

Pseudomonas Aeruginosa: Freqüência de Resistência a Múltiplos Fármacos e Resistência Cruzada entre Antimicrobianos no Recife/PE*

Pseudomonas Aeruginosa: Frequency of Resistance to Multiple Drugs and Cross-Resistance between Antimicrobials in Recife/PE

Eduardo Andrada Pessoa de Figueiredo¹, Heloisa Ramos², Maria Amélia Vieira Maciel³,
Maria do Carmo Monteiro Vilar⁴, Noel Gomes Loureiro⁵, Rodrigo Gomes Pereira⁶

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A multi-resistência bacteriana tem crescido significativamente nos últimos anos. Entre os gram-negativos a *P. aeruginosa* demonstra maior facilidade de desenvolvimento de resistência aos antibióticos. O objetivo deste estudo foi determinar os padrões de susceptibilidade antimicrobiana, freqüência de resistência a múltiplos fármacos e de resistência cruzada entre antimicrobianos das cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

MÉTODO: O estudo foi realizado entre setembro de 2004 e janeiro de 2006. Os testes de susceptibilidade antimicrobiana foram realizados em 304 cepas de *P.*

aeruginosa segundo os padrões do *National Committee for Clinical and Laboratory Standards* (NCCLS).

RESULTADOS: Os materiais mais freqüentes foram urina com 26,7% e secreção traqueal com 26,1%. Os seguintes antibióticos, com respectivos percentuais de susceptibilidade, foram observados: piperacilina-tazobactam (66,2%); aztreonam (59,8%); amicacina (59,4%); meropenem (58,2%); imipenem (57,7%); ciprofloxacina (49,7%); gentamicina e cefepima (48,6%); ceftazidima (30%) e cefotaxima (6,8%). Detectou-se elevada prevalência de multi-resistência, com 49,7% das cepas resistentes a três antibióticos ou mais e 28% resistentes a seis antibióticos ou mais. Adicionalmente se demonstraram taxas de resistência cruzada entre os beta-lactâmicos (carbapenêmicos e piperacilina/tazobactam) e os aminoglicosídeos e quinolonas entre 22,9% e 38,1% (fármacos comumente utilizados como adjuvantes no tratamento das infecções graves por *pseudomonas*), refletindo dificuldade nas opções de associação de antimicrobianos para tratamentos combinados.

CONCLUSÕES: A freqüência de cepas multi-resistentes de *P. aeruginosa* foi semelhante à descrita na literatura nacional e maior do que a mundial. Para reduzir a freqüência destes clones multi-resistentes, monitorização epidemiológica e racionalização de antimicrobianos devem ser implementadas urgentemente.

Unitermos: epidemiologia, multi-resistência, *Pseudomonas aeruginosa*

1. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFPE. Especialista em Medicina Interna pela UFPE.
2. Professora Doutora Adjunta do Departamento de Medicina Clínica, CCS-UFPE e da UPE; Vice-Coordenadora da UTI do Hospital Esperança, Recife.
3. Professora Assistente do Departamento de Microbiologia da UFPE.
4. Técnica do Laboratório de Microbiologia do Hospital das Clínicas da UFPE.
5. Residente do Programa em Clínica Médica do Hospital Agamenon Magalhães do Sistema Único de Saúde/PE.
6. Graduando do Curso de Medicina da UFPE.

*Recebido do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

Apresentado em 17 de julho de 2007
Aceito para publicação em 02 de outubro de 2007

Endereço para correspondência:
Dr. Eduardo Andrada Pessoa de Figueiredo
Rua Setúbal, 566/301 -- Boa Viagem
51030-010 Recife, PE
Fones: (81) 3341 3689 – 9954-9549
E-mail: eduardof@hotmail.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2007

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The frequency of multiple-antibiotic resistant bacteria has been increasing in recent years. Among the gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) shows a great

propensity for the development of multidrug resistance mechanisms. The objective of this study was to identify the profile of susceptibility to antibiotics, the frequency of multidrug resistance and the cross-resistance between drugs of *P. aeruginosa* strains in two tertiary hospitals in Recife, Pernambuco.

METHODS: The study was carried out between September 2004 and January 2006. The antimicrobial susceptibility testing was performed in 304 strains of *P. aeruginosa* by the disc diffusion method in accordance with National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS) guidelines.

