

## ANTIMICROBIANOS/RESISTÊNCIA

### 414. SENSIBILIDADE À FOSFOMICINA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES E DESEMPENHO DE DIFERENTES MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE SENSIBILIDADE

Lauro Vieira Perdigão Neto, Maura Salaroli de Oliveira, Camila Fonseca Rizek, Cláudia Maria Dantas de Maio Carrilho, Silvia Figueiredo Costa, Anna Sara Shafferman Levin

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Esse estudo teve como objetivo a comparação dos métodos de avaliação de sensibilidade à fosfomicina de isolados clínicos de bactérias Gram-negativas multirresistentes. **Metodologia:** Foram utilizados 94 isolados clínicos de bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos: *A. baumannii* (n = 42), *P. aeruginosa* (n = 15), *K. pneumoniae* (n = 27) e *Enterobacter spp.* (n = 10), submetidos aos testes de disco-difusão (DD), E-test e ágar-diluição (AD), e classificados de acordo com os pontos de corte do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Os isolados de *A. baumannii* foram previamente submetidos à pesquisa dos genes blaOXA-51, blaOXA-23, blaOXA-143, blaIMP and carO. Todos os isolados de *K. pneumoniae* foram positivos para o gene blaKPC. **Resultados:** A frequência de sensibilidade em AD foi de 81%, 7%, 96% e 100% (CLSI) e 0%, 0%, 96% e 30% (EUCAST) para *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter spp.*, respectivamente. De acordo com CLSI, a concordância categórica entre o teste de DD e o de AD foi elevada para *A. baumannii*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter spp.*, sem erros graves (86%, 96% e 100%, respectivamente); para *P. aeruginosa* houve 80% de erros muito graves. De acordo com EUCAST, a concordância categórica foi de 0%, 0% e 30% para *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter spp.*, respectivamente. O desempenho para *K. pneumoniae* foi o mesmo, independentemente dos critérios interpretativos. A comparação entre E-test e AD mostrou melhor desempenho para *P. aeruginosa* (EUCAST), mas erros muito graves ocorreram para *A. baumannii* (31%) e para *Enterobacter spp.* (50%). **Discussão:** Com base nos níveis séricos de fosfomicina apresentados nos estudos de farmacocinética, os pontos de corte do EUCAST parecem ser muito restritivos. Provavelmente os pontos de corte do CLSI, embora originalmente definidos para infecções do trato urinário, seriam aplicáveis a infecções sistêmicas causadas pelos isolados avaliados. O desempenho do método de DD foi adequado para *Enterobacter spp.* Para *K. pneumoniae*, embora a concordância categórica tenha sido alta, houve 4% de erros muito graves. Para *A. baumannii*, houve 14% de erros leves, e o desempenho para *P. aeruginosa* foi ruim, impedindo possivelmente seu uso nessa espécie. Houve uma alta frequência de concordância categórica para *K. pneumoniae* e *Enterobacter spp.*, mas para *P. aeruginosa*, ocorreu o contrário. Para *A. baumannii*, os resultados foram mais uniformes (88% de concordância de uma diluição e 81% de concordância categórica). **Conclusão:** No estudo, a fosfomicina apresentou atividade antimicrobiana contra microrganismos multirresistentes, e é possível que os critérios do CLSI sejam adequados para infecções sistêmicas. O método de DD apresentou desempenho razoável para *A. baumannii* e *Enterobacteriaceae* e desempenho ruim para *P. aeruginosa*. E-test não apresentou bom desempenho.

### 415. REGISTRO BRASILEIRO DE DAPTOMICINA: TRÊS ANOS DE EXPERIÊNCIA CLÍNICA NO ESTUDO EU-CORE

Artur Timerman<sup>a</sup>, Carlos Roberto Brites<sup>b</sup>, Eliana Bicudo<sup>c</sup>, Renato Satovschi Grinbaum<sup>d</sup>, Cláudia Maria Dantas de Maio Carrilho<sup>e</sup>, Rubens Costa Filho<sup>f</sup>, Tania Varejao Strabelli<sup>g</sup>, Tania Barreto<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Espanhol, Salvador, BA, Brasil

<sup>c</sup> Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF, Brasil

<sup>d</sup> Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>e</sup> Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

<sup>f</sup> Pró-cardíaco Pronto-socorro Cardiológico, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>g</sup> Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>h</sup> Novartis Brasil, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** O EU-CORE (European Cubicin Outcomes Registry and Experience) foi um estudo retrospectivo multicêntrico observacional que coleta dados de pacientes que receberam pelo menos uma dose de daptomicina para infecções por Gram-positivos, realizado em países selecionados, onde a medicação é comercializada. A Europa participou deste estudo de 2006 a 2012 e o Brasil iniciou sua participação em agosto de 2009 até julho de 2012. Os dados foram coletados e analisados anualmente. **Objetivos:** Descrever a população de pacientes e infecções tratadas com daptomicina nos três anos de participação do Brasil no estudo EU-CORE e seus principais resultados. **Materiais e métodos:** De Agosto de 2009 a Julho de 2012 o Brasil participou com 175 pacientes de 7 instituições em 5 estados. Os dados dos pacientes foram coletados retrospectivamente. No primeiro ano de participação do Brasil foram incluídos 44 pacientes, no segundo ano 76 pacientes e no terceiro ano 55 pacientes. **Resultados:** As principais infecções tratadas com daptomicina foram as de pele e partes moles complicadas, incluindo feridas, pé diabético, abscesso e úlcera (25,7%). Outras infecções tratadas foram endocardite direita (13,7%), bacteremia relacionada a cateter (11,4%), bacteremia não relacionada a cateter (10,9%), infecções de pele e partes moles não complicadas (9,7%), prótese intracardíaca (5,7%), artrite séptica (5,1%) e osteomielite (4%). De todas as infecções, 82,3% foram de origem hospitalar. 60,6% eram homens, 28,6% tinham mais de 65 anos e 52% eram caucasianos. A daptomicina foi usada empiricamente em 59,4% dos pacientes. *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (ORSA) foi o patógeno mais frequentemente identificado (28,9%), seguido de *Staphylococcus spp.* - Coagulase Negativo (23,7%) e *Staphylococcus aureus* oxacilina susceptível (OSSA) (13,2%). Daptomicina foi indicada como primeira linha de tratamento em 41,7% dos pacientes. Quando indicada como segunda linha as causas mais comuns para a troca de antibiótico foram falha (35,4%), resistência bacteriana (10,3%), toxicidade (9,1%). O uso concomitante de outros antibióticos ocorreu em 68,6% dos pacientes. Considerando apenas os casos de bacteremia, a dose de 6 mg/kg de daptomicina foi utilizada em 28,9% dos casos; já para os casos de infecção de pele e partes mole complicada, a dose de 4 mg/kg foi prescrita em 55,8%. Considerando todos os pacientes tratados, dose alternativa (média 8 ± 1,9 mg/kg) foi prescrita em 24,1% dos casos. Dose alternativa para o tratamento de bacteremia foi comum (29,5%). A duração mediana da terapia em pacientes internados foi de 14 dias (2-82 dias). O desfecho foi avaliado no final da terapia com a daptomicina. Pacientes não avaliáveis (5,7%) foram excluídos da análise de eficácia, mas incluídos na análise de segurança. O sucesso terapêutico ocorreu em 83,4% dos pacientes sendo definido como cura (67,4%) ou melhora (16%). Falha terapêutica ocorreu em 10,9%. Eventos adversos graves foram relatados em 17 pacientes (9,7%), mas nenhum deles foi considerado como relacionado à daptomicina pelos investigadores. Apenas 1 paciente (1%) apresentou CPK > 5x LSN, sem ter relação causal determinada. Este paciente apresentava insuficiência cardíaca e HIV como história médica. Seu tratamento foi concluído e o nível de CPK retornou ao limite da normalidade. **Conclusão:** Durante os três anos da experiência brasileira no EU-CORE, a daptomicina mostrou-se uma opção terapêutica eficaz nestas infecções com um perfil de segurança favorável.

### 416. OTIMIZAÇÃO DO USO DOS CARBAPENÊMICOS PARA TRATAR KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUTORA DE KPC: RESULTADOS DE UM MODELO FARMACODINÂMICO

Guilherme Henrique Campos Furtado, Marcia Aparecida Pozo Pereira, Leandro dos Santos Maciel Cardial, Eduardo Alexandrino Servolo Medeiros, Antonia Maria Oliveira Machado

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade hospitalar. A resistência aos carbapenêmicos é um problema emergente, pois atualmente há poucos fármacos disponíveis e reduzida perspectiva de novos antimicrobianos eficazes a curto e médio prazo para o tratamento das infecções causadas por estes patógenos. Este estudo tem como objetivo avaliar a probabilidade dos carbapenêmicos atingirem o alvo farmacodinâmico contra *K. pneumoniae* produtora de KPC. **Método:** Foi realizada uma simulação de Monte Carlo com 5.000 pacien-

tes. Para avaliação farmacodinâmica, foram simulados diferentes regimes de doses de imipenem e meropenem. O alvo farmacodinâmico foi definido como 40% do tempo em que a concentração da droga livre permanece acima da concentração inibitória mínima no intervalo de dose utilizado (%40fT > CIM). Uma fração cumulativa de resposta (FCR) > 90% foi definida como parâmetro ideal. Os dados microbiológicos utilizados foram de bactérias isoladas no ano de 2012 no Hospital São Paulo, EPM-UNIFESP. A identificação e antibiograma dos microrganismos foram realizados pelo sistema BD Phoenix 100®. A presença da enzima KPC foi confirmada através da técnica de PCR. **Resultados:** Foram isolados 133 *K. pneumoniae*, sendo 39 isolados em urina, 39 em sangue, 30 em trato respiratório e 25 em outros sítios. A porcentagem de sensibilidade foi de 14,2% para imipenem e 15,8% para meropenem. Imipenem e meropenem não atingiram o FCR ideal ( $\geq 90\%$ ) para nenhum dos esquemas terapêuticos utilizados. Com imipenem, os regimes terapêuticos que tiveram maior FCR foram 1g cada 8 horas em infusão de 3 horas (39,7%) e 0,5 g a cada 6 horas em infusão por 3 h (29,2%). Para meropenem as melhores FCR encontradas foram 2 g a cada 8 horas em infusão por 3 horas (81,0%) e 2 g cada 8 horas em infusão por 30 minutos (56,3%). Em relação aos três principais sítios de infecção, meropenem também apresentou melhores FCR. Os isolados de sangue apresentaram melhores FCRs para ambos os carbapenênicos quando comparados aos isolados de urina e trato respiratório. **Discussão:** O melhor carbapenêmico e regime terapêutico encontrado para tratar infecções por *K. pneumoniae* produtora de KPC foi meropenem 2 g a cada 8 horas em infusão de 3 horas. A terapia combinada com carbapenêmico tem sido associada a menor taxa de mortalidade em estudos clínicos recentes provavelmente devido a sinergismo entre os carbapenênicos e colistina, aminoglicosídeos e tigeciclina. **Conclusão:** Meropenem demonstrou alcançar FCR melhor do que imipenem em todos os regimes terapêuticos. Altas doses e infusão prolongada aumentaram significativamente a probabilidade de atingir o alvo farmacodinâmico para ambas as drogas.

#### 417. RELATO DE CASO DE INFECÇÃO ORTOPÉDICA POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS IDENTIFICADA PELA CULTURA DO FLUIDO DE SONICAÇÃO

Renato Zintron, Maysa Harumi Yano, Mauro José Costa Salles

Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A identificação do agente etiológico das infecções relacionadas aos implantes ortopédicos é de extrema importância para o sucesso do tratamento de tais infecções. **Objetivo:** Relato de 3 casos de pacientes com infecção relacionada a implante ortopédico e com identificação de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenênicos na cultura do fluido de sonicação. **Resultados:** F.V.G., 57 anos, diabética, obesa, hipertensa, pos-operatório de 2 anos de artrodese de coluna lombar, apresentou infecção do sítio cirúrgico por *Staphylococcus aureus* sendo submetida a três limpezas prévias e após indicação da retirada do material de síntese, na cultura do fluido de sonicação houve o crescimento da *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenênicos e as culturas do tecido peri-implante foram negativas, esta paciente fez uso prévio de carbapenênicos por 3 meses e apresentou infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central por *Klebsiella pneumoniae* com resistência aos carbapenênicos havia 1 mês do último procedimento. R. V., 36 anos, sem comorbidades, diagnóstico prévio de fratura fechada do tornozelo e infecção relacionada a implante ortopédico e osteomielite havia 16 anos, fez uso crônico de antibióticos previamente e na cultura do fluido de sonicação houve crescimento de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenênicos e as culturas de tecido peri-implante foram negativas. V. F., 58 anos, pós-operatório de dez anos de artroplastia total de quadril esquerdo, com suspeita de soltura a asséptica, no intraoperatório foram colhidas 12 amostras de cultura de tecido peri-implante, todas negativas, no anatomopatológico processo inflamatório crônico e inespecífico e a na cultura do fluido de sonicação houve crescimento de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenênicos e também na cultura do swab anal de vigilância infecciosa. **Conclusão:** A cultura do fluido de sonicação é uma técnica de identificação de patógenos, com melhor sensibilidade sem perda da especificidade, inclusive para bactérias com perfil de multiresistência.

#### 418. VALIDAÇÃO DE MODELO EXPERIMENTAL PARA TRATAMENTO DE SEPSE POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Paula Virginia Michelson Toledo<sup>a</sup>, Felipe Francisco Tuon<sup>a</sup>, Lavinia Arend<sup>b</sup>, Francine Alessandra Manente<sup>a</sup>, Larissa Bail<sup>a</sup>, Polliane Arruda<sup>a</sup>, Ayrton Alves Aranha Junior<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório Central do Estado do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

**Objetivos:** Validar um modelo experimental para tratamento de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) com meropenem. Este servirá de controle para modelos de tratamento de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase. **Material e métodos:** Inóculos de cepa padrão de *K. pneumoniae* ESBL (ATCC 700603) com  $1.5 \times 10^9$  unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) foram dosados com densímetro. Inóculos com  $1.5 \times 10^{10}$  e  $2.0 \times 10^{10}$  UFC/mL foram dosados por espectrofotometria em comprimento de onda de 625 nm em absorbâncias correspondentes a soluções de BaCl<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> da escala nefelométrica de McFarland (McF) de 50McF e 17 McF respectivamente. Ratos Wistar foram inoculados por injeção intraperitoneal com a cepa descrita. A sobrevida foi avaliada em 24 horas. Hemoculturas e culturas quantitativas de líquido peritoneal foram obtidas após a morte ou eutanásia. Inicialmente os desfechos foram avaliados em animais não tratados que receberam  $1.5 \times 10^9$  e  $2.0 \times 10^{10}$  UFC/mL. Posteriormente, 12 animais receberam  $2.0 \times 10^{10}$  UFC/mL, 6 eram controles e 6 foram tratados com dose única de meropenem (30mg/kg) após uma hora (grupo A). Dez animais receberam  $6.0 \times 10^9$  CFU/mL, 5 controles e 5 foram tratados imediatamente com meropenem 50 mg/kg a cada 8 horas (grupo B). Vinte animais receberam  $1.0 \times 10^{10}$  CFU/mL, 10 foram tratados imediatamente com meropenem 50 mg/kg a cada 8 horas e 10 eram controles (grupo C). Teste de Kruskal-Wallis avaliou tempo de sobrevida nos animais não tratados, o teste Mantel-Cox comparou a proporção de sobrevida e o teste de Mann Whitney comparou culturas entre tratados e controles (software SPSS 16 - Chicago, USA). **Resultados:** Inóculos com  $1,5 \times 10^9$  não foram letais e inóculos de  $2,0 \times 10^{10}$  UFC/mL foram letais. A mortalidade foi de 100% para os controles e 80% para os tratados no grupo A. No grupo B, 100% dos animais tratados e não tratados sobreviveram. O tratamento imediato de sepsis letal por ESBL a  $1,0 \times 10^{10}$  CFU/mL com meropenem 50 mg/kg a cada 8 horas (grupo C) resultou em 40%, comparado com 80% de mortalidade do grupo controle ( $p = 0,029$ ). Neste grupo, culturas quantitativas do líquido peritoneal dos tratados apresentaram 104 UFC/mL ou menos enquanto que foi superior a 105 UFC/mL nos controles ( $p = 0,001$ ). **Discussão:** A concentração ideal do inóculo causador de sepsis deve ser definida concomitantemente com a terapia antimicrobiana em sepsis experimental. Neste modelo, foi definida a dose letal em  $2.0 \times 10^{10}$  UFC/mL, porém o tratamento tardio com dose única de meropenem não foi útil para avaliar resposta terapêutica pela incapacidade dos antimicrobianos inibirem a evolução da sepsis nesta alta concentração de ESBL. Inóculos de  $6,0 \times 10^9$  UFC/mL não produziram sepsis letal, não sendo possível diferenciar o tempo de sobrevida entre tratados e controles. **Conclusão:** Sepsis com inóculos de  $1,0 \times 10^{10}$  UFC/mL e tratamento imediato foram o melhor modelo para avaliação de sobrevida e resposta microbiológica em peritonite murina por ESBL.

