalosporinas de amplo espectro.³ A produção de β -lactamases AmpC também estão relacionadas ao aumento da resistência às cefalosporinas antipseudomonas.²² Esse dado possui grande importância clínica, já que com o conhecimento do perfil de resistência a esta classe de antimicrobianos no hospital, há melhor respaldo para o estabelecimento de antibioticoterapia empírica evitando o uso de cefalosporinas.

A resistência de *P. aeruginosa* aos carbapenêmicos é alta em países da América Latina, sendo superior a 50% no Brasil.¹⁴ Encontramos uma taxa inferior neste hospital, entretanto ainda considerada alta, sendo que 42,1% dos isolados apresentaram resistência aos carbapenêmicos. Já em revisão sistemática que avaliou a resistência aos carbapenêmicos de *P. aeruginosa* na América Latina, no Brasil a resistência ao imipenem variou entre 37-57%, já ao meropenem variou entre 36-52%.¹⁵ O nível de resistência aos carbapenêmicos é grande preocupação no Brasil, sendo essencial o uso racional dos antimicrobianos devido a grande variedade de mecanismos de resistência que *P. aeruginosa* possui. Além disso, é

sugerido terapia combinada em pacientes com alto risco e graves, como imunodeprimidos, queimados e portadores de fibrose cística.²³

Financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Azam MW, Khan AU. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. Drug Discovery Today. 2018;00(00):1-10.
2. Hauser AR, Jain M, Bar-meir M, et al. Clinical Significance of Microbial Infection and Adaptation in Cystic Fibrosis. Clinical Microbiology Reviews. 2011;24(1):29-70.
3. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin T, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnology Advances. 2019;37(1):177-192.
4. Nóbrega MDS, Rodrigues J, Pereira MS. Evolução da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva. Revista Eletrônica de Enfermagem UFG. 15(3):696-703.
5. Rocha IV, Ferraz PM, Farias TGS, Oliveira SR. Resistência de bactérias isoladas em equipamentos em unidade de terapia intensiva. Acta Paulista de Enfermagem. 2015;28(5):433-439.
6. Yusuf E, Herendael B Van, Verbrugghe W, et al. Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. Annals of Intensive Care. 2017;7(72):1-7.
7. Basso ME, Pulcinelli RSR, Aquino ARC, Santos KF. Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Revista Brasileira de Análises Clínicas. 2016;48(4):383-388.
8. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017.
9. Santos IAL, Nogueira JMR, Mendonça FCR. Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 2015;47(1-2):5-12.

10. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. 2013.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. SURVEILLANCE REPORT: Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2014. 2014.
12. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde Vol. 2. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. 2017.
13. Hassan M, Tuckman HP, Patrick RH, et al. Hospital length of stay and probability of acquiring infection. *International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing*. 2010;4(4):324-338.
14. Hong DJ, Bae IK, Jang I, et al. Epidemiology and Characteristics of Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection & Chemotherapy*. 2019;47(2):81-97.
15. Labarca JA, José M, Salles C, et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Critical Reviews in Microbiology*. 2016;42(2):276-292.
16. Kanj SS, Sexton DJ. Epidemiology , microbiology , and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection. *UpToDate*. 2018;00(00):1-24.
17. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 6: Detecção e identificação de bactérias de importância médica. 2013.
18. Medell M, Hart M, Duquesne A, Espinosa F, Valdés R. Nosocomial Ventilator-Associated Pneumonia in Cuban Intensive Care Units: Bacterial Species and Antibiotic Resistance. *MEDICC Review*. 2013;15(2):26-29.
19. Sader HS, Huband MD, Castanheira M, Flamm RK. Susceptibility Results from Four Years Network for Optimal Resistance Monitoring Program in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(3):1-7.
20. Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, et al. Antimicrobial Susceptibility of Gram-Negative Bacteria in Brazilian Hospitals: The MYSTIC Program Brazil 2003. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2005;9(3):216-224.
21. Shortridge D, Gales AC, Streit JM, et al. Geographic and Temporal Patterns of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Over 20 Years From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2016. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019;6(Suppl 1):63-68.
22. Berrazeg M, Jeannot K, Ntsogo Y, et al. Mutations in β -Lactamase AmpC Increase Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates to Antipseudomonal Cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(10):6248-6255.
23. Kanj SS, Sexton DJ. Principles of antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *UpToDate*. 2018;00(00):1-25.