RESULTS: The most frequent materials were urine (26.7%) and respiratory tract secretion (26.1%). The antibiotics tested and their respective susceptibilities were as follows: piperacillin-tazobactam (66.2%); aztreonam (59.8%); amikacin (59.4%); meropenem (58.2%); imipenem (57.7%); ciprofloxacin (49.7%); gentamicin and cefepime (48.6%); ceftazidime (30%) and cefotaxime (6.8%). A high prevalence of multi-resistance was detected. Half (49.7%) the strains showed resistance to three or more antibiotics and 28% were resistant to six antimicrobials or more. Also, cross-resistance between the beta-lactams (carbapenems and piperacilin/tazobactam) and aminoglycosides and quinolones was between 22.9% and 38.1%. These drugs are commonly combined in the treatment of severe infections caused by *Pseudomonas*, which reflects the difficulty in choosing the appropriate option for combination therapy.

CONCLUSIONS: The frequency of multidrug-resistant strains of *P. aeruginosa* in this study was similar to other hospitals in Brazil and higher than in other countries. In order to reduce the frequency of these multiresistant clones, epidemiologic surveillance and the rational use of antibiotic protocols need to be urgently implemented.

Key Words: antimicrobial susceptibility, multidrug-resistance, *Pseudomonas aeruginosa*.

INTRODUÇÃO

A *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) pode causar infecções nosocomiais graves, com elevada letalidade¹⁻³. Atualmente se posiciona entre as principais bactérias causadoras de infecções hospitalares, perdendo apenas para o *Staphylococcus coagulase negativo* e o *Staphylococcus aureus*⁴. Relatos de redução da susceptibilidade da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos vêm sendo publicados no Brasil⁵⁻⁷ e em outros países⁸⁻¹⁴ destacando-se a diminuição de sensibilidade

aos antibióticos de maior espectro de ação como os carbapenêmicos e as cefalosporinas anti-*pseudomonas*^{12,13,15}. Entre as mutações que acarretam em aumento da resistência, a produção de enzimas beta-lactamases e metallo-beta-lactamases¹⁶⁻¹⁹ são as de maior importância e geralmente ocorrem em pacientes com maior tempo internação e uso prévio de antimicrobianos^{11,20}.

Outra característica marcante e preocupante desta espécie, é a resistência cruzada aos antimicrobianos, que resulta da co-resistência, ou seja, da presença de múltiplos mecanismos de resistência num único hospedeiro levando à resistência a múltiplos fármacos^{11,17}. No Brasil, particularmente na região Nordeste, poucos são os estudos que descrevem o perfil fenotípico das bactérias Gram-negativas em especial a *P. aeruginosa*²¹. O objetivo deste estudo foi determinar os padrões de susceptibilidade antimicrobiana, a frequência de resistência a múltiplos fármacos e de resistência cruzada entre antimicrobianos das cepas de *P. aeruginosa* de dois hospitais terciários.

MÉTODO

Foram estudadas 191 culturas positivas para *P. aeruginosa* oriundas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), obtidas consecutivamente no período de setembro de 2004 à agosto de 2005 e 113 cepas oriundas do Hospital Agamenon Magalhães, ligado à Secretaria Estadual de Saúde (SUS), obtidas no período de março de 2005 a janeiro de 2006. As 304 amostras foram provenientes de todas as unidades (UTI e outras alas, excetuando-se a pediátrica) de ambos os hospitais e incluíam sangue, urina, secreção traqueal, secreção de ferida operatória, úlcera de pele, ponta de cateter, dentre outros. Os dados referentes à identificação bacteriana e aos testes de sensibilidade foram obtidos nos registros dos laboratórios de análises clínicas dos respectivos hospitais. Foi considerada apenas uma cultura por paciente (a primeira cultura registrada no laboratório). A *P. aeruginosa* foi identificada pela morfologia da colônia, prova de oxidase positiva, produção de piocianina em meio agar Mueller-Hinton (BIOBRAS S.A), motilidade e crescimento em meio centrímida Agar. Para a realização dos antibiogramas, antes da colocação dos discos, as placas de Mueller-Hinton foram inoculadas com swabs submersos na solução final de inoculação e repassados sobre toda a superfície da placa. As placas foram incubadas aerobicamente por 18 a 24h, com tempera-