#### 419. EFICÁCIA DE TIGECICLINA, POLIMIXINA, GENTAMICINA, MEROPENEM E ASSOCIAÇÕES EM MODELO EXPERIMENTAL DE SEPSE NÃO LETAL POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUTORA DE CARBAPENEMASE

Paula Virginia Michelson Toledo<sup>a</sup>, Felipe Francisco Tuon<sup>a</sup>, Lavinia Arend<sup>b</sup>, Ayrton Alves Aranha Junior<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório Central do Estado do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

**Objetivos:** Avaliar resposta microbiológica a diferentes combinações de antimicrobianos em modelo experimental de sepsis não letal por *Klebsiella pneumoniae* produtora de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC-KP). **Material e métodos:** Inóculos de KPC-KP a  $9 \times 10^8$  unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) foram administrados via injeção intraperitoneal em ratos Wistar. A cepa de amostra clínica foi caracterizada no Laboratório Central do Estado do Paraná (RM-1209) e a concentração inibitória mínima (CIM) de meropenem foi  $> 32 \mu\text{g/mL}$  (e-test), CIM =  $4 \mu\text{g/mL}$  para gentamicina, CIM =  $1 \mu\text{g/mL}$  e CIM  $< 0,5 \mu\text{g/mL}$  para tigeciclina

e polimixina B respectivamente (microdiluição). Hemoculturas e culturas quantitativas de líquido peritoneal (LP) foram obtidas após eutanásia (em 24 horas). Foram avaliados 36 animais, 3 em cada grupo descrito a seguir: controle sem tratamento, controle com Meronem® (MPN), monoterapias com Tygacil® (TIG), gentamicina (GNT), polimixina B (POL) e combinações de MPN+TIG, MPN+POL, MPN+GNT, GNT+POL, GNT+TIG, POL+TIG e terapia tripla (MPN+TIG+POL). Teste exato de Fischer comparou positividade de culturas de monoterapias, terapias combinadas e controles (sem antibiótico e MPN). **Resultados:** Tanto controles sem tratamento como animais tratados com MPN apresentaram hemoculturas positivas, diferente das monoterapias (TIG, GEN e POL,  $p = 0,0002$ ), duoterapias (POL+GEN, POL+TIG, TIG+GEN,  $p = 0,0002$  e POL + MPN, GEN + MPN e TIG + MPN,  $p = 0,027$ ) e terapia tripla ( $p = 0,012$ ) que apresentaram hemoculturas negativas. Animais com POL+MPN e TIG+MPN apresentaram hemoculturas positivas em 30% e 60% dos casos respectivamente. Todas as terapias avaliadas foram capazes de reduzir contagem de colônias LP  $< 103$  UFC/mL, exceto monoterapia com tigeciclina, em que 60% das culturas de LP eram positivas. Monoterapias (TIG, POL e GEN) promoveram mais culturas de LP negativas do que controles sem tratamento e animais tratados com meropenem ( $p = 0,069$ ). O mesmo foi observado comparando terapias combinadas (TIG+POL, POL+GEN, TIG+GNT,  $p = 0,0002$ , TIG+MPN, POL+MPN e GEN+MPN,  $p = 0,0002$  e terapia tripla,  $p = 0,012$ ), diferente e dos controles com MPN e sem tratamento que tiveram culturas de LP com 103 a 104 UFC/mL. Não houve diferença significativa entre usar monoterapias, duoterapias e terapia tripla em termos de positividade de hemoculturas e culturas de LP. Não houve benefício da terapia tripla sobre a dupla ( $p = 1$ ). **Discussão:** Conforme relato prévio de Pournarasa, 2011, de que a combinação de MPN e TIG não apresentou sinergismo in vitro, houve menor chance de negatificação de culturas com os tratamentos contendo TIG, TIG+MPN, POL+MPN. Estes dados necessitam confirmação em experimentos com número maior de animais e em sepsis letal. **Conclusão:** Este estudo com pequenos grupos não demonstrou superioridade de associações de antimicrobianos sobre monoterapias no tratamento de sepsis por KPC-KP. A possível menor eficácia de POL+MPN e TIG+MPN e de monoterapia com TIG necessitam confirmação em estudos maiores.

#### 420. ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE MICRORGANISMOS EM MAÇANETAS DE BANHEIROS DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO

João Augusto Salviano Sant’Ana, Amanda Talita Santos; Rachel Leite Ribeiro, Walter Tavares, Fernando Augusto Soranz, Sinara Figueiredo Silva, Bruno Reis Andrade, Jéfferson Vieira de Paula

Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis, RJ, Brasil

**Introdução:** Alguns microrganismos, ainda que possam fazer parte da microbiota fisiológica de seres humanos, são dotados da capacidade de produzir doença, como é o caso do *Staphylococcus aureus*. Sua elevada habilidade em adquirir resistência, como se vê ao longo da história da terapia antimicrobiana, associado à escassez de novos antibióticos inseridos no arsenal terapêutico, despertam a atenção na prática médica atual para os quais, sendo necessário mantê-los em foco. **Objetivos:** O objeto de estudo deste trabalho consistiu em estabelecer o grau de contaminação das maçanetas de banheiros utilizados por profissionais de saúde em formação do UNIFESO, localizado em Teresópolis-RJ. O objetivo geral consistiu em caracterizar a microbiota presente nesses objetos e o objetivo específico em estabelecer a sensibilidade dos microrganismos isolados aos antibióticos mais comuns à prática clínica. **Método:** Realizou-se a coleta de material com swab de transporte duas vezes ao dia - pela manhã, após a desinfecção com álcool 70%GL das maçanetas de sanitários masculinos e femininos, e à noite - sem a desinfecção prévia. Isso permitiu a coleta da microbiota estabelecida nestes objetos ao longo de um dia, os quais são utilizados por estudantes do Centro de Ciências da Saúde. O material foi levado aos laboratórios de microbiologia do UNIFESO e imerso em caldo de cultura BHI (Brain Heart Infusion), mantido por 24 horas em estufa microbiológica a 37°C e após este período verificou-se a presença de crescimento bacteriano, através da turbidez do meio. Em seguida, os meios com crescimento positivo, foram semeados em placas contendo meio Ágar-CLED (*cystine lactose electrolyte deficient*) e incubados a 37°C por 24 horas e seqüentes métodos de isolamento de microrganismos Gram-positivos. Por fim, realizou-se o

teste de sensibilidade antimicrobiana e leitura dos mesmos utilizando-se os parâmetros do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). **Resultados:** Foram coletadas ao todo 72 amostras. Houve crescimento em 38, sendo na sua maior parte referente às coletas vespertinas. Das positivas, todas foram testadas quanto à presença da Catalase, assim como pela técnica de Gram. Todas as 38 amostras foram Gram-positivas e 96,3% destas foram positivas para catalase. Quanto à sensibilidade antimicrobiana, realizam-se 26 análises seguindo-se padronização do CLSI, testando-se: bacitracina; vancomicina; gentamicina; penicilina G e oxacilina, constatando-se que 55% foram resistentes à penicilina G e 11,1% delas apresentaram sensibilidade intermediária à gentamicina. Nenhuma cepa isolada mostrou resistência à oxacilina e à vancomicina. Assim, não foi verificada contaminação fecal de cepas multirresistentes nas maçanetas de banheiros utilizados por estudantes. Contudo, foi encontrada a contaminação destes objetos com estafilococos em níveis elevados, denotando a contaminação por mãos inadequadamente higienizadas.

#### 421. MICROBIOTA E PERFIL DE RESISTÊNCIA ASSOCIADOS À ÚLCERA POR PRESSÃO EM PACIENTES DE CLÍNICA MÉDICA E UTI DE DOIS HOSPITAIS DE GRANDE PORTE NAS CIDADES DE PETROLINA-PE E JUAZEIRO-BA

Flávia Bezerra de Souza Melo, Rachel Mola de Mattos, Thereza Christina da Cunha Lima Gama, Joice Fonseca Costa, Gleise Gomes Soares, Vilma Alves Rodrigues, Luana Oliveira Mesquita

Universidade de Pernambuco - Campus Petrolina, Petrolina, PE, Brasil

**Justificativa/objetivos:** Infecções bacterianas ocorrem com frequência nas úlceras por pressão (UP) comprometendo a recuperação dos pacientes, bem como contribuindo para aumento da resistência desses microrganismos. Com isso, o objetivo deste trabalho foi observar a microbiota bacteriana associada a estas lesões e possível resistência aos antimicrobianos utilizados na terapêutica. **Material e métodos:** Este estudo foi realizado no período de 2011 a 2012. Apresentou uma abordagem descritiva de caráter quali-quantitativo. A população da pesquisa foi constituída por indivíduos portadores de UP internados na UTI e CM em hospitais nos municípios de Petrolina-PE e Juazeiro-BA. Os pacientes deveriam ter mais de 18 anos. A coleta do material foi feita com uso de swabs estéreis e semeados em seus respectivos meios de cultivo para identificação. Os testes de antibiograma foram realizados em meio de cultura Agar Muller-Hinton. O **screening** para a verificação da susceptibilidade/resistência a um ou mais antibióticos foi realizado utilizando-se discos de difusão. **Resultados:** Participaram 39 pacientes do Hospital de Petrolina-PE e 26 do Hospital de Juazeiro-BA. A média de idade desses pacientes foi de 60 anos. Observou-se um perfil bacteriano semelhante nos dois hospitais, onde predominaram *Enterobacter sp.* (41%), *Escherichia coli* (28%), *Edwardsiella sp.* (14%), *Citrobacter sp.* (10%), *Proteus mirabilis* (6%), *Pseudomonas sp.* (2%) e *Klebsiella sp.* (2%). As cepas isoladas nos dois hospitais se mostraram multirresistentes. Os isolados do Hospital de Petrolina-PE apresentaram 100% de resistência aos macrolídeos, quinolonas e as sulfonamidas, bem como uma elevada resistência a fluoroquinolonas, tetraciclina, nitrofurantóinas,  $\beta$ -lactâmicos, ansamicinas e aos aminoglicosídeos. Os isolados do Hospital de Juazeiro-BA, 100% se mostraram resistentes as sulfonamidas, nitrofurantóinas, tetraciclina e quinolonas. **Discussão:** Em feridas como as UP é comum a presença de microrganismos patogênicos e estudos relatam uma microbiota mista apresentando resistência de amplo espectro (Braga, 2011). A resistência bacteriana tem tornado-se uma grande preocupação na área da saúde pública por várias razões, tais como dificuldades e falhas no esquema terapêutico e prolongamento da terapia antimicrobiana, estando associado com aumento da mortalidade por infecções secundárias (Tenover, 2006). Hospitais, especialmente os que possuem UTI, centro cirúrgico, unidades de pediatria, berçário neonatal, clínica médica e/o cirúrgica, representam um “habitat” importante para bactérias com potencial de multirresistência. **Conclusão:** O conhecimento do perfil bacteriano permite o uso de antibióticos relativamente mais eficazes e seguros para o tratamento das UP, aumentando o sucesso terapêutico e a minimização de custos com medicamentos, cabendo aos profissionais de saúde refletir sobre as graves consequências do uso indiscriminado de antibióticos. Órgão Financiador: CNPq

#### 422. PERFIL DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE EXTRATOS VEGETAIS DA CAATINGA ANALISADOS EM ISOLADOS DE ÚLCERAS POR PRESSÃO EM PACIENTES DE CLÍNICA MÉDICA E UTI DE PETROLINA-PE

Flávia Bezerra de Souza Melo, Fabio Sergio Barbosa da Silva, Marcos Vinicius de Carvalho Mendes, Tâmara Requião Peralva, Joice Fonseca Costa, Gleise Gomes Soares, Vilma Alves Rodrigues, Luana Oliveira Mesquita

Universidade de Pernambuco - Campus Petrolina, Petrolina, PE, Brasil

**Justificativa/Objetivos:** A aquisição de resistência bacteriana tem diminuído muito a atividade de importantes antibióticos, servindo como objetivo maior para a busca de novas drogas, associações ou esquemas terapêuticos. A utilização de plantas como medicamento tem sido tradicionalmente uma opção terapêutica para grande parte da população brasileira. A pesquisa teve como objetivo avaliar a atividade antibacteriana e a potencialidade de espécies vegetais da caatinga utilizadas tradicionalmente para combater infecções microbianas na pele. **Material e métodos:** Foram utilizados extratos de duas espécies de vegetais: aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva*) e angico-preto (*Anadenanthera colubrina*). Como controle negativo utilizou-se etanol 95% e como controle positivo foram utilizados cinco antibióticos: ampicilina, cefalexina, ceftriaxona, ciprofloxacina, doxiciclina. Os espécimes vegetais foram previamente coletados, limpos e secos. Após o período de maceração, o material foi filtrado em gaze e filtrado em papel de filtro qualitativo. A bactéria escolhida foi a *Pseudomonas sp.*, pois faz parte de um grupo de bactérias multirresistentes isoladas de UP de pacientes de um hospital na cidade de Petrolina-PE. Foi isolada e colocada em caldo nutritivo simples durante 24h a temperatura de 37° e quantificada em espectrofotômetro a 0,132A equivalente 0,5 na escala da McFarland que corresponde a  $1,5 \times 10^6$  UFC/mL. Os halos de inibição foram medidos, sendo feitas sete repetições para confirmação dos resultados. **Resultados:** Foi observada inibição do crescimento bacteriano com o extrato da aroeira-do-sertão nas duas concentrações, 5 µL e 10 µL, em 24 e 48 horas. No entanto, o angico-preto não demonstrou possuir efeito inibitório nas concentrações testadas. A *Pseudomonas sp.* se mostrou sensível a ceftriaxona e ciprofloxacina, porém resistente a ampicilina, cefalexina, doxiciclina. **Discussão:** A utilização de plantas como medicamento tem sido tradicionalmente uma opção terapêutica para grande parte da população brasileira. Isso se deve a fatores de ordem médica, social, cultural e econômica (AL-JÁFARI et al. 2011; DIAS et al. 2006). A realização de testes para avaliar as propriedades antibacterianas de espécimes vegetais permitirá a indicação segura do uso dessas plantas na utilização terapêutica. Essas informações podem contribuir para possibilitar a implantação de ações eficazes para o controle de emergência de UP em pacientes suscetíveis e a adoção de antibioticoterapia relativamente segura. **Conclusão:** A inibição de crescimento in vitro observada pelo extrato da aroeira-do-sertão mostrou atividade antibacteriana contra a *Pseudomonas sp.*, diferentemente do angico-preto, ao qual o microrganismo se mostrou resistente nas concentrações testadas. A potencialidade da aroeira-do-sertão como fonte de novos fármacos não pode ser descartada, porém se fazem necessárias mais pesquisas para comprovação de sua eficácia na aplicação clínica. Órgão Financiador: CNPq