APÊNDICE A

UFS - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE ARACAJÚ
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPLANTAÇÃO E IMPACTO DE UM PROGRAMA "STEWARDSHIP" PARA O USO RACIONAL E SEGURO DE ANTIMICROBIANOS EM HOSPITAL PÚBLICO

Pesquisador: Iza Maria Fraga Lobo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74181317.8.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.256.791

Apresentação do Projeto:

A implantação de um programa de gerenciamento do uso seguro e racional de antimicrobianos aumentará a segurança do paciente por meio da otimização da terapia antimicrobiana, redução da resistência bacteriana e dos efeitos adversos a pacientes, além da redução dos custos hospitalares.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo:

Implantar e avaliar o impacto de um programa "stewardship" para o uso racional e seguro de antimicrobianos em um hospital público de ensino, através de desfechos clínicos, microbiológicos de resistência bacteriana, adesão a processos e protocolos, medidas de uso e custos com antimicrobianos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pesquisadores informam que não haverá riscos presumidos aos pacientes, visto que o estudo será realizado com base na análise de dados secundários - fichas padronizadas de busca ativa e monitoramento já utilizadas nos diversos programas de vigilância desenvolvidos no Serviço de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde e na Unidade de Gestão de Riscos Assistenciais da instituição. Estes dados, por sua vez, são coletados nos prontuários dos pacientes.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Telefone: (79)2105-1805

Município: ARACAJU

CEP: 49.060-110

E-mail: cephu@ufs.br

Quanto a intervenção realizada, as ações implementadas através deste estudo não levam a qualquer tipo de risco ou constrangimento aos profissionais de saúde, uma vez que eles receberão apenas informações e treinamentos de como melhorar suas práticas assistenciais quanto ao uso seguro e racional de antimicrobianos. O anonimato de suas ações será preservado. Não haverá avaliação direta do conhecimento ou habilidades obtidas. Apenas dados de registros de prontuários disponíveis na instituição serão empregados, retrospectiva e prospectivamente, não havendo qualquer risco aos pacientes e profissionais envolvidos.

Benefícios:

São muito relevantes os benefícios diretos ao paciente esperados, como: redução do uso de antimicrobianos e da resistência bacteriana, menor toxicidade com o uso de antimicrobianos, potencial impacto sobre a ocorrência e desfechos das IRAS, incluindo mortalidade e letalidade associadas, além da permanência (todos estes benefícios já são amplamente conhecidos e esperados na literatura). Os profissionais de saúde também serão beneficiados pela qualificação que receberão para atuar de forma técnica com mais qualidade e segurança, bem como a própria instituição que estará dando cumprimento a um regulamento sanitário de segurança, promovendo ações ativas para proteger o paciente, profissionais e até a comunidade externa das consequências do uso inapropriado de antimicrobianos e da resistência microbiana resultante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto, por envolver dados secundários, não contactará diretamente os sujeitos. A autorização para coleta dos dados foi fornecida pelo responsável institucional, que assim assume a responsabilidade pela preservação do anonimato dos participantes e pelo sigilo das informações a eles relacionadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Constam.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cephu@ufs.br

**UFS - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE ARACAJÚ
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer 2.256.791

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_982315.pdf	21/08/2017 18:07:23		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	21/08/2017 11:12:49	Iza Maria Fraga Lobo	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	21/08/2017 11:10:42	Iza Maria Fraga Lobo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPlataformaBrasil.docx	21/08/2017 09:30:04	Iza Maria Fraga Lobo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 04 de Setembro de 2017

Assinado por:
Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cephu@ufs.br