tura de 35°-37° C. Os testes de sensibilidade utilizaram as seguintes concentrações de antimicrobianos: amicacina (30 µg), aztreonam (30 µg), ceftazidima (30 µg), ceftriaxona (30 µg), cefotaxima (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), gentamicina (10 µg), cefepima (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), piperacilina/tazobactam (100/10 µg) (esse último antimicrobiano foi observado somente nas amostras do HAM). A sensibilidade foi investigada utilizando o método de Kirby-Bauer para leitura dos discos de difusão, de acordo com os critérios do *National Committee for Clinical and Laboratory Standards* (NCCLS)^{22,23}. O teste de sensibilidade à polimixina não foi realizado por não estar adequadamente padronizado durante a realização do estudo.

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas e percentuais uni e bivariados (técnicas de estatística descritiva) e foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher quando as condições para utilização do Qui-quadrado não foram verificadas^{24,25}. Os dados foram digitados na planilha Excel e o programa estatístico utilizado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi *Statistical Analysis System* (SAS) 8.06

RESULTADOS

Dentre as 304 cepas analisadas 81 (26,7%) foram isoladas da urina; 79 (26,1%) da secreção traqueal; 60 (19,8%) da pele, partes moles e feridas; 26 (8,6%) da ponta de cateter, 12 (4%) do sangue e 45 (14,8%) de outros materiais.

Do total de cepas isoladas 79 (26%) foram provenien-

tes de UTI e 154 (50,7%) foram coletadas em outras alas dos hospitais. Em 71 amostras (23,3%) não foi possível identificar o local da coleta.

A tabela 1 mostra os resultados dos testes de sensibilidade obtidos das 304 cepas de *P. aeruginosa* de acordo com o local de origem. O composto mais ativo contra a *P. aeruginosa* no HAM foi a piperacilina-tazobactam (66,1%). No HC os compostos mais ativos foram os carbapenêmicos (imipenem com 62,7% de susceptibilidade seguida pelo meropenem com 62,1% de susceptibilidade). A sensibilidade global das cepas de *P. aeruginosa*, com relação aos antimicrobianos estão apresentadas na tabela 1. Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) foi encontrada na análise comparativa entre os dois hospitais, com maior susceptibilidade das *Pseudomonas* isoladas no HC aos antibióticos cefepima ($p < 0,0001$), ciprofloxacina ($p < 0,0034$), gentamicina ($p < 0,0001$) e imipenem ($p < 0,0384$).

Das cefalosporinas observadas, o cefepima foi a que mais reteve atividade contra a *P. aeruginosa* nos dois hospitais, com 58,6% das cepas do HC e 32% do HAM sensíveis e sensibilidade global de 48,6% nos dois hospitais, enquanto que a ceftazidima apresentou sensibilidade em apenas 30% das amostras dos dois hospitais.

Os carbapenêmicos mais ativos foram o meropenem (58,2%) seguido do imipenem (57,7%), na avaliação dos dois hospitais.

As taxas de resistência à ciprofloxacina foram altas, apenas 49,7% de todas as cepas apresentaram atividade contra a *P. aeruginosa*. Dentre os aminoglicosídeos, a susceptibilidade foi de 59,4% para a amicacina

Tabela 1 – Sensibilidade da *P. Aeruginosa*, por Antibiótico nos Hospitais Estudados

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

NT = Não testada

* – Associação significativa ao nível de 5%.

¹ – Teste Qui-quadrado de Pearson.

Os valores entre parêntesis representam o total de amostras testadas.

e de 48,6% para a gentamicina.

A tabela 2 mostra uma análise comparativa da sensibilidade das cepas de *P. aeruginosa* por local da coleta das amostras (cepas oriundas das UTI comparadas às cepas oriundas de outros locais dos hospitais) em cada um dos hospitais. Para todas as cepas observadas no HAM, as diferenças existentes entre as sensibilidades não foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Para as cepas estudadas no HC, a diferença de susceptibilidade foi estatisticamente significativa para os antibióticos: amicacina, aztreonam, cefepima,

ciprofloxacina, gentamicina e imipenem.