#### 423. FATORES DE RISCO PARA NEFROTOXICIDADE EM PACIENTES EM USO DE POLIMIXINA B INTRAVENOSA

Maria Helena Pitombeira Rigatto<sup>a</sup>, David Saitovitch<sup>a</sup>, Alexandre Prehn Zavascki<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Objetivos:** Avaliar nefrotoxicidade e fatores relacionados à mesma em pacientes em uso de polimixina B pelos critérios de RIFLE e AKIN. **Material e métodos:** Estudo de coorte contemporânea de pacientes > 18 anos em uso de polimixina B intravenosa por período > 48 horas, internados em hospital de Porto Alegre. Excluídos pacientes com insuficiência renal crônica em diálise no início do tratamento. Nefrotoxicidade foi avaliada pelos critérios de RIFLE e AKIN. Fatores de risco para desenvolvimento de

injúria renal apresentando  $p < 0,2$  foram incluídos um a um na análise multivariada por regressão logística. As variáveis com  $p < 0,1$  permaneceram no modelo final. **Resultados:** 75 pacientes foram incluídos no estudo: 40 do sexo masculino, idade média de 67,3 + 1,6 anos, mediana do escore de comorbidade de Charlson de 2, DCE média no início do tratamento de 57,3 + 3,5 mL/min. Destes, 44 (57,3%) apresentaram nefrotoxicidade pelos critérios de RIFLE ou AKIN durante o uso de polimixina B. Falência renal definida pelos escores F de RIFLE ou 3 de AKIN ocorreu em 14 pacientes (18,7%). Na análise univariada apenas dose > 150mg/dia de polimixina B foi fator de risco significativo para nefrotoxicidade ( $p = 0,015$ ) e maior peso ( $p = 0,02$ ), maior IMC ( $p = 0,04$ ), uso de vasopressor ( $p = 0,003$ ), uso de anfotericina B deoxicolato ( $p = 0,03$ ), uso de vancomicina ( $p = 0,015$ ) e dose > 150 mg/dia de polimixina B ( $p < 0,001$ ) foram associados a falência renal (escores F de RIFLE ou 3 de AKIN). Entraram no modelo de regressão logística: dose média/dia > 150 mg de polimixina B, uso concomitante de vancomicina, internação em UTI e escore de Charlson. Apenas dose média/dia de polimixina B > 150mg permaneceu no modelo como fator de risco independente para nefrotoxicidade nestes pacientes ( $p = 0,017$ , OR 3,3, IC de 95% 1,24-8,74). **Discussão:** A crescente prevalência de infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes em todo o mundo tem levado ao maior uso de polimixina B intravenosa em infecções hospitalares, sendo nefrotoxicidade seu principal efeito adverso. Dose média/dia > 150mg de polimixina B mostrou, neste estudo, ser fator de risco independente para injúria renal aguda, corroborando com dados prévios da literatura. **Conclusão:** Dose média/dia de polimixina B intravenosa foi o principal fator relacionado à injúria renal pelos critérios de RIFLE e AKIN, controlado para variáveis confundidoras.

#### 424. RELATO DE UM SURTO CAUSADO POR ISOLADOS MULTIRRESISTENTES DE ACINETOBACTER BAUMANNII (ACB) PRODUTORES DA METALO-β-LACTAMASE (MBL) IMP-10 OCORRIDO EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DA CIDADE DE SÃO PAULO

Fernanda Rodrigues-Costa, Rodrigo Cayô, Adriana Pereira De Matos, Graziela Braun, Lorena Cristina Corrêa Fehlberg, Cecília Godoy Carvalhaes, Ana Cristina Gales

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

No Brasil, a resistência aos carbapenems em ACB aumentou consideravelmente na última década, devido principalmente à disseminação de isolados produtores de OXA-23 e OXA-143. **Objetivo:** Descrever pela primeira vez no Brasil a produção de IMP-10 em isolados de ACB causando um pequeno surto em um hospital da cidade de São Paulo. **Material e métodos:** Em agosto de 2000, 3 isolados de *Acinetobacter spp.* resistentes aos carbapenems obtidos de duas hemoculturas e um lavado broncoalveolar foram identificados como produtores de IMP-10. Os isolados foram obtidos de 2 pacientes internados na unidade de pneumologia do Hospital São Paulo (HSP)- UNIFESP. A identificação da espécie foi feita pelo sequenciamento das regiões internas do gene rpoB. O conteúdo de β-lactamases foi caracterizado por PCR seguido de sequenciamento, utilizando oligonucleotídeos específicos. A similaridade genética dos isolados foi avaliada pela técnica de PFGE utilizando a enzima de restrição Apal. O perfil de sensibilidade aos antimicrobianos foi determinado pela técnica de microdiluição em caldo de acordo com o CLSI, com exceção da tigeciclina, a qual foi testada pela metodologia de E-test®. A caracterização do contexto genético do gene blaIMP-10 está em progresso. **Resultados:** Os 3 isolados foram identificados como ACB. Além do gene blaIMP-10, também foram identificados os genes blaOXA-100 e blaTEM-1. A análise da similaridade genética mostrou que os isolados possuem perfil clonal idêntico. Altos níveis de resistência foram observados para ceftazidima (CIMs, > 32 µg/mL), ceftriaxona (CIMs, > 256 µg/mL), cefepima (CIMs, > 128 µg/mL), imipenem (CIMs, > 32 µg/mL), meropenem (CIMs, > 64 µg/mL), gentamicina (CIMs, > 64 µg/mL) e ampicilina (CIMs, > 128 µg/mL). Foi observada uma sensibilidade intermediária para ampicilina/sulbactam (CIMs, 16/8-32/16 µg/mL), ciprofloxacina (CIMs, 0,5-2 µg/mL) e CIMs de 4 µg/mL para tigeciclina. Somente a minociclina (CIM, 0,25-0,5 µg/mL) e a polimixina B (CIM, 0,25-1 µg/mL) apresentaram atividade. Uma análise parcial do contexto genético demonstrou que o gene blaIMP-10 está inserido em um integron de classe 1. **Discussão:** Nos últimos anos, isolados multirresistentes de ACB têm sido frequentemente relatados, tornando o tratamento das infecções causadas por esses microrganismos um desa-

fi. A emergência da produção de MβLs é preocupante, já que muitos dos genes codificadores dessas carbapenemases estão localizados em integrons, facilitando a sua disseminação para outras espécies. No presente estudo, acredita-se que o gene blaIMP-10 tenha se originado do gene blaIMP-1, que é o gene codificador de MβL mais frequente no HSP entre cepas de ACB. Nenhum isolado de ACB produtor de IMP-10 foi identificado posteriormente, o que poderia ser consequente a um fitness bacteriano reduzido desses isolados comparado àqueles produtores de IMP-1. **Conclusão:** Relatamos pela primeira vez a produção de IMP-10 em isolados de ACB causando um minissurto em um hospital da cidade de São Paulo.

#### 425. MODELAGEM FARMACOECONÔMICA ENTRE OPÇÕES DA ANTIBIOTICOTERAPIA PARA BACTEREMIA POR MRSA: ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE

Henry Pablo Lopes Campos e Reis, Diego Barros da Fonseca, Danielle de Paula Magalhaes, Joel Bezerra Vieira, Andre de Jesus Roldan Viana, Antonio Eliezer Arrais Mota Filho, Danusio Pinheiro Sartori

Unimed Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

**Objetivos:** Avaliar e comparar a relação de custo-efetividade entre três opções de antibioticoterapia para pacientes com infecções de corrente sanguínea (ICS) causada por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) sob a perspectiva de uma Operadora de Planos de Saúde de Fortaleza (OPS), Ceará. **Metodologia:** Estudo de custo-efetividade entre os antimicrobianos (ATM) – Teicoplanina (400 mg; 1x/dia); Linezolida (600 mg; 2x/dia) e Daptomicina (500 mg; 1x/dia) – na ótica da Gestão Clínica de antimicrobiano (Programa Stewardship) desenvolvido pela OPS junto a cinco hospitais privados credenciados. A análise foi realizada utilizando os custos diretos (medicamento, diária hospitalar, material médico-hospitalar, custo da visita médica e da visita domiciliar), bem como a efetividade (tratados no melhor perfil de efetividade de cada medicamento baseado em valores extraídos de estudos randomizados, cegos ou abertos). Para a precificação foi utilizado o valor pago pela operadora para os hospitais credenciados (medicamentos de referência com base no Brasíndice 781 [preço de fábrica + 23,24%] e valor negociado para os demais itens). Para a padronização do tratamento utilizaram-se dois cenários: 1) Tratamento realizado em ambiente hospitalar por 14 dias; 2) Tratamento por sete dias no hospital com a continuidade por mais sete dias em domicílio (sobre cuidado da enfermagem, exceto no tratamento da linezolida que foi considerado a administração do medicamento pela via oral). **Resultados:** Para tratamento de um paciente com ICS, considerando o primeiro cenário, temos o custo de R\$ 12.490,76 com a Teicoplanina; R\$ 12.081,72 para a Linezolida e R\$ 7.988,82 para a daptomicina. A efetividade relatada nos estudos foi de 66,1%; 83,1% e 74,4% para a teicoplanina, daptomicina e linezolida, respectivamente. Pode-se observar que o custo total de tratamento com daptomicina é inferior ao custo de tratamento com os outros medicamentos analisados, com um benefício superior em termos de resultados clínicos favoráveis. Nesta análise o tratamento com daptomicina foi, portanto, dominante em relação aos demais tratamentos descritos. Na perspectiva do segundo cenário o custo passaria a ser de R\$ 9.593,48 para a teicoplanina, R\$ 10.027,10 para a linezolida e R\$ 6.978,18 para a Daptomicina. Considerando a casuística da infecção estudada nos hospitais avaliados no período de jan-jun/13 (n = 79), o impacto orçamentário com a utilização da tecnologia mais custo-efetiva seria de R\$ 355.653,26 se confrontado com o tratamento menos custo-efetivo (teicoplanina). **Conclusão:** A daptomicina é uma alternativa que minimiza custos no tratamento das infecções de corrente sanguínea comparada a Teicoplanina e linezolida, sob a perspectiva da operadora de planos de saúde, podendo ser uma estratégia na racionalização dos gastos e no impacto orçamentário com estes medicamentos.

#### 426. EMERGÊNCIA DE ISOLADOS DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTES A CARBAPENENS E A COLISTINA NO BRASIL: RELATO DE DEZ CASOS

Lucy Nagm, Naíma Mortari, Icaro Boszczowski, Maristela Pinheiro Freire, Maria Luisa Moura, André Mário Doi, Flavia Rossi, Thaís Guimarães

Instituto Central, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** No Brasil a *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) surgiu em 2009, teve aumento significativo e a colistina permanece como uma das poucas opções terapêuticas. No entanto, há relatos esporádicos de isolados resistentes a colistina em todo o mundo, nenhum descrito no Brasil. **Objetivo:** Descrever a epidemiologia e os fatores de risco para a mortalidade associada a isolados de *K. pneumoniae* resistentes a colistina e a carbapenens (KPRCC). **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo realizado no Instituto Central (HC-FMUSP-933 leitos), durante o período de dezembro de 2010 a dezembro de 2012. Foram incluídos pacientes adultos com infecções causadas por KPRCC, utilizando-se os critérios diagnósticos do CDC. Mortalidade foi avaliada em 14 e 28 dias após a cultura positiva. A identificação microbiológica e a CIM foram avaliadas pelo sistema automatizado Vitek2®. Para colistina a CIM foi confirmada por E-test. Resistência à colistina e tigeciclina foi definida como CIM > 2 mg/L (EUCAST). A presença de genes e bla-KPC e bla-CTX-M foi determinada por PCR. **Resultados:** Um total de 10 infecções por KPRCC (6 homens, com idade média 44, 5 ± 21 anos) foram avaliados sendo 7/10 alocados em UTIs. ICS foi documentada em 5 pacientes (duas repetições), PAV em 3 pacientes e peritonite em 2 pacientes. Todos os pacientes necessitaram de CVC e possuíam comorbidades. Pontos de corte para os sistemas de escores Charlson ≥ 5, APACHE II ≥ 21 e Pitt ≥ 4 pontos estiveram presentes em 2, 5 e 6 pacientes, respectivamente. O tempo médio de internação foi de 54 dias e antes da aquisição da infecção foi de 20 dias; 9/10 receberam antibiótico prévio; 8 pacientes receberam antibioticoterapia ativa sendo monoterapia para 4 pacientes (um sobreviveu) e quatro pacientes receberam terapia combinada (3 sobreviveram). A duração da terapia variou 6-75 dias. A taxa de mortalidade foi de 30 e 60%, em 14 e 28 dias, respectivamente. Os isolados foram resistentes a quase todos os agentes antimicrobianos, poupando susceptibilidade para a tigeciclina (90%), aminoglicosídeo (70%) e ciprofloxacina (20%). Os genes bla-KPC e bla-CTX-M estiveram presentes em 70% dos casos. Nenhum fator de risco para mortalidade foi identificado em análise univariada. **Conclusões:** Infecções por KPRCC afetam pacientes graves, internados em UTIs, com permanência prolongada e expostos previamente a antibióticos. Embora a terapia combinada pareça ser melhor, a mortalidade foi alta e o aparecimento desta superbactéria é preocupante e requer atenção das autoridades locais e públicas.

#### 427. ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES (KPC) EM HOSPITAL DE REABILITAÇÃO

Luma Correia Fernandes, Adriana Oliveira Guilarde, Sorreylla Paulla Silva Vasconcelos, Tatiane Barbosa Mendes de Freitas Lemes, Mônica Ribeiro Costa

Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo-Crer, Goiânia, GO, Brasil

A disseminação da resistência bacteriana é um grave problema de saúde pública. Entre os mecanismos descritos de resistência, a produção de carbapenemases tem papel relevante, sendo subdividida em três grandes classes: metalo-betalactamases; OXA-carbapenemases e a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC). **Objetivo:** Descrever a introdução de KPC em hospital de reabilitação na região centro-oeste. **Material e métodos:** Hospital de 150 leitos, com unidades: cirúrgica, reabilitação e UTI. Possui um serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH) que realiza vigilância sistemática de infecções. Os dados são registrados em questionário estruturado, com informações demográficas dos pacientes, bem como procedência, sítio da infecção e terapia instituída. Óbitos foram relacionados à infecção quando o paciente morreu em vigência da infecção em tratamento, sem outra causa que justificasse o óbito. Isolamento microbiano: Cepas bacterianas identificadas e susceptibilidade antimicrobiana avaliada pelo MicroScan e E-test, seguindo recomendação do Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2012. Realizado teste de Hodge modificado, seguindo orientações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Utilizado cepas controles ATCC E. coli 25922 e *K. pneumoniae* 700603; disco de antibiótico de meropenem 10 mcg e meio de Agar Mueller-Hinton. **Resultados:** Foram detectadas 35 infecções por KPC no período de janeiro de 2012 a julho de 2013. A média de idade dos pacientes foi de 55,9 anos (DP = 23,8), com predomínio do sexo masculino (58,3%). A média de dias de internação foi de 81,7 dias (DP = 59,3; mínimo: 7- máximo: 288); 57,1% estavam na UTI. Os microrganismos identificados foram: *Enterobacter aerogenes*: 26 (74,3%); *Klebsiella pneumoniae*: 8 (22,9%)

e *Escherichia coli*: 1 (2,9%). Os sítios de infecção foram: trato urinário (65,8%), respiratório (20,0%), corrente sanguínea (5,7%), pele e partes moles (5,8%) e sítio de cateter (2,8%). O perfil de suscetibilidade microbiana demonstrou que o *Enterobacter aerogenes* teve sensibilidade de 69,2% à ampicilina, e 100% de sensibilidade à tigeciclina e polimixina B. A letalidade relacionada à infecção foi de 8,3%. **Discussão:** A enterobactéria produtora de KPC mais relevante na instituição foi o *Enterobacter aerogenes*. Houve limitação do estudo por não fazer testes de biologia molecular para confirmação da resistência, porém o perfil fenotípico e o teste de Hodge apontaram para existência de KPC. Os aminoglicosídeos e a tigeciclina, além da polimixina B, mostraram-se uma alternativa terapêutica. **Conclusão:** Identificamos os primeiros casos de KPC na instituição e sua relevância diante das limitações na terapia antimicrobiana disponível.

#### 428. DETERMINAÇÃO DA CAPACIDADE DE FORMAÇÃO DE BIOFILME POR ISOLADOS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* MULTIDROGA-RESISTENTES PORTADORES DO GENE *BLAKPC* PROVENIENTES DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EM RECIFE-PE/BRASIL

Catarina Fernandes de Freitas<sup>a</sup>, Grasielle Vaz da Silva<sup>b</sup>, Dyana Leal Veras<sup>c</sup>, Fernanda Cristina Gomes de Lima<sup>a</sup>, Yara Maria Maia Nakazawa<sup>a</sup>, Ana Paula Sampaio Feitosa<sup>a</sup>, Luiz Carlos Alves<sup>c</sup>, Fábio Brayner dos Santos<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPQAM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil

A crescente incidência de isolados de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos e outras classes de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, em casos de infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IrAS), tem sido amplamente relacionada com a produção da carbapenemase de tipo A, KPC. A necessidade da utilização de dispositivos invasivos, como cateteres, em pacientes hospitalizados pode favorecer a colonização destas superfícies por diferentes espécies bacterianas, propiciando a formação de biofilmes, o que pode agravar o estado clínico do paciente prejudicando a eficácia terapêutica. O objetivo deste estudo foi detectar a presença do gene *blaKPC* e a capacidade de produzir biofilme em isolados de *K. pneumoniae* resistentes à carbapenêmicos, obtidos de pacientes hospitalizados na cidade de Recife-PE, Brasil. Foram utilizados 4 isolados de *K. pneumoniae* obtidos por pesquisa de vigilância provenientes de diferentes pacientes internados em um hospital público, sendo 2 a partir de *swab* retal e 2 de *swab* nasal. A espécie bacteriana e o perfil fenotípico de resistência dos isolados foram determinados utilizando o equipamento Vitek 2. A determinação da presença do gene *blaKPC* foi realizada por PCR em todos os isolados analisados, utilizando iniciadores descritos na literatura. Para determinação da capacidade de formação de biofilme, 100  $\mu$ L da cultura de cada isolado ajustada à escala de 0,5 de MacFarland foram inoculados em 50 ml de caldo BHI, contendo um pedaço de cateter de aproximadamente 1 cm, para posterior incubação a 37°C por 72 horas sem agitação e sob rotação de 200 rpm. Os cateteres foram fixados, pós-fixados, desidratados, secados no ponto crítico e metalizados para análise através de microscópio eletrônico de varredura JEOL JSM-5600 LV. Todos os isolados de *K. pneumoniae* analisados foram resistentes ao imipenem, ertapenem e cefalosporinas de terceira geração. O gene *blaKPC* foi detectado nos 4 isolados analisados, sendo 3 deles produtores de biofilme quando submetidos a agitação. Embora existam poucos estudos que descrevam a presença de genes de resistência e a capacidade de produção de biofilme em diferentes espécies bacterianas, já foi observado que a maioria dos isolados de *Acinetobacter baumannii* que possuíam positividade para o gene *blaNDM-1* e *blaPER-1* também produzia biofilme. Esses estudos mostram que isolados produtores de  $\beta$ -lactamases podem ainda apresentar resistência acentuada a diferentes antibióticos e antissépticos devido a formação de biofilme. Portanto, a formação de biofilme por isolados de *K. pneumoniae* produtores de KPC pode aumentar a resistência desses isolados à diversas drogas incluindo os carbapenêmicos, contribuindo ainda mais para a dificuldade no tratamento de pacientes infectados com estes isolados em uso de dispositivos invasivos.

#### 429. DISSEMINAÇÃO DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTES A METICILINA COM CASSETE CROMOSSÔMICO TÍPICAMENTE HOSPITALAR ENTRE CÃES E HUMANOS EM CLÍNICAS VETERINÁRIAS

Nattaly Bonacin Pinto, Lourdes Botelho Garcia, Thatiany Cevallos Menegucci, Isis Nunes, Jessica Cristina Zoratto Romoli, João Bedendo, Celso Luiz Cardoso, Maria Cristina Bronharo Tognim

Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil

**Objetivos:** Considerando a maior proximidade entre humanos e animais de companhia e a possibilidade destes animais serem um reservatório ou fonte de microrganismos resistentes, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a ocorrência de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) nas narinas de humanos e de seus cães de estimação na cidade de Maringá, PR e verificar por métodos moleculares a relação epidemiológica entre os isolados. **Material e métodos:** Foram realizadas coletas de amostras de cães e seus donos atendidos em 25 clínicas veterinárias no período de 2010 a 2012. O material nasal foi coletado com auxílio de um *swab* que depois de incubado por 24 horas em caldo nutriente contendo 7,5% de Cloreto de sódio foi plaqueado em ágar manitol salgado e mantido na estufa a 37°C por 24-48 horas. De todas a colônia suspeita foi a coloração de Gram de as provas de catalase, coagulase. Todos os isolados coagulase positivos foram identificados molecularmente como *S. aureus* pela utilização de diferentes *primers* numa reação em cadeia da polimerase (PCR) do tipo multiplex. A concentração inibitória mínima (CIM) para oxacilina foi determinada por ágar diluição segundo o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). A pesquisa do gene *MecA* foi realizada pelo método PCR simples e a tipagem do cassete cromossômico SCCmec pelo PCR-multiplex. A tipagem molecular dos isolados foi realizada pelo método de REP-PCR utilizando-se o primer RW3A. **Resultados:** Foram realizadas 449 coletas de humanos e seus cães de estimação. *S. aureus* foi detectado em 18 clínicas totalizando 95 amostras, sendo 57 isolados em humanos e 38 em cães. A CIM para oxacilina variou de 0,125 a 128  $\mu$ g/mL, sendo que três amostras apresentaram CIM de 128  $\mu$ g/mL e possuíam o gene *mecA*, das quais duas cepas foram isoladas de humanos e uma cepa de cão. A tipagem SCCmec revelou em todas as amostras resistentes o SCCmec do tipo II. A principal disseminação clonal verificada foi entre humanos e seus cães de estimação. **Discussão:** A maior relação clonal entre as amostras soladas de cães e seus donos pode ter ocorrido devido a mudanças no comportamento entre animais de companhia e humanos ao longo dos anos, onde cães parecem se aproximar cada vez mais de seus donos influenciando na epidemiologia de bactérias resistentes. Em todos os casos de transmissibilidade, ou seja, cão x cão; humano x humano e cão x humano pôde ser verificada a relação epidemiológica entre eles tendo a clínica veterinária como referência. O achado de SCCmec do tipo II, tipicamente hospitalar, em isolado das narinas de um cão demonstra que estes animais de companhia podem ser fontes ou reservatórios de MRSA incluindo-se amostras mais resistentes. **Conclusão:** Os resultados revelam a transferência de amostras de MRSA SCCmec do tipo II entre humanos e animais e alertam para uma maior vigilância deste tipo de reservatório na comunidade o que significaria uma ameaça para a saúde no futuro.

#### 430. SISTEMA INFORMATIZADO COM AUDITORIA E FEEDBACK COMO ESTRATÉGIA PARA OTIMIZAR USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL PRIVADO EM SALVADOR/BAHIA

Anna Karenine Brauna Cunha, Alan de Brito Neves, Camila Araujo de Lorenzo Barcia, Ana Verena Almeida Mendes, Jaime Nogueira da Gama, Olivia Cristina Palmeira, Vanessa Ferreira Costa

Hospital Jorge Valente, Salvador, BA, Brasil

O objetivo do presente trabalho é descrever um programa institucional de controle de antimicrobianos em um hospital privado de 155 leitos em Salvador/Bahia. No 2º semestre de 2008 foi implantado um sistema informatizado amplo de controle de antimicrobianos. Antes deste período, havia um sistema simplificado. Para iniciar os antimicrobianos de uso terapêutico ou profilático predeterminados em uma lista de uso restrito, o médico assistente necessita preencher uma ficha informatizada contendo justificativa do uso e o período. Esta ficha é auditada por um médi-

co infectologista do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar através de uma tela projetada especificamente para este fim. Para otimização da auditoria, esta tela contém dados como quadro clínico do paciente, culturas com antibiograma e descrições de possíveis cirurgias realizadas. Com base nesses dados clínicos-laboratoriais, os seguintes parâmetros são auditados: necessidade de antimicrobiano, escolha do antimicrobiano, espectro de ação, dose, via, intervalo e tempo. Em seguida, um campo final, baseado nos parâmetros anteriores, é preenchido como 'adequado' ou 'inadequado'. Caso a prescrição do antimicrobiano seja classificada como 'inadequada', uma tela com recomendações é preenchida pelo médico auditor. Estas recomendações são automaticamente mostradas ao médico prescritor nos cinco dias subsequentes. Em 2007, ano prévio a implantação completa do programa, foram auditadas 2.709 prescrições e a taxa global de inadequação de antimicrobianos foi de 4,2%. Em 2008, no ano da implantação do programa com a ferramenta informatizada, foram auditadas 2.553 prescrições e a taxa de inadequação foi de 24%. Nos anos subsequentes, de 2009 a 2012, foram auditadas 2.744, 4.039, 3.219 e 3.521 prescrições, respectivamente, e as taxas de inadequação foram de 25%, 15%, 8% e 7%, respectivamente. Um programa institucional de controle de antimicrobiano baseado em auditoria com *feedback* utilizado ferramenta informatizada por um médico infectologista foi responsável pelo aumento progressivo no número de auditorias de prescrições; pelo aumento inicial de vigilância, permitindo detecção de maior número de inadequações e, posteriormente, através da educação continuada promovida pelo *feedback*, pela redução na taxa de prescrições inadequadas, promovendo racionalização no uso destas drogas.

#### 431. AVALIAÇÃO DO EFEITO BACTERICIDA DE PEÇONHAS DE SERPENTES EM AMOSTRAS CLÍNICAS DE ACINETOBACTER BAUMANNII (OXA-51) RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS E CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA E QUARTA GERAÇÃO

Geraldo Batista Melo, Luiz Fernando Barbaresco, Ana Carolina Portella Silveira, Munick Paula Guimarães, Ana Maria Bonete, Maria Inês Homs Brandeburgo, Malcon Manfred Brandeburgo

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

**Introdução:** Nas últimas décadas a espécie *Acinetobacter baumannii* destacou-se mundialmente como um importante patógeno hospitalar devido a sua resistência à maioria dos antimicrobianos disponíveis. Diferentes trabalhos propuseram o uso de novas substâncias com atividade antibacteriana, opções disponíveis são rapidamente superadas por mecanismos de resistência. Dentre as opções avaliadas nos últimos anos estão peçonhas de serpentes da família *Viperidae*, as quais se apresentaram efetivas contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, em distintos ensaios, porém, não contra *A. baumannii*. **Objetivo:** Essa investigação avaliou a atividade antibacteriana de peçonhas obtidas de espécies do gênero *Bothrops* e *Bothropoides* em amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira e quarta geração. **Material e métodos:** Para a determinação do perfil de sensibilidade, as amostras foram identificadas por meio de amplificação do gene OXA-51 (5'-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG-3' / 5'-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3'), subcultivadas em Ágar TSA pela técnica de esgotamento e incubadas a 37°C por 24 horas. Cerca de 3 a 5 colônias representativas foram semeadas em 5mL de caldo TSB. A suspensão foi incubada a 37°C até atingir uma turvação equivalente à escala 0,5 de Mac Farland, que corresponde à concentração de, aproximadamente, 10<sup>8</sup> UFC/mL e semeada em Ágar Mueller-Hinton. **Resultados e discussão:** A atividade antimicrobiana foi verificada por meio da técnica de microdiluição em caldo (CIM), seguindo técnica padrão, utilizando-se as peçonhas de *Bothrops leucurus*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothropoides pauloensis*, *Bothropoides jararaca* e a fosfolipase A2 BthTX-I derivada de *Bothrops jararacussu*. A leitura das placas mostrou que a peçonha de ambas impediu o crescimento de *A. baumannii*. A proteína BthTX-I derivada de *Bothrops* impediu o crescimento da bactéria. Os valores de CIM verificados foram: B. *leucurus* 31,2 µg/mL, B. *jararacussu* 125 µg/mL, B. *moojeni* 250 µg/mL, B. *pauloensis* 250 µg/mL e B. *jararaca* 250 µg/mL. **Conclusão:** Essa pesquisa demonstra pela primeira vez um composto antimicrobiano derivado de peçonhas do gênero *Bothrops* e *Bothropoides*, eficiente contra amostras clínicas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira e quarta geração. Evidenciando a eficiência da proteína BthTX-I derivada de *Bothrops*.

#### 432. OCCURENCE OF BLOXA-23 GENE IN IMPENEM-SUSCEPTIBLE AND IMPENEM-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII IN A BRAZILIAN HOSPITAL

Geraldo Batista Melo, Mariana Lima Prata-Rocha

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

**Introduction:** *Acinetobacter spp.* has emerged as an important nosocomial 2013 pathogen worldwide. The presence of intrinsic blaOXA-51like alleles does not correlate with the level of carbapenem resistance of the host isolate. In contrast, alleles encoding blaOXA-23like, blaOXA-24like and blaOXA-58like enzymes were consistently associated with resistance or, at least, with reduced susceptibility. **Material and methods:** We investigated the characteristics of 28 imipenem-resistant or susceptible *Acinetobacter spp.* isolates collected of 24 patients from one tertiary care hospitals in Brazil by susceptibility antimicrobial, E-test and polymerase chain reaction amplification. **Results and discussion:** These infections were endemic. *Acinetobacter spp.* isolates were recovered from blood (39%), tracheal aspirates (25%), urine (21%), wound swabs (4%) and other fluids (11%). Of 28 *Acinetobacter spp.* isolates, 21 (75%) were multidrug resistant and 7 (25%) non-MDR. 89% of *Acinetobacter spp.* were imipenem-susceptible and 11% of *Acinetobacter spp.* imipenem-resistant. 82% of isolates with alleles encoding blaOXA-51like and 11% of isolates with alleles encoding blaOXA-23like. Alleles encoding blaOXA-24like, blaOXA-58like and blaOXA-143like were not detected in any clinical isolates. No oxacillinase-encoding alleles were detected in 5 isolates (17,8%). 50% of patients were in intensive care units (ICU). The rate of mortality due to infections for *Acinetobacter spp.* MDR was 59% and 43% for patients with infections for *Acinetobacter spp.* non-MDR. Conclusion: The distribution of these main carbapenem-resistant *A. baumannii* clones did not relate to locality, indicating they are widespread in Brazil hospitals.