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

Tabela 2 – Sensibilidade da *P. Aeruginosa*, por Antibiótico, segundo a Unidade de Coleta nos Hospitais Estudados

Antibióticos	Hospital	Local de Coleta						Valor de p
		UTI		Não UTI		Total das coletas		
		N	%	N	%	n	%	
Amicacina	HC	15 (48)	31,3	46 (61)	75,4	61 (109)	56	$p^1 < 0,0001^*$
	Agamenon Magalhães	16 (27)	59,3	47 (84)	54,8	66 (111)	55,9	$p^1 = 0,6822$
Aztreonam	HC	21 (52)	40,4	46 (68)	67,6	67 (120)	55,8	$p^1 = 0,0029^*$
	Agamenon Magalhães	18 (27)	66,7	43 (80)	53,8	61 (107)	57,0	$p^1 = 0,2411$
Cefepima	HC	17 (49)	34,7	43 (65)	66,2	60 (114)	52,6	$p^1 = 0,0009^*$
	Agamenon Magalhães	9 (23)	39,1	21 (73)	28,8	30 (96)	31,3	$p^1 = 0,3498$
Cefotaxima	HC	2 (51)	3,9	6 (68)	8,8	8 (119)	6,7	$p^2 = 0,4637$
	Agamenon Magalhães	3 (22)	13,6	5 (73)	6,8	8 (95)	8,4	$p^2 = 0,3816$
Ciprofloxacina	HC	18 (51)	35,3	37 (64)	57,8	55 (115)	47,8	$p^1 = 0,0163^*$
	Agamenon Magalhães	12 (27)	44,4	30 (83)	36,1	42 (110)	38,2	$p^1 = 0,4406$
Gentamicina	HC	18 (50)	36,0	42 (68)	61,8	60 (118)	50,8	$p^1 = 0,0057^*$
	Agamenon Magalhães	12 (26)	46,2	22 (77)	28,6	34 (103)	33,0	$p^1 = 0,0993$
Imipenem	HC	19 (51)	37,3	44 (67)	65,7	63 (118)	53,4	$p^1 = 0,0022^*$
	Agamenon Magalhães	15 (26)	57,7	38 (81)	46,9	53 (107)	49,5	$p^1 = 0,3389$
Meropenem	HC	15 (31)	48,4	22 (34)	64,7	37 (65)	56,9	$p^1 = 0,1845$
	Agamenon Magalhães	17 (26)	65,4	38 (75)	50,7	55 (101)	54,5	$p^1 = 0,1941$
Piperacilina-tazobactam	HC	-	-	-	-	-	-	-
	Agamenon Magalhães	19 (27)	70,4	52 (81)	64,2	71 (108)	65,7	$p^1 = 0,5583$
Ceftazidima	HC	-	-	-	-	-	-	-
	Agamenon Magalhães	9 (23)	39,1	18 (66)	27,3	27 (89)	30,3	$p^1 = 0,2868$

* Associação significativa ao nível de 5%.

n = cepas sensíveis testadas

¹ Teste Qui-quadrado de Pearson.

² Teste Exato de Fisher.

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

Tabela 3 – Percentual de Resistência Cruzada da Ciprofloxacina e Amicacina com os Antibióticos: Imipenem, Meropenem, Piperacilina-Tazobactam nos Hospitais Estudados

Antibióticos	Hospital					
	HC		Agamenon Magalhães		Os Dois Hospitais	
	Resistentes (Testadas)	%	Resistentes (Testadas)	%	Resistentes (Testadas)	%
Resistência cruzada a ciprofloxacina						
Imipenem	54 (155)	34,8	43 (107)	40,2	97 (262)	37
Meropenem	31 (88)	35,2	41 (101)	40,6	72 (189)	38,1
Piperacilina-Tazobactam	NT	-	32 (108)	29,6	32 (108)	29,6
Resistência cruzada à amicacina						
Imipenem	46 (151)	30,6	38 (108)	35,2	84 (259)	32,4
Meropenem	27 (88)	30,7	36 (101)	35,6	63 (189)	33,3
Piperacilina-Tazobactam	NT	-	25 (109)	22,9	25 (109)	22,9

Os valores entre parêntesis representam o total de amostras analisadas.