#### 433. MEDICAMENTO TÓPICO DELIVERY EM PACIENTE COM COMPROMETIMENTO RENAL

Geraldo Batista Melo, Eduardo Tadashi Pinto Emi, Roberto Sales E. Pessoa, Michel Rodrigues Moreira

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

**Introdução:** Atualmente inúmeros pacientes necessitam de intervenções cirúrgicas para reabilitação oral tanto no aspecto estético quanto funcional. Porém existem inúmeras restrições quanto à medicação no pré e pós-operatório. As plataformas de drug-delivery oferecem vários benefícios, como tópico em doses mínimas e a liberação delivery em alta concentração localizada do fármaco. **Objetivo:** Neste caso clínico foi realizado o procedimento cirúrgico de levantamento de seio e instalação de dois implantes em paciente com comprometimento renal, impossibilitado de receber medicação convencional. **Caso:** Paciente durante a anamnese revelou histórico em comprometimento. Após parecer do nefrologista não recomendando a utilização de antibióticos e anti-inflamatórios convencionais evitando sobrecarregar as funções renais do paciente. **Método:** Optou-se pela utilização de Doxiciclina em gel de nanotubos, antimicrobiano de largo espectro, modulador da resposta inflamatória, como medicamento substituto. Foi realizado o levantamento de seio do paciente e a instalação de dois implantes sustentando a membrana de Schneider. Durante o transcirúrgico o paciente foi medicado com o gel, sendo inserido localmente em toda a extensão. O único medicamento que o paciente fez uso foi Dipirona sódica de 6 em 6 horas nas primeiras 48 horas. **Resultado:** O paciente 3 dias após a cirurgia retornou para acompanhamento e no sétimo dia removeram-se as suturas. Clinicamente a área apresentou boa cicatrização e livre de infecção. O paciente não apresentou nenhuma queixa julgando o pós-operatório como satisfatório. O paciente está aguardando o período necessário para receber as próteses. **Conclusões:** Neste caso clínico sugere-se que o uso do gel de Doxiciclina em pacientes com limitações sistêmicas não impede nem limita intervenções cirúrgicas para reabilitação oral, possibilitando um pós-operatório confortável sem interferir na microbiota bucal do paciente e podendo até reduzir custos.

#### 434. AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS EM PACIENTES EM USO DE DAPTOMICINA POR TEMPO PROLONGADO

Rafaela Ferreira Silva, Danilo Costa Duarte, Adriano Penha Pinto, Daphne Nicoletti, Roberto Franzini Junior, Marco Cunha Freitas

Hospital Pitangueiras, Jundiá, SP, Brasil

**Objetivos:** Avaliar os efeitos adversos apresentados pelos pacientes que fizeram uso prolongado de Daptomicina e qual sua implicação na terapêutica. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo através da análise de 23 prontuários médicos de pacientes submetidos ao tratamento com Daptomicina por pelo menos 14 dias no período de janeiro de 2012 a junho de 2013. Foram pesquisados os seguintes efeitos adversos durante o uso da droga: diarreia, cefaleia, insônia, náuseas, prurido, e mialgia. Além destes foram analisadas os seguintes exames laboratoriais e suas variações durante o uso da droga: hemoglobina, ALT, AST, fosfatase alcalina, CPK, creatinina. **Resultados:** Foram analisados 23 pacientes com as seguintes características: 13 homens (56%), 10 mulheres (44%); média de idade 66 anos (31 a 79 anos); tempo médio de uso de 48,8 dias (14 a 190 dias); com dose média de 7,5mg/kg/dia de daptomicina (6 a 10mg/kg/dia). Em relação aos efeitos adversos analisados obtivemos os seguintes. **Resultados:** Náuseas: 2 pacientes (8,69%), diarreia: 1 paciente (4,34%), cefaleia: 2 pacientes (8,69%), insônia: 3 pacientes (13,04%), prurido: 6 pacientes (26,08%), mialgia: 4 pacientes (17,39%). Em relação aos exames laboratoriais obtivemos os seguintes dados: hemoglobina (< 12 mulheres; < 13,5 homens): 21 pacientes (91,3%) CPK (> 200): 4 pacientes (17,39%) creatinina (aumento de pelo menos 25% em relação ao inicial): 3 pacientes (13,04%), AST (> 34): 3 pacientes (13,4%), ALT (> 55): 2 pacientes (8,69%), fosfatase alcalina (>129): 2 pacientes (8,69%). **Discussão:** Nenhum dos pacientes necessitou de interrupção ou diminuição da dosagem da droga em consequência de algum efeito colateral ou alteração laboratorial. A alteração de CPK que desde o lançamento da droga é uma alteração comum em diversas referências não foi significativa em nossa amostra. A variação nos demais exames laboratoriais foi discreta e não motivou nenhuma medida terapêutica. Por outro lado a ocorrência de prurido esteve presente em 26% dos pacientes analisados. Tal sintoma foi na maioria das vezes moderado e responsivo ao uso de anti-histamínicos em todos os casos. **Conclusão:** Nos pacientes estudados a droga se mostrou segura e as alterações laboratoriais e clínicas não motivaram mudanças significativas na terapêutica. Nenhum dos pacientes necessitou de redução de dose ou suspensão da droga. As alterações laboratoriais apresentadas foram discretas e sem impacto na evolução clínica dos pacientes.

#### 435. PERFIL DE RESISTÊNCIA DAS PSEUDOMONAS SP ISOLADAS DE PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA REGIÃO NORTE DO ESTADO DE CEARÁ

Izabelly Linhares Linhares Ponte Brito, Rafaela Linhares Ponte, Diana Karla Muniz Vasconcelos, Elaine Cristina Bezerra Almeida, Patricia Batista Rosa, Juliana Sousa Rocha, Uilma Silva Sousa, Nathalya Menezes de Menezes

Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil

**Objetivo:** Avaliar a resistência das *Pseudomonas* isoladas de pacientes internados na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, no período de 01 de Janeiro de 2012 a 31 de Janeiro de 2013, aos seguintes antimicrobianos: amicacina, gentamicina, ceftazidima, cefepima, imipenem e ciprofloxacino. **Metodologia:** Foram estudadas 59 culturas de *Pseudomonas sp.* realizadas pelo Serviço de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, isoladas de secreções (brônquica, escarro, ponta de cateter, sangue e líquidos corporais, ferida cirúrgica, urina). As amostras de *Pseudomonas* foram isoladas em placas de ágar sangue, caldo de BHI e meios seletivos e diferenciadores como ágar MacConkey e ágar CLED. A identificação dos microrganismos isolados foi feita através de provas bioquímicas, como testes de oxidase, e mini kit para não fermentadores (Newprov). Para o antibiograma foi utilizado o método de difusão em ágar, com discos (Kirby e Bauer). Empregou-se o caldo de BHI para produzir uma suspensão bacteriana, cuja turvação foi padronizada com o tubo número 2 de Mac Farland e o meio de Mueller-Hinton onde foram colocados polidiscos. Os testes foram realizados pelo método de difusão em discos, conforme o antibiótico e sua respectiva concentra-

ção: amicacina (30 µg), ceftazidima (30 µg), ciprofloxacino (5 µg), gentamicina (10 µg) e imipenem (10 µg), cefepima (30 µg). **Resultados:** Das 59 cepas isoladas positivamente para *P. aeruginosa*, 8 cepas (13,55%) foram resistentes ao amicacina, enquanto 19 cepas (32,20%) foram resistentes à gentamicina, outro aminoglicosídeo. No que diz respeito ao ciprofloxacino 20 cepas foram resistentes (33,89%). Porém a resistência ao imipenem foi de 10,16% da amostragem (6 cepas). A ceftazidima fez um total de 12 cepas resistentes (20,33%) e o cefepima, uma cefalosporina de quarta geração, também um total de 12 cepas resistentes (20,33%). **Discussão:** O uso indiscriminado de antibióticos tem levado à seleção e ao aumento da incidência de resistência em *Pseudomonas*. Fujita e cols. encontraram no hospital escola de Kagawa uma resistência de 15,8% das cepas (7), Dunn e col. relataram uma resistência de 11,5% das cepas (5), enquanto Garcia e col. 13% de cepas resistentes (3). Nossa amostragem denotou 10,16% de cepas resistentes ao imipenem, demonstrando uma certa paridade entre os dados provenientes de diferentes locais. **Conclusão:** Diante dos fatos apresentados, podemos concluir que está clara a importância no monitoramento local da eficácia dos agentes antimicrobianos, sendo útil para uma escolha adequada na terapia empírica, antes que seja conhecido o resultado microbiológico. A frequência de cepas multirresistentes de *Pseudomonas sp.* foi semelhante à descrita na literatura nacional. Essas informações devem auxiliar na adoção de políticas concretas de utilização racional dos antimicrobianos e de redução da disseminação das cepas resistentes nas instituições.

#### 436. PERFIL DE SENSIBILIDADE DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLADOS DE INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS

Rosilane Lima Magalhães<sup>a</sup>, Lílian Andreia Fleck Reinato<sup>b</sup>, Daiana Patrícia Marchetti Pio<sup>b</sup>, Letícia Pimenta Lopes<sup>b</sup>, Fernanda Maria Vieira Pereira<sup>b</sup>, Ana Elisa Ricci Lopes<sup>b</sup>, Fernando Bellíssimo Rodrigues<sup>c</sup>, Elucir Gir<sup>b</sup>

<sup>a</sup> UFPI, Teresina, PI, Brasil

<sup>b</sup> EERP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>c</sup> USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Objetivo:** Avaliar a sensibilidade à oxacilina dos *Staphylococcus aureus* na saliva e secreção nasal de indivíduos internados com HIV/AIDS. **Metodologia:** Estudo de corte transversal realizado em duas unidades de internação especializadas em HIV/AIDS de um hospital escola do interior paulista. Os aspectos éticos foram contemplados e após assinatura do TCLE amostra da secreção nasal de 169 pacientes com HIV/AIDS nas primeiras 24 horas de internação no período de agosto/2011 a julho/2012, com o auxílio de swab Stuart. A estatística descritiva foi utilizada para a análise dos dados. **Resultados:** Das 169 amostras de secreção nasal coletadas, foi identificado o crescimento de *Staphylococcus aureus* em 45 (26,6%) indivíduos com HIV, apresentando resistência à oxacilina em 9 (5,3%) dos isolados. Além da resistência à oxacilina, observou-se que a maioria das cepas de *S. aureus* foram resistentes à penicilina (91,1%) e ampicilina (73,3%). Outro antibiótico de relevante resistência apresentada pelas cepas de *S. aureus* foi a eritromicina, observada em 15 (33,3%) das amostras testadas. **Discussão:** A infecção por HIV é considerada um fator de risco para a colonização e possível infecção por MRSA (Oliva et al., 2013). Estudos demonstram as narinas como sendo o principal local de colonização por MRSA, contudo há evidências da necessidade de investigação da colonização por MRSA em outros sítios anatômicos, como forma de identificar os indivíduos portadores do microrganismo e, consequentemente, implementar medidas que impeçam a propagação das cepas (Popovich et al. 2013). A identificação precoce dos indivíduos colonizados fornece subsídios para o diagnóstico e implementação de medidas de controle dos *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes à meticilina e a melhor prática clínica na assistência aos indivíduos com infecção com HIV/AIDS. **Conclusão:** A resistência à penicilina foi observada em todas as amostras de MRSA. Os indivíduos com HIV/AIDS foram portadores nasais de cepas sensíveis e resistentes do *Staphylococcus aureus* em 26,6% dos casos estudados. Ressalta-se a importância deste patógeno na ocorrência de infecções, tanto do ambiente hospitalar como da comunidade, sendo relevante conhecê-lo a fim de minimizar a sua disseminação.

#### 437. A ERA DA RESISTÊNCIA BACTERIANA: PERFIL MICROBIOLÓGICO MULTIRRESISTENTE DE UM HOSPITAL PRIVADO DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO



Renato Zitron, Regiane Leandro Costa, Maysa Harumi Yano, Iolanda Lopes Santana, Fernanda Carla Silva, Mauro Jose Costa Salles

Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** O uso criterioso de antimicrobianos em instituições de saúde é de extrema importância. O conhecimento da flora hospitalar e perfil de suscetibilidade dos microrganismos predominantes pode auxiliar no plano terapêutico de forma a garantir o melhor tratamento para o cliente. Afinal, diariamente verifica-se a redução das opções terapêuticas contras as às infecções relacionadas à assistência à saúde devido à emergência da resistência. **Objetivos:** Analisar e descrever o perfil microbiológico e de suscetibilidade com o objetivo de orientar as condutas de prescrições empíricas de antimicrobianos através de um guia resumido, como estratégia de educação e divulgação de informação, com foco na mudança de comportamento e melhoria da conformidade em relação ao uso dos antimicrobianos. **Metodologia:** Estudo retrospectivo e descritivo, realizado em um hospital privado terciário de médio porte no município de São Paulo, de janeiro de 2010 a junho de 2013. Os critérios seguidos para detecção do perfil de suscetibilidade são os do CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute). Valorizamos todas as culturas positivas, tanto as de colonização quanto de infecção relacionadas à assistência à saúde, e gerou-se a partir dessa análise o perfil microbiológico da instituição e um instrumento de orientação foi descrito para guiar o uso de antimicrobianos de forma empírica pelo corpo clínico. **Resultados:** Das hemoculturas analisadas, 36% são de *Staphylococcus coagulase* negativa com sensibilidade a oxacilina de 24% e de 50% para sulfametaoxazol-trimetropim, seguida pela *Pseudomonas spp.* (12%) com 70% de sensibilidade aos carbapenêmicos e a *Klebsiella spp.* (12%) com sensibilidade de 50% aos carbapenêmicos. Das uroculturas 29% são de *Pseudomonas spp.* com sensibilidade de 96% sulfametoxazol-trimetropim e 75% aos carbapenêmicos, 17% de *Escherichia coli* com 96% de sensibilidade ao cefepime e 65% sensível a ciprofloxacina. Nas amostras de secreções traqueais 30% são de *Pseudomonas sp.* com 88% de sensibilidade para sulfametoxazol-trimetropim e 57% de sensibilidade aos carbapenêmicos seguido por 23% *Acinetobacter spp.* com 15% de sensibilidade aos carbapenêmicos. **Conclusão:** O conhecimento e divulgação do perfil microbiológico e de suscetibilidade dos patógenos presentes na instituição demonstram que há pressão seletiva decorrente do uso de antibióticos em excesso, havendo assim a necessidade da implantação de políticas de restrição do uso de antibacterianos de amplo espectro, mesmo em hospitais privados e com o corpo clínico "aberto".

#### 438. ANÁLISE DA SUSCEPTIBILIDADE ANTIMICROBIANA DE ISOLADOS CLÍNICOS DE ACINETOBACTER SPP. PROVENIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM RECIFE-PE

Lilian Rodrigues Alves, Paula Regina Luna de Araújo Jácome, Jailton Lobo da Costa Lima, Valdemir Vicente da Silva Júnior, Jussyélgles Niedja da Paz Pereira, Marcelle Aquino Rabelo, Ana Catarina de Souza Lopes, Maria Amália Vieira Maciel

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

*Acinetobacter spp.* é um dos mais importantes bacilos Gram-negativos não fermentadores (BGNNF) envolvidos nas infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). O fenótipo de multidroga resistência evidenciado em isolados clínicos de *Acinetobacter spp.* torna-o líder em resistência a diversas terapias antimicrobianas empregadas na prática clínica. O objetivo do presente estudo foi descrever o perfil de susceptibilidade de 39 isolados de *Acinetobacter spp.* provenientes de pacientes internados nos diversos setores de risco de um Hospital Universitário em Recife-PE, durante o período de Janeiro a Junho de 2013, bem como identificar isolados multidroga resistentes (MDR). Foi realizada a pesquisa da concentração inibitória mínima (CIM), por método automatizado, nos 39 isolados de *Acinetobacter spp.* provenientes de secreção traqueal, sangue e ponta de cateter. Os antimicrobianos utilizados foram: amicacina, cefepime, cefotaxima, ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina, levofloxacina, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, polimixina B, tetraciclina, tobramicina, trimetoprim-sulfametoxazol. As maiores taxas de resistência (acima de 80%) foram observadas com a ciprofloxacina, piperacilina-tazobactam, levofloxacina, cefotaxima e ceftriaxona. Já os antimicrobianos mais eficazes contra o *Acinetobacter spp.* foram tetraciclina (51,3%) e a polimixina B que apresentou uma taxa de sensibilidade de 100%. Dos 39

isolados testados, 87,2% (34/39) foram considerados MDR, por apresentar resistência a três ou mais classes de agentes antimicrobianos; 57,5% (69/120) foram considerados multidroga resistentes (MDR). Os resultados demonstram ocorrência de um alto nível de isolados clínicos MDR provenientes de pacientes críticos, assim como altas taxas de resistência aos antimicrobianos utilizados na prática clínica. Portanto, faz-se necessário o monitoramento do perfil de susceptibilidade em *Acinetobacter spp.* frente aos agentes antimicrobianos, bem como de todas bactérias de interesse médico, com a finalidade de auxiliar na escolha da terapêutica adequada, evitando o uso de antimicrobianos que não apresentem a CIM necessária para combater o agente infeccioso.

#### 439. DETECÇÃO DE RESISTÊNCIA HETEROGÊNEA À OXACILINA EM S. AUREUS ISOLADOS DE HEMOCULTURA: ATENÇÃO À FALSA SENSIBILIDADE!

Talita Barone Carneiro, Graziela Braun, Cecília Godoy Carvalhaes, Ana Cristina Gales

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Objetivos:** *Staphylococcus aureus* são frequentes agentes causadores de infecção de corrente sanguínea nos hospitais brasileiros, dos quais cerca de 40% são resistentes à oxacilina. Recentemente, observou-se o ingresso de diversos clones distintos do clone endêmico brasileiro, introduzindo diferentes perfis de resistência. Desta forma, a resistência heterogênea à oxacilina pode constituir um problema. Neste estudo, foi pesquisada a resistência heterogênea à oxacilina em isolados de *S. aureus*. Adicionalmente, uma comparação entre métodos de suscetibilidade à oxacilina e cefoxitina foi realizada. **Material e métodos:** Foram selecionados 101 isolados de *S. aureus* obtidos de hemoculturas de pacientes de um hospital universitário de SP, de agosto/2012 a maio/2013. A identificação dos isolados foi realizada pelo Phoenix® e confirmada por MALDI-TOF. Para detecção da resistência heterogênea foi utilizado o método de disco difusão com oxacilina e cefoxitina. As concentrações inibitórias mínimas foram determinadas pelo Phoenix® e por microdiluição em caldo. A pesquisa do gene *mecA* foi realizada por PCR. **Resultados:** Entre os 101 isolados, apenas um mostrou resistência heterogênea à oxacilina. Este isolado apresentou sensibilidade à oxacilina e resistência à cefoxitina pelo Phoenix®. Dos 58 isolados negativos para o gene *mecA*, somente um exibiu resistência à oxacilina pela microdiluição e por disco difusão. Nos isolados carregadores do gene *mecA*, cinco mostraram-se sensíveis à oxacilina pelo Phoenix®, mas resistentes pela microdiluição e por disco difusão. Quando o Phoenix® foi comparado à microdiluição, a concordância geral para oxacilina e cefoxitina foi de 86,1% e 95,0%, respectivamente. A concordância por categoria foi de 94% e 97% para oxacilina e cefoxitina, respectivamente. Apenas erros muito graves foram observados para ambos os antimicrobianos. **Discussão:** Neste estudo, a resistência heterogênea à oxacilina foi de 1% e, possivelmente, relacionada ao contexto genético desse microrganismo. Outros dois isolados contendo o gene *mecA* mostraram falsa sensibilidade à oxacilina e cefoxitina pelo Phoenix®. O Phoenix® mostrou excelente correlação com a microdiluição para a cefoxitina, porém apresentou valor inaceitável de erros muito graves (3%). Já para oxacilina, apesar da concordância por categoria apresentar resultado aceitável, a taxa de erros muito graves foi ainda maior (6%). Além disso, a concordância geral ficou abaixo do desejável. Estes erros podem ser decorrentes do menor tempo de incubação no aparelho que àquele recomendado pelo CLSI. **Conclusão:** Médicos e microbiologistas devem estar cientes da ocorrência de falsa sensibilidade à oxacilina pelos métodos automatizados, mesmo quando utilizado o resultado concomitante da cefoxitina. A frequência de resistência heterogênea foi baixa; porém, não foi detectada pelo método automatizado, o que poderia levar ao uso inadequado de antimicrobianos.

#### 440. AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES INIBITÓRIAS MÍNIMAS DE LINEZOLIDA PARA STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS ISOLADOS DE HEMOCULTURAS EM UM PERÍODO DE SEIS ANOS

Bruna Nonato, Cecília Godoy Carvalhães, Alinne Guimarães Souza, Raquel Girardello, Rodrigo Cayô, Graziela Braun, Adriana Pereira Matos, Ana Cristina Gales

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**Objetivos:** A linezolida surgiu como uma opção terapêutica para infecções causadas por *Staphylococcus spp.* resistentes a meticilina. Entre as espécies de *Staphylococcus coagulase* negativa, *S. epidermidis* é a mais frequentemente relacionada a infecções de corrente sanguínea e apresenta elevadas taxas de resistência a meticilina em determinadas regiões geográficas. O objetivo deste estudo foi avaliar as variações das concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de linezolida ao longo de seis anos em isolados clínicos de *S. epidermidis*. **Material e métodos:** Os 180 isolados de *S. epidermidis* estudados foram obtidos de hemoculturas de pacientes atendidos em um hospital universitário terciário de São Paulo, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012. Somente um isolado por paciente foi incluído no estudo e os isolados foram igualmente distribuídos ao longo dos anos. A identificação e a resistência a meticilina foram confirmadas pela amplificação dos genes *recN* e *mecA*, respectivamente. As CIMs para linezolida, vancomicina e teicoplanina foram determinadas por microdiluição em caldo, acrescentando-se diluições adicionais às de log<sub>2</sub>. Adicionalmente, a distribuição dos tipos de SCCmec entre os 90 isolados resistentes a meticilina foi determinada por PCR multiplex. Resultados. As CIM50 e CIM90 de linezolida foram 0,5 µg/mL e 0,75 µg/mL, respectivamente. Nos isolados resistentes a meticilina, as CIM50 e CIM90 de linezolida foram 0,5 e 0,5 µg/mL versus 0,5 e 0,875 µg/mL nos isolados sensíveis. As CIMs de linezolida permaneceram estáveis durante o período do estudo, com uma mediana de 0,5 µg/mL, a exceção do ano de 2009 (0,44 µg/mL). A análise das médias das CIMs de linezolida por ANOVA mostrou que não houve variações significativas durante os seis anos. Apenas três isolados (1,7%) apresentaram resistência a linezolida (CIM > 256 µg/mL) associados a mutação do RNAr. Os intervalos das CIMs de vancomicina e teicoplanina foram 0,12 a > 64 µg/mL e 0,5 a > 64 µg/mL, respectivamente. O SCCmec tipo III foi o mais prevalente (23,3%), seguido dos SCCmec tipos I e IV (11% cada). Uma distribuição regular dos tipos de SCCmec entre os isolados resistentes a meticilina foi observada ao longo dos anos do estudo. **Discussão:** Os resultados mostram que não houve aumento das CIMs de linezolida entre os isolados de *S. epidermidis* obtidos de hemoculturas no decorrer de seis anos nesta instituição. **Conclusão:** A linezolida continua sendo uma boa opção para o tratamento das infecções causadas por *S. epidermidis* resistente a meticilina.

#### 441. EFEITO COMBINADO DO COLOSTRO BOVINO E ANTIMICROBIANOS FRENTE A BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

Daniela Fernandes Ramos<sup>a</sup>, Lillian Lucas Carrion<sup>a</sup>, Mara Helena Saalfeld<sup>b</sup>, Fábio Pereira Leivas Leite<sup>b</sup>, Pedro Eduardo Almeida da Silva<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Núcleo de Pesquisas em Microbiologia Médica, Universidade Federal de Rio Grande (FURG), Rio Grande, RS, Brasil

<sup>b</sup> CDTEC, Núcleo de Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas (UFPeL), Pelotas, RS, Brasil

O contínuo aumento de casos de infecções causadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos tem incentivado a pesquisa de novas alternativas terapêuticas que visem auxiliar na restauração da eficácia de um antimicrobiano, bem como na prevenção do desenvolvimento de resistência. Diversos estudos têm sido realizados com o intuito de identificar e avaliar a ação de componentes biologicamente ativos, como complexos proteínas-lípidios, presentes no leite materno, com capacidade de potencializar o efeito de antimicrobianos em cepas sensíveis e resistentes. Estes compostos também são constituintes comuns do colostro humano e bovino, os quais são mais ricos em proteínas, vitaminas e minerais do que o leite. Tendo em vista o potencial dos constituintes bioativos do leite e do colostro, este estudo teve como objetivo principal avaliar o efeito de antimicrobianos em combinação com colostro bovino frente às bactérias Gram-negativas de interesse clínico. Através do método de disco difusão, descrito pela CLSI, os antibióticos aztreonam, ceftazidima, cloranfenicol, ciprofloxacina, gentamicina e imipenem foram avaliados frente às cepas de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (isolado clínico) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), utilizando placas contendo somente ágar Muller-Hinton e combinadas com colostro bovino. O antibiótico ceftazidime, o qual inicialmente tinha uma atividade intermediária frente a *P.aeruginosa* e *E.coli*, em combinação com o colostro teve seu efeito potencializado, restaurando a susceptibilidade destas cepas. Outros antimicrobianos que também tiveram sua atividade potencializada quando utilizados em combinação com o colostro frente às cepas *K. pneumoniae* e *E.coli*, foram o cloranfenicol e a gentamicina, respectivamente. O colostro mostrou-se bioativo somente quando testa-

do em combinação com os antimicrobianos e sua atividade pode estar relacionada com a presença dos já mencionados complexos proteínas-lípidios, bem como outros fatores antimicrobianos que fazem parte do colostro bovino. Novos estudos serão realizados para determinar a concentração mínima inibitória dos antimicrobianos em combinação com o colostro, bem como identificar os compostos bioativos responsáveis pelo seu efeito.

#### 442. DETECÇÃO DE HETERORRESISTÊNCIA À VANCOMICINA EM CEPAS DE STAPHYLOCOCCUS SPP. PROVENIENTES DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE E PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE PERNAMBUCO

Armando Monteiro Bezerra Neto<sup>a</sup>, Marcalle Aquino Rabelo<sup>a</sup>, Jailton Lobo Da Costa Lima<sup>b</sup>, Stáfany Ojaimi Loibman<sup>b</sup>, Nilma Cintra Leal<sup>c</sup>, Maria Amália Vieira Maciel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Laboratório de Microbiologia, Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CPQAM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil

**Introdução:** As linhagens com susceptibilidade reduzida à vancomicina podem ser detectadas através de técnicas fenotípicas para avaliação da resistência, porém para a identificação dos isolados de *Staphylococcus spp.* com perfil intermediário heterogêneo não há uma padronização das técnicas, o que dificulta a determinação de sua ocorrência, bem como a conduta terapêutica. **Objetivo:** O estudo objetivou identificar a ocorrência de *Staphylococcus spp.* com heterorresistência à vancomicina entre profissionais de saúde e pacientes do Hospital das Clínicas de Pernambuco. **Materiais e métodos:** As amostras foram coletadas de profissionais de saúde e pacientes internados no Hospital das Clínicas de Pernambuco durante os meses de maio a agosto de 2011. Posteriormente incubadas e identificadas através das técnicas regulamentadas pelo Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI, 2010) para identificação de bactérias Gram-positivas, sendo logo após submetidas à técnica de **screening** com 6 µg/mL de vancomicina, e a partir do crescimento buscou-se determinar a Minimum Inhibitory Concentration (MIC) por microdiluição e E-test. **Resultados:** Das 211 amostras obtidas, 132 isolados foram identificados como *Staphylococcus spp.*, dos quais 102 foram oriundos de profissionais de saúde e 30 de pacientes. Posteriormente foi realizado o **screening** com 6 µg/mL de vancomicina, obtendo-se o crescimento de 32 (24,24%) isolados, sendo quatro oriundos de paciente e 28 provenientes de profissionais de saúde, logo após determinou-se a Minimum Inhibitory Concentration (MIC) através de E-test e microdiluição em caldo, por E-test, foram obtidos 5 isolados com MIC ≥ 16 µg/mL (1 de paciente e 4 de profissionais de saúde), nove tinham MICs entre 4 e 8 µg/mL (dois pacientes e sete profissionais de saúde) e 18 apresentaram MIC ≤ 2 µg/mL (um paciente e 17 profissionais de saúde). A microdiluição em caldo foi feita como confirmatório dos MICs e observou-se uma diferença, 24 isolados tinham MIC ≤ 2 µg/mL (2 pacientes e 22 profissionais de saúde), 2 isolados com MIC entre 4 e 8 µg/mL (um paciente e um profissional de saúde) e seis isolados com MIC ≥ 32 µg/mL (um paciente e cinco profissionais de saúde). **Discussão:** Não há na literatura um consenso sobre as metodologias de detecção de isolados heterorresistentes à vancomicina, porém alguns estudos utilizam técnicas como diluição em ágar, microdiluição em caldo e E-test para detectá-los. Num estudo realizado na França, a prevalência de *Staphylococcus aureus* intermediário heterogêneo à vancomicina foi de 11%. Estudos similares ao presente trabalho reportam que a frequência de VISA heterogêneos foi na faixa de 0% para 74%. Lui e cols. analisaram dados de vários estudos e relataram uma prevalência de 1,64% de cepas heterogêneas. **Conclusão:** Diante de todos os resultados obtidos, foi observada a existência de isolados de *Staphylococcus spp.* portadoras de heterorresistência à vancomicina em pacientes e profissionais de saúde do hospital estudado.