NT = Não testada

PSEUDOMONAS AERUGINOSA: FREQUÊNCIA DE RESISTÊNCIA A MÚLTIPLOS FÁRMACOS E RESISTÊNCIA CRUZADA ENTRE ANTIMICROBIANOS NO RECIFE/PE

Tabela 4 - Número de Amostras Resistentes em Painel de Oito Antibióticos nos Hospitais Estudados

Número de Fármacos com Resistência	Hospitais					
	HC		Agamenon Magalhães		Os Dois Hospitais	
	Resistentes	% de Resistentes	Resistentes	% de Resistentes	Resistentes	% de Resistentes
Um	21	19,4	11	11,4	32	15,5
Dois	14	12,8	9	9,3	23	11,2
Três	11	10,1	16	16,5	27	13,1
Quatro	9	8,2	13	13,4	22	10,7
Cinco	9	8,2	8	8,2	17	8,2
Seis	28	25,7	13	13,4	41	19,9
Sete ou mais	17	15,6	27	27,8	44	21,4
Total	109	100,0	97	100,0	206	100,0

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

34,8% no HC, 40,2% no HAM e 37% em ambos; para o meropenem 35,2% no HC, 40,6% no HAM e 38,1% em ambos os hospitais. No HAM, para a piperacilina-tazobactam as taxas de resistência cruzada foram 29,6%.

A tabela 4 mostra os resultados da sensibilidade das cepas de *P. aeruginosa* frente a um grupo de oito antimicrobianos (amicacina, aztreonam, cefepima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam). Cerca de 98 (32,2%) cepas não apresentou resistência a nenhum antibiótico, 32 (10,5%) demonstraram resistência a um antibiótico; 23 (7,6%) para dois antibióticos; 27 (8,9%) para três antibióticos; 22 (7,2%) para quatro antibióticos; 17 (5,6%) para cinco antibióticos; 41 (13,5%) para seis antibióticos e 44 (14,5%) para sete ou mais antibióticos.

DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou taxas de resistência antimicrobiana da *Pseudomonas aeruginosa* similares ao estudo de Kiffer e col.⁷, que compilou cepas de 21 hospitais de várias regiões do Brasil e mais elevadas do que as descritas em outros países^{5,6,11,14,26,27}. Revelou elevada prevalência de multi-resistência, com 49,7% das cepas resistentes a três antibióticos ou mais e 28% das cepas resistentes a seis antibióticos ou mais. Adicionalmente demonstrou taxas de resistência cruzada entre os carbapenêmicos e a piperacilina-tazobactam e os fármacos comumente utilizados como adjuvantes no tratamento das infecções graves causadas pelas *Pseudomonas* como os aminoglicosídeos e quinolonas entre 22,9% e 38,1%, refletindo dificuldade nas opções de associação de antimicrobianos para tratamentos com esquemas combinados.

Várias limitações do estudo devem ser salientadas. Por

se tratar de análise retrospectiva, baseada em informações coletadas dos laboratórios, encontraram-se falhas nos registros dos dados. Não houve uniformização do número de antibióticos observados nos laboratórios dos dois hospitais que participaram do estudo (piperacilina-tazobactam e ceftazidima somente foram observadas no HAM e nem todos os antibióticos foram testados para todas as cepas). Finalmente as culturas realizadas não representam necessariamente infecção, podendo decorrer apenas de colonização. De qualquer modo, são representativas das cepas circulantes naqueles hospitais, com potencial para colonizar e, subsequentemente causar infecção nos pacientes internados naquelas instituições.

Os dados deste estudo mostraram que o fármaco mais ativo contra a *P. aeruginosa* é a piperacilina-tazobactam, com a ressalva de que foi testada apenas no HAM. Este resultado foi semelhante ao do estudo de Pellegrino e col. realizado no Rio de Janeiro e na Argentina^{1,27}. A seguir o aztreonam e a amicacina, esta última, posicionada como um dos antibióticos com melhor atividade contra a *P. aeruginosa*, aspecto também documentado em outros locais como a Itália¹². Com relação aos carbapenêmicos, opções tradicionais no tratamento das infecções por *Pseudomonas* pela elevada potência e amplo espectro, ocuparam a quarta e quinta posição, com sensibilidades baixas, ou seja, entre 57% e 58%. Estudos latino-americanos recentes vêm mostrando redução significativa da ação deste grupo de antimicrobianos contra a *P. aeruginosa* em decorrência da produção de metallo-beta-lactamases na região^{5,19,28} mostrando taxas de susceptibilidade de 64%^{7,19}, muito próximas às encontradas no presente estudo. A ciprofloxacina mostrou sensibilidade abaixo de 50%, certamente reflexo do seu uso em larga escala em nível ambulatorial e hospitalar, não só no Re-