#### 443. INFECÇÃO HOSPITALAR E ANTIBIOTICOTERAPIA EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Wanda Rachel Rebouças Porto<sup>a</sup>, Ana Nelyza Silva das Chagas<sup>b</sup>, Lívia Moreira Barros<sup>b</sup>, Gabriele Lima Ferreira<sup>b</sup>, Rosana Silva Machado<sup>c</sup>, Vanessa Dias da Silva<sup>d</sup>, Marta Maria Costa Freitas<sup>c</sup>, Joselany Afio Caetano<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (FAMETRO), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>c</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>d</sup> Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** A infecção hospitalar (IH) é considerada um problema de saúde pública e acarreta impactos na morbimortalidade dos pacientes acometidos. Os pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) têm maior risco de desenvolver IH em decorrência de sua gravidade, uso de imunossuppressores, procedimentos invasivos, prolongado período de internação, entre outros. **Objetivo:** Identificar a ocorrência de IH, seus microrganismos causadores e a antibioticoterapia utilizada. **Metodologia:** Estudo epidemiológico, retrospectivo, de caráter quantitativo realizado no período de março a dezembro de 2012 em um hospital universitário de Fortaleza-CE. A amostra foi composta por 55 notificações ocorridas no ano de 2010 na UTI clínica da instituição. A coleta de dados ocorreu através de um formulário estruturado e os dados foram apresentados com frequências relativas e absolutas. Os critérios de inclusão foram: fichas dos pacientes adultos que apresentaram IH na UTI clínica no ano de 2010 disponíveis na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e totalmente preenchidas. Os dados foram tabulados no Excel e analisados de acordo com as frequências relativas e absolutas. O estudo obedeceu às recomendações da Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil, sendo o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob parecer nº 0280412. **Resultados:** Os principais tipos de infecção foram: respiratória (40%), sanguínea (40%), urinária (14,54%) e cutânea (3,63%). Os microrganismos mais presentes foram: *Pseudomonas aeruginosa* (18,64%), *Acinetobacter baumannii* (14,40%) e *Klebsiella pneumoniae* (12,71%). Os principais antibióticos utilizados foram teicoplanina (63,63%), meropenem (56,36%), polimixinas (49,09%), piperacilina/tazobactam (41,81%), antifúngicos (38,18%) e vancomicina (36,36%). **Discussão:** As infecções mais frequentes foram a respiratória e a sanguínea, contrastando com o achado de um estudo realizado em uma UTI de um hospital universitário que mostrou a infecção urinária como a mais comum. Em relação aos microrganismos, ambos os estudos encontraram maior incidência de microrganismos Gram-negativos. Teicoplanina e meropenem foram os antibióticos mais presentes, o que contrasta com um estudo sobre o perfil dos antibióticos em uma UTI que mostrou o cefepime, ceftriaxona e ciprofloxacino como os antibióticos mais utilizados. **Conclusão:** Conclui-se que a infecção hospitalar ainda é um evento prevalente nos hospitais, e no ambiente de terapia intensiva, muitas vezes, elas são ocasionadas por microrganismos multirresistentes culminando na necessidade de antibioticoterapia de amplo espectro. Faz-se necessário um investimento em atividades que visem a orientar os profissionais acerca de atividades de controle e prevenção de infecção hospitalar.

#### 444. REGULAÇÃO MULTIDISCIPLINAR DE ANTIMICROBIANOS: UM NOVO OLHAR PARA A RACIONALIZAÇÃO

Danusio Pinheiro Sartori, Danielle de Paula Magalhaes, Henry Pablo Lopes Campos e Reis, Diego Barros da Fonseca, Joel Bezerra Vieira, Lúcia Borges Pontes, Evelyne Santana Girão, Jorge Luiz Nobre Rodrigues

Unimed Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

**Objetivo:** Apresentar um modelo de gestão clínica na regulação multidisciplinar de antimicrobianos (ATM) como estratégia de preocupação do uso racional destes medicamentos na saúde suplementar. **Metodologia:** Estudo observacional, descritivo, prospectivo, realizado progressivamente em várias etapas estruturadas. Em 2010 a Área de Assistência e Auditoria Farmacêutica implementou as ferramentas de racionalização da antibioticoterapia na Regulação multidisciplinar entre a tríade: Farmacêutico Clínico Auditor/Médico Auditor (Operadora) – Infectologista (Hospital Conveniado) – Médico assistente (Hospital Conveniado) através das principais estratégias mundiais do programa Stewardship (American Journal Infection Control, 2011) que tem como principais endpoints: gestão (encurtamento) do tempo de uso de ATM, terapia sequencial oral (TSO), redução do espectro antimicrobiano (descaionamento), liberação do ATM de reserva mediante antibiograma e parecer do infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Operacionalmente, as sugestões para re-

gulação e pactuação com infectologistas e médico assistente são feitas através de auditorias presenciais e feedbacks eletrônicos entre os atores do time multidisciplinar seguindo o fluxo: diariamente o colaborador ASSFAR monitora os pacientes em antibioticoterapia de reserva (anfotericina B lipossomal, anidulafungina, caspofungina, daptomicina, ertapenem, imipenem, linezolid, meropenem, polimixina B/E, tigeciclina e voriconazol) nos hospitais credenciados (n = 05), envia por e-mail as informações para os farmacêuticos clínicos (FC) compilarem e discutirem coletivamente. Os FC checam possibilidades de regulação, de acordo com protocolo Stewardship, enviam sugestões para os médicos auditores responsáveis por cada hospital em questão. Estes avaliam e discutem o caso com médico infectologista da CCIH que entra em contato com médico assistente e emite seu parecer final para otimização da antibioticoterapia. Aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Fortaleza (Nº252/2009). **Resultados:** No ano de 2012 foram acompanhados 4.428 pacientes que utilizaram 9.343 antimicrobianos, sendo destes 2.363 (25,3%) considerados de reserva terapêutica. Com o programa economizou-se R\$1.077.480,32 com a diminuição do tempo de tratamento com ATM. Realizou-se 28 descaionamentos com impacto de R\$126.294,15, e em 50 antibióticos foram realizados TSA, gerando uma economia direta, apenas com o medicamento, no valor de R\$40.685,29. A gestão clínica da antibioticoterapia, com trabalho multidisciplinar, economizou em 2012 o valor de R\$1.244.459,76. **Conclusão:** O modelo Stewardship na regulação de ATM é uma ferramenta importante de sinergia de diferentes estratégias, mostrando-se como um mecanismo que, além de viabilizar o uso racional de antimicrobianos, torna-se a cada dia mais estratégico na sustentabilidade financeira.

#### 445. DETECÇÃO DO GENE MECA EM STAPHYLOCOCCUS SPP. ISOLADOS DE ESTUDANTES DE ENFERMAGEM DE HOSPITAL PÚBLICO RECIFE-PE

Marcelle Aquino Rabelo, Pamella Regina Alves dos Santos, Jailton Lobo da Costa Lima, Stephanie Targino da Silva, Jussyêgles Niedja da Paz Pereira, Ana Catarina de Souza Lopes, Maria Amália Vieira Maciel, Ivanize da Silva Aca

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

O gênero *Staphylococcus* é responsável por um grande número de infecções bacterianas em humanos, principalmente no ambiente hospitalar. O fato dessa bactéria ser capaz de causar infecções e estar localizada no nariz de profissionais da saúde, com destaque para a equipe de enfermagem, tem causado grande preocupação. Este microrganismo também é conhecido pela elevada capacidade de desenvolver resistência a vários antibióticos e a principal droga de escolha para o tratamento é a meticilina. O controle epidemiológico das infecções nosocomiais por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA) é um desafio para os profissionais de saúde. O objetivo desse trabalho foi identificar, descrever resistência à meticilina e pesquisa do gene *mecA* em *Staphylococcus spp.*, isolados da nasofaringe de estagiárias do curso de Enfermagem de um Hospital Público de Recife-PE durante o período de março a maio de 2013. Foram coletadas amostras da cavidade nasal de estagiárias do curso de enfermagem em Hospital Público de Recife-PE. A identificação bacteriana foi realizada através dos procedimentos padrões e os isolados identificados como *Staphylococcus spp.* foram submetidos ao teste de susceptibilidade pela técnica de disco-difusão (Kirby Bauer) utilizando discos de oxacilina (OXA) e cefoxitina (CFO). Os isolados que foram resistentes à oxacilina e/ou cefoxitina foram submetidos à reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do gene *mecA*. Foram identificados 19 estafilococos, sendo quatro (21%) *Staphylococcus aureus* e 15 (79%) *Staphylococcus coagulase* negativo. Dos 19 isolados de *Staphylococcus spp.* 31,6% foram resistentes a OXA e a CFO, 15,8% e, ao todo, seis isolados foram submetidos à PCR para detecção do gene *mecA*. Após a realização da PCR, observou-se que 33,33% (2/6) foram positivos, os mesmos foram classificados como *Staphylococcus Coagulase Negativo*. Os resultados demonstraram maior incidência de resistência nas amostras de *Staphylococcus coagulase* negativo, semelhante ao encontrado na literatura científica. O aluno de enfermagem durante a sua formação responsabiliza-se pela assistência ao paciente, em diferentes níveis de complexidade, sendo que essa assistência, pelas características do trabalho manual, requer esforço e proximidade física entre ele e o paciente, aumenta as oportunidades favoráveis à disseminação de microrganismos e expõe ambos a determinados riscos de aquisição de doenças. Neste estudo obtivemos uma ocorrência baixa do gene *mecA* entre os isolados resistentes à meticilina, quando compa-

rada a literatura nacional, porém estudos locais sobre a epidemiologia molecular de MRSA são essenciais para reunir informações sobre a susceptibilidade antimicrobiana e assim orientar quanto à escolha terapêutica adequada evitando a indução de resistência por uso inadequado de antimicrobianos e também reunir informações a respeito da disseminação de isolados resistentes.

#### 446. IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DA SUSCEPTIBILIDADE DE STAPHYLOCOCCUS SPP. ORIUNDOS DA NASOFARINGE DE ESTAGIÁRIAS DO CURSO DE ENFERMAGEM DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE RECIFE-PE

Pamella Regina Alves dos Santos, Jailton Lobo da Costa Lima, Stephanie Targino da Silva, Lílian Rodrigues Alves, Marcelle Aquino Rabelo, Jussyêgles Niedja da Paz Pereira, Maria Amália Vieira Maciel, Ivanize da Silva Aca

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Na comunidade extra-hospitalar, entre 10 e 20% das pessoas são portadoras de *Staphylococcus aureus*, sendo a nasofaringe o sítio de colonização mais frequente. A disseminação desses isolados bacterianos resistentes a múltiplos fármacos em serviços hospitalares é muitas vezes atribuída aos profissionais de saúde. O objetivo desse trabalho foi identificar e descrever o perfil de susceptibilidade de *Staphylococcus spp.*, isolados da nasofaringe de alunas do curso de Enfermagem de um Hospital Público de Recife-PE durante o período de março a maio de 2013. A identificação bacteriana foi realizada através dos testes de catalase, coagulase, Dnase e manitol. Os isolados identificados como *Staphylococcus spp.* foram submetidos à análise do perfil de susceptibilidade pela técnica de difusão de disco (Kirby Bauer) utilizando discos de oxacilina (OXA), cefoxitina (CFO), gentamicina (GEN), eritromicina (ERI), clindamicina (CLI), sulfazotrim (SUT) ciprofloxacina (CIP). Foram identificados 19 estafilococos, sendo 4 (21%) *Staphylococcus aureus* e 15 (79%) *Staphylococcus coagulase* negativo. Dos 19 isolados de *Staphylococcus spp.* 31,6% foram resistentes a OXA e a CFO, 15,8% a GEN, 84,2% ERI, 26,3% a CLI, 21% a SUT e 5,3% a CIP. Os resultados encontrados neste estudo corroboram aos da literatura, demonstrando uma maior ocorrência de perfil de resistência a ERI, OXA, CFO, CLI e SUT e em menor proporção a GEN e a CIP. O conhecimento do perfil de susceptibilidade de amostras de *Staphylococcus spp.* é imprescindível para a detecção de bactérias resistentes da microbiota dos profissionais de saúde, contribuindo para elaboração de condutas profiláticas para inibir a transmissão destes isolados para o ambiente hospitalar e comunitário.

#### 447. FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL DE METILASES CONFERINDO RESISTÊNCIA AOS AMINOGLICOSÍDEOS ENTRE AMOSTRAS CLÍNICAS DE ACINETOBACTER BAUMANNII (ACB)

Jhonatha Rodrigo Cordeiro-Moura, Dandara Cassu-Corsi, Rodrigo Cayó, Adriana Giannini Nicoletti, Raquel Girardello, Lorena Cristina Corrêa Fehlberg, Cecília Godoy Carvalhaes, Ana Cristina Gales

Laboratório Alerta, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Os aminoglicosídeos são amplamente utilizados como terapia combinada para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas. Entretanto, a resistência a esses antimicrobianos pode ser atribuída a diferentes mecanismos de resistência, principalmente as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos. O objetivo do estudo foi verificar a frequência temporal de metilases em isolados clínicos de Acb resistentes aos carbapenems durante 18 anos. **Material e métodos:** Foram avaliados 215 isolados clínicos de Acb resistentes aos carbapenems recuperados de pacientes atendidos no Hospital São Paulo (HSP/UNIFESP) durante o período de 1993 a 2010. A identificação da espécie foi confirmada pelo sequenciamento das regiões internas do gene *rpoB*. A presença de genes codificadores de metilases (*rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD*, *armA* e *npmA*) e de carbapenemases foi pesquisada por PCR multiplex e confirmada por sequenciamento. A similaridade genética dos isolados foi avaliada pela técnica de Rep-PCR. **Resultados:** Dentre os isolados avaliados, 14,4% (n = 31/215) foram positivos apenas para o gene *rmtB*, sendo esses identificados como *A. baumannii*. A avaliação da presença de carbapenemases

demonstrou que 54,8% (n = 17/31) dos isolados produtores de *rmtB* carregavam também o gene *blaOXA-143* e 45,2% (n = 14/31) o gene *blaOXA-23*. Os isolados produtores de *rmtB* foram observados no HSP a partir de 2002 e apresentaram 8 perfis diferentes de Rep-PCR. O clone F (n = 11), produtor de OXA-23 e *RmtB*, prevaleceu entre 2002 a 2006, enquanto o clone H (n = 13), produtor de OXA-143 e *RmtB*, prevaleceu entre 2007 a 2010 no HSP. **Discussão:** A *rmtA* foi a primeira metilase descrita no Japão no ano de 2003 em isolado clínico de *Pseudomonas aeruginosa*, sendo que, no mesmo ano, na França, foi descrita outra metilase, *armA*, em *Klebsiella pneumoniae*. Posteriormente, estas enzimas, assim como outras metilases, foram relatadas em todos os continentes, sendo frequentemente encontradas em Enterobactérias, *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. Apesar do gene *rmtB*, juntamente como *armA*, ser o mais prevalente, estudos demonstram que a presença de *rmtB* se restringe a alguns países da Europa e Ásia. Em Acb, *armA* constitui a metilase mais relacionada; entretanto, há a descrição de *rmtB* nesta espécie no Vietnã. Na América do Sul a prevalência de metilases ainda é distinta. Até o momento, no Brasil, foi relatado apenas a presença do gene *rmtD* em isolados clínicos de *P. aeruginosa* e enterobactérias. Contudo, pouco se sabe sobre a epidemiologia das metilases no Brasil, especialmente em isolados clínicos de Acb. **Conclusão:** A metilase *RmtB* é um importante mecanismo de resistência aos aminoglicosídeos nos isolados de Acb do HSP, o que compromete drasticamente o uso de amicacina e gentamicina como terapia combinada no tratamento de infecções causadas por esses microrganismos. Além disso, o nosso estudo descreve, pela primeira vez no Brasil, a presença de *RmtB* em isolados clínicos de Acb coprodutores de oxa-carbapenemases.