cife, mas em todo o mundo¹¹. Entre as cefalosporinas com ação anti-*pseudomonas* a cefepima apresentou sensibilidade de 32% e a ceftazidima foi efetiva contra apenas 30,5% das cepas no HAM. A tendência à menor sensibilidade às cefalosporinas tem sido descritas em outras regiões^{11,12}, mas é muito provável, que o uso em larga escala das cefalosporinas de 3ª geração como opção terapêutica quase exclusiva, por muitos anos, para pacientes graves nas emergências e enfermarias de hospitais públicos do Recife se reflita neste resultado. Assim, embora a literatura estrangeira cite as cefalosporinas anti-*pseudomonas* como boa opção terapêutica para o tratamento das infecções por *pseudomonas*, não seriam medicações de primeira escolha nestas instituições.

Apesar de controverso, o uso de esquemas combinados de antimicrobianos parece eficiente para pacientes com infecções graves por *Pseudomonas*, particularmente as infecções com bacteremia³. Do ponto de vista microbiológico os dados do presente estudo mostraram que a amicacina é o melhor fármaco para associação de antimicrobianos por ser o de maior sensibilidade e apresentar a menor resistência cruzada com os carbapenêmicos e B-lactâmicos. Soma-se ainda o menor potencial dos aminoglicosídeos em induzir multi-resistência bacteriana comparados às quinolonas²⁹. Entretanto, não se pode esquecer os riscos de nefrotoxicidade e ototoxicidade induzidos pelos aminoglicosídeos³⁰ que podem resultar em lesões significativas. Por outro lado, a associação de antimicrobianos com quinolonas, apesar da sua menor toxicidade parece ser desvantajosa, pois além da elevada frequência de resistência às quinolonas, a resistência cruzada com os carbapenêmicos e B-lactâmicos ficam em torno de 30% a 40%, reduzindo o potencial terapêutico da associação.

O presente estudo evidenciou elevada prevalência de resistência a múltiplos fármacos, dado este corroborado pelos resultados do estudo de Magalhães e col.²¹ na cidade do Recife, cuja análise de 48 cepas de *P. aeruginosa*, demonstrou 62,5% de positividade para produção de enzima beta-lactamase, com um perfil de resistência amplo, apresentando apenas susceptibilidade à polimixina.

Observaram-se diferenças significativas no perfil de sensibilidade das *Pseudomonas* nas duas instituições, com maiores índices de resistência no HAM comparadas ao HC, o que pode refletir a tradição da comissão de infecção hospitalar (CCH) atuante no HC, que foi uma das pioneiras no controle de antimicrobianos no

Brasil ou diferenças de clientela, com pacientes mais críticos no HAM, pois além de emergência o HAM possui maternidade e berçário de alto risco, UTI coronariana e geral, com maior número de leitos críticos do que o HC. A segunda diferença encontrada foi mais curiosa. Enquanto no HC existiu maior resistência e mais evidente nas cepas de *Pseudomonas* da UTI comparadas às das alas, no HAM a diferença de resistência entre as *Pseudomonas* dos dois locais não foi significativa. A explicação mais provável é a de que pacientes graves têm permanecido nas alas no HAM por um déficit crônico de vagas em UTI nas instituições públicas, ou eventualmente, que os pacientes crônicos ao receberem alta das unidades críticas permanecem por longo tempo nas enfermarias, modificando esta flora com a persistência e disseminação de cepas multi-resistentes. Essas diferenças entre instituições tornam evidentes a importância de conhecer a microbiota e o perfil de resistência de cada instituição que podem diferir significativamente, mesmo quando localizadas no mesmo município.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados mostraram taxas bastante elevadas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a múltiplos fármacos, dificuldades nas opções de fármacos para tratamentos combinados e a necessidade de vigilância individualizada do perfil de resistência em cada instituição. Essas informações devem auxiliar na adoção de políticas concretas de utilização racional dos antimicrobianos e de redução da disseminação das cepas resistentes nas instituições.

REFERÊNCIAS

01. Pellegrino FL, Teixeira LM, Carvalho Md Mda G et al - Occurrence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in different hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol*, 2002;40:2420-2424.
02. Osmon S, Ward S, Fraser VJ et al - Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*, 2004;125:607-616.
03. Safdar N, Handelsman J, Maki DG - Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2004;4:519-527.
04. Sader HS, Gales AC, Pfaller MA et al - Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infect Dis*, 2001;5:200-214.
05. Andrade SS, Jones RN, Gales AC et al - Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother*, 2003;52:140-141.
06. Gales AC, Sader H HS, Jones RN - Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America:

PSEUDOMONAS AERUGINOSA: FREQUÊNCIA DE RESISTÊNCIA A MÚLTIPLOS FÁRMACOS E RESISTÊNCIA CRUZADA ENTRE ANTIMICROBIANOS NO RECIFE/PE

- frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2002;44:301-311.
07. Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C et al - Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTYC Program Brazil 2003. *Braz J Infect Dis*, 2005;9:216-224.
 08. Van Eldere J - Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother*, 2003;51:347-352.
 09. Friedland I, Stinson L, Ikaidi M et al - Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*: results of a Multicenter Intensive Care Unit Surveillance, 1995-2000. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2003;45:245-250.
 10. Bayram A, Balci I - Patterns of antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit of a university hospital in Turkey. *BMC Infect Dis*, 2006;6:155.
 11. McGowan JE Jr - Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control*, 2006;34:(Suppl1):S29-S37.
 12. Nicoletti G, Schito G, Fadda G et al - Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother*, 2006;18:589-602.
 13. Landman D, Bratu S, Kochar S et al - Evolution and antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. *J Antimicrob Chemother*, 2007;60:78-82.
 14. Raja NS, Singh NN - Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007;40:45-49.
 15. Li XZ, Zhang L, Poole K - Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*, 2000;45:433-436.
 16. Cavallo JD, Plesiat P, Couetdic G et al - Mechanisms of beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence of OprM-overproducing strains in a French multicentre study (1997). *J Antimicrob Chemother*, 2002;50:1039-1043.
 17. Livermore DM - Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*, 2002;234:634-640.
 18. Jacoby GA, Munoz-Price LS - The new beta-lactamases. *N Engl J Med*, 2005;352:380-391.
 19. Sader HS, Castanheira M, Mendes RE et al - Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents*, 2005;25:57-61.
 20. Lepper PM, Grusa E, Reichl H et al - Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002;46:2920-2925.
 21. Magalhaes V, Lins AK, Magalhaes M - Metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in hospitals in Recife, PE, Brazil. *Braz J Microbiol*, 2005;36:123-125.
 22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for disk susceptibility tests; seventh edition. Approved Standard M2-A7.NCCLS, Wayne, PA, 2000.
 23. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twelfth Informational Supplement. M100-S12.NCCLS, Wayne, PA, 2002.
 24. Chapman ADG - Practical Statistics for Medical Research, 1st Ed, London: CRC press, 1991.
 25. Zar JH - Biostatistical Analysis, 4th Ed, New Jersey: Prentice-Hall, 1999.
 26. Kato K, Iwai S, Kumasaka K et al - Survey of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* by the Tokyo Johoku Association of Pseudomonas Studies. *J Infect Chemother*, 2001;7:258-262.
 27. Casellas JM, Tome G, Bantar C et al - Argentinean collaborative multicenter study on the in vitro comparative activity of piperacillin-tazobactam against selected bacterial isolates recovered from hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2003;47:527-537.
 28. Gales AC, Torres PL, Vilarinho DS et al - Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care unit of a teaching hospital. *Braz J Infect Dis*, 2004;8:267-271.
 29. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S et al - First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2005;33:283-289.
 30. Gilbert DN - Aminoglycosides, em: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R - Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, 6th Ed.; Elsevier, 2005;328-355.