#### 448. SIMILARIDADE GENÉTICA ENTRE ISOLADOS DE ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTES A POLIMIXINA B EM DUAS CIDADES DO SUL DO BRASIL

Thatiany Cevallos Menegucci, Giselle Fukita Viana, Floristher Elaine Carrara-Marrone, Maisa Cristina Barreto Zago, Jânio Leal Borges Alves, Lourdes Botelho Garcia, Silvia Maria dos Santos Saalfeld, Maria Cristina Bronharo Tognim

Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil

**Objetivo:** Sendo as polimixinas consideradas uma das únicas opções de tratamento das infecções causadas por amostras de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes aos antimicrobianos (AbMR) o objetivo do presente trabalho foi confirmar por diferentes métodos a resistência a polimixina B (PB) em amostras de AbMR isoladas em diferentes centros médicos localizados em duas cidades da região sul do Brasil e verificar a ocorrência de relação clonal entre as mesmas. **Material e métodos:** As amostras AbMR com resistência a PB foram selecionadas de bancos de microrganismos, pertencentes a hospitais de ensino da cidade de Maringá (HUM) e Londrina (HUEL), PR. A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) para PB foi feita pelas técnicas de E-test®, ágar diluição (AD) e microdiluição em caldo (MC), segundo Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). A genotipagem foi realizada pelo método de Enterobacter Repetitive Intergenic Consensus – ERIC-PCR. A interpretação dos padrões de bandas foi realizada no software Bionumerics sendo os isolados considerados do mesmo clone quando o coeficiente de similaridade era  $\geq 80\%$  (DICE  $> 0,8$ ). A título de comparação foram também incluídas amostras sensíveis a PB isoladas no mesmo período e ainda amostras pertencentes a um clone endêmico de AcMR sensível a PB, presente no HUM desde 2003. **Resultados:** Sete amostras de AcMR resistentes a PB foram isoladas de pacientes do HUEL e duas do HUM. O método MC confirmou a resistência para oito das nove amostras resistentes por AD. A metodologia de E-test® detectou a resistência em apenas seis amostras. Todas as amostras resistentes a PB independentemente do método utilizado pertenciam ao mesmo clone com mais similaridade  $>82\%$ . Este clone apresentou similaridade  $> 0,88$  com amostras do clone endêmico de AcMR sensível PB presente no HUM desde 2003. As amostras sensíveis a PB isoladas no mesmo período também pertenciam ao mesmo clone. **Discussão:** Sabemos que tanto a metodologia AD quanto MC são padronizadas pelo CLSI, no entanto, como no método MC está padronizado para caldo cátions ajustado e os íons cálcio e magnésio influenciam na MIC de PB, acreditamos que MC seja o melhor método para prever a resistência às polimixinas. A metodologia de E-test® embora prática e bem estabelecida, acreditamos que não deva ser utilizada em rotina, uma vez que oferece erros graves, como àqueles verificados neste estudo onde 25% das amostras consideradas resistentes à PB por duas metodo-

logias padronizadas foram sensíveis pelo E-test®. A forte relação genética encontrada entre isolados sensíveis e resistentes a PB, incluindo o clone endêmico, reforçam a ideia que AcMR pode permanecer em ambientes hospitalares. **Conclusões:** Os dados demonstram que o E-test® de PB pode fornecer erros graves e que o controle das amostras de AbMR deve ocorrer independente da sua resistência a PB para evitarmos que clones AbMR endêmicos sensíveis a PB não se tornem resistentes e não se disseminem.

#### 449. AVALIAÇÃO POSOLÓGICA DO MEROPENEM E PIPERACILINA TAZOBACTAM ATRAVÉS DA FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA: IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO CLÍNICO

Nayara Helisandra Fedrigo<sup>a</sup>, Maria Cristina Bronharo Tognim<sup>b</sup>, James Albiero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Faculdade Integrado de Campo Mourão, Campo Mourão, PR, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil

**Objetivo:** Considerando que a avaliação posológica individualizada de antimicrobianos, com orientação de um farmacêutico clínico, tem sido utilizada em muitos países como uma das principais diretrizes para o uso racional de antimicrobianos, e que no Brasil ainda são poucos hospitais que a oferecem, o objetivo do presente estudo foi avaliar o índice farmacodinâmico das posologias de meropenem e piperacilina tazobactam (pipe/tazo) e as respectivas coberturas, visando justificar a implantação do serviço de farmácia clínica em um hospital terciário no sul do Brasil. **Material e métodos:** Estudo transversal, liberado sob nº 16112613.7.0000.0092 pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da Faculdade Integrado, realizado de fevereiro a abril de 2013, na Unidade Terapia Intensiva (UTI) de um hospital privado de Campo Mourão-PR. Foram selecionadas prescrições de 30 pacientes em uso de Pipe/Tazo e Meropenem, em diferentes esquemas, sendo coletados os dados: idade, gênero, peso, estatura, creatinina sérica, posologia e a forma de administração, se infusão ou bolus. Os parâmetros farmacocinéticos dos antimicrobianos foram de estudos de voluntários sadios e o clearance de creatinina foi calculado por Cockcroft-Gault. O índice farmacodinâmico foi realizado através do cálculo da porcentagem de tempo acima da concentração inibitória mínima ( $f\%T > CIM$ ), considerados adequados  $\geq 40\%$  para o meropenem e  $\geq 50\%$  para a piperacilina, diferenciados em administração bolus (tempo  $\leq 1,0$  h) ou infusão (tempo  $> 1,0$  h). **Resultados:** Foram analisadas aleatoriamente prescrições de 30 pacientes, sendo Pipe/Tazo (66%) e meropenem (34%). Regimes encontrados: Pipe/Tazo bolus 4,5 mg de 8/8h; 4,5 mg de 12/12h; 4,5 mg de 6/6h; Pipe/Tazo infusão 4,5 mg de 8/8h e Meropenem bolus 500 mg de 8/8h; 1g de 8/8h; 1g 12/12h. Pipe/Tazo 4,5g 8/8h em bolus, forneceu 100% de concentração acima da CIM  $\leq 16 \mu\text{mL}$  entre as doses e 50% para CIM  $\leq 32 \mu\text{mL}$ . Caso administrado por infusão em 4,0h, esta seria ampliada a 100% para CIM  $32 \mu\text{mL}$  e 50% em CIM  $64 \mu\text{mL}$ , a mesma fornecida por 4,5g 6/6 h em bolus. O esquema 4,5g 12/12 h em bolus apresentou 100% para CIM  $\leq 4\mu\text{mL}$  e 50% para CIM  $16 \mu\text{mL}$ , podendo ser ampliada a 100% para CIM  $\leq 16$  e 50% para CIM  $\leq 32$ , através de infusão em 4 horas. Os esquemas de meropenem apresentaram índices Farmacodinâmicos  $\geq 40\%$  para CIM  $\leq 2 \mu\text{mL}$ , considerados adequados. O esquema de 1,0g 12/12h em bolus, sendo administrado 0,5g de 6/6 em bolus, ampliaria a cobertura para CIM  $\leq 4\mu\text{g}$ . Pacientes de UTI, expostos a bactérias multirresistentes, imunocomprometidos, precisam de coberturas maiores que 70% entre os intervalos de doses, e a infusão é uma alternativa. **Conclusão:** Os resultados demonstraram que a análise farmacocinética individualizada feita por um farmacêutico clínico, pode contribuir na escolha do esquema de tratamento antimicrobiano que forneça índices farmacodinâmicos mais adequados.

#### 450. EMERGÊNCIA DE FENÓTIPO RARO AOS $\beta$ -LACTÂMICOS EM ISOLADOS CLÍNICOS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM HOSPITAIS DA CIDADE DE SÃO PAULO

Eloiza Helena Campana<sup>a</sup>, Fernanda Villas Boas Petrolini<sup>a</sup>, Jhonatha Rodrigo Cordeiro de Moura<sup>a</sup>, Milene Quiles<sup>a</sup>, Maria Rita Elmor de Araújo<sup>b</sup>, Danilo Elias Xavier<sup>a</sup>, Ana Cristina Gales<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Beneficência Portuguesa/ Hospital do Coração, São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Esse estudo teve como objetivo avaliar os mecanismos de resistência em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) que apresentavam fenótipo de resistência aos carbapenems e sensibilidade às cefalosporinas de amplo espectro (C-R/CF-S). **Material e métodos:** Foram analisados 25 isolados de PSA recuperadas de diferentes sítios infecciosos em três distintos hospitais da cidade de São Paulo. Os isolados foram submetidos ao teste de sensibilidade antimicrobiana por microdiluição. A desrepressão de ampC e a hiperexpressão de efluxo foram avaliadas fenotipicamente pela adição de seus inibidores (cloxacilina e PA $\beta$ N, respectivamente) na microdiluição em caldo. Para a determinação da relação genética entre os isolados foi realizada a técnica de PFGE, utilizando-se SpeI. A pesquisa de carbapenemases foi feita pelo teste de hidrólise enzimática dos carbapenems e confirmada pela técnica de PCR para os genes que os codificam. A pesquisa de genes que codificam outras  $\beta$ -Lactamases, bem como determinantes de resistência à ciprofloxacina e aminoglicosídeos foi realizada por PCR, seguido por sequenciamento. Para a determinação do perfil de proteínas de membrana externa foi realizada SDS-PAGE. **Resultados:** O fenótipo de resistência a pelo menos um dos carbapenems (imipenem e meropenem) e sensibilidade às cefalosporinas de amplo espectro (cefepima e ceftazidima) foi confirmado para a totalidade dos isolados. A resistência à ciprofloxacina e aos aminoglicosídeos foi observada em cinco (20%) e dois (8%) desses isolados, respectivamente. A inibição in vitro da AmpC cromossomal e da expressão dos sistemas de efluxo não produziu variação significativa na CIMs dos antimicrobianos testados. A análise do perfil eletroforético por PFGE permitiu o agrupamento dos isolados estudados em 17 padrões distintos sem a predominância de um perfil clonal. Nenhum isolado apresentou atividade enzimática contra os carbapenems pelo teste de hidrólise e a pesquisa de genes codificadores de carbapenemases foi negativa. Os genes cromossomais, blaampC e blaOXA-50 foi amplificado entre as amostras estudadas e seu sequenciamento revelou diversas mutações. blaOXA-56 estava presente em dois desses isolados. Uma alteração na banda de 46 kDa compatível com a da porina OprD foi identificada pelo SDS-PAGE para todos os isolados estudados. Os cinco isolados resistentes à ciprofloxacina apresentaram mutação na QRDR dos genes gyrA e parC e os dois isolados resistentes aos aminoglicosídeos carregavam o gene de resistência rmtD. **Discussão:** O fenótipo raro de C-R/CF-S entre isolados clínicos de PSA começa a emergir em nosso meio e o envolvimento de mecanismos cromossomais nesse fenótipo alerta para uma adaptação de PSA à pressão seletiva exercida por antimicrobianos e desenvolvimento de resistência às drogas. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem o envolvimento de múltiplos mecanismos cromossomais no fenótipo de resistência exibidos por esses isolados clínicos de PSA.

#### 451. DISSEMINAÇÃO DE ACINETOBACTER BAUMANNII PRODUTOR DE CARBAPENEMASE EM HOSPITAL DE ENSINO DO SUL DO BRASIL

Giselle Fukita Viana, Mirian Nicéa Zarpellon, Thatiany Cevallos Menegucci, Leticia Busato Migliorini, Bruno Buranello Costa, Jânio Leal Borges Alves, Karina Yoshimi Ozumi, Maria Cristina Bronharo Tognim

Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil

**Objetivo:** Em virtude da importância da disseminação e manutenção de clones de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos em unidades hospitalares, o presente estudo teve por objetivo detectar carbapenemases da classe B e D e avaliar a relação epidemiológica molecular entre amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos ou à ceftazidima (AbCCR) isoladas em um hospital de ensino do sul do Brasil. **Material e métodos:** Durante o período de janeiro de 2011 a janeiro de 2013, foram selecionadas 37 amostras de AbCCR isoladas de casos de infecções de pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva. Apenas um isolado por paciente foi incluído. A identificação bacteriana e a sensibilidade aos antimicrobianos foram realizadas pelo método automatizado BD Phoenix. A detecção de carbapenemases da classe B e D foi realizada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) do tipo single ou multiplex. A genotipagem dos isolados foi determinada pelo Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus (ERIC-PCR). A interpretação dos padrões de bandas foi realizada utilizando-se o software Bionumerics, versão 6,5 e para análise da similaridade foi utilizado o coeficiente de Dice. Os isolados foram considerados pertencentes ao mesmo clone quando o coeficiente de

similaridade foi igual ou superior a 0,80. **Resultados:** As amostras de AbCCR foram isoladas de secreção traqueal (51,4%), sangue (24,3%), urina (13,5%) e líquidos cavitários (10,8%). Dentre as 37 AbCCR analisadas, 28 (76%) foram resistentes aos carbapenêmicos, das quais 25 (89,3%) carregavam o gene blaOXA-23. Duas amostras sensíveis aos carbapenêmicos também apresentaram o gene blaOXA-23. Todos os isolados analisados possuíam o gene blaOXA-51 e nenhum apresentou o gene blaOXA-24 e blaOXA-58. Em relação às carbapenemases da classe B, em nenhum isolado de AbCCR foram detectados os genes blaIMP, VIM, SPM, SIM, GIM, ou ainda o gene blaNDM codificadores de metalo-β-lactamases. A genotipagem mostrou oito diferentes clones em 37 isolados. Dois clones foram prevalentes totalizando 24 amostras ou 65% dos isolados. **Discussão:** A presença de OXA-23 foi o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos encontrado nesta instituição. Este fato tem sido reportado em várias regiões do mundo e principalmente no Brasil. A prevalência de dois clones totalizando 65% dos isolados de AbCCR, distribuídos pelo período de dois anos, demonstra, como também já relatado na literatura, que este microrganismo pode permanecer por longos períodos no ambiente hospitalar, tornando-se endêmico e até mesmo epidêmico em algumas situações. **Conclusão:** A resistência aos carbapenêmicos em nosso hospital está associada à disseminação de isolados de *A. baumannii* portadores do gene blaOXA-23. A disseminação clonal destas amostras produtoras de OXA-23 ressalta a importância de medidas de vigilância e controle destes microrganismos no ambiente hospitalar.

#### 452. ESTUDO PRELIMINAR DA PREVALÊNCIA DE CRIANÇAS PORTADORAS DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE E O PERFIL DE SENSIBILIDADE DAS AMOSTRAS ISOLADAS

Kelly Cristina Suzue Iamaguchi-Luz, Andrieli Cansi, Kleber Ota de Oliveira, Aline Pussi de Brito, Celso Luiz Cardoso, Maria Cristina Bronharo Tognim, Lourdes Botelho Garcia

Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil

**Objetivo:** *Streptococcus pneumoniae* pode fazer parte da microbiota da nasofaringe de indivíduos saudáveis, entretanto, é um importante agente causal de morbidade e mortalidade em todas as idades. Considerando que as crianças representam a principal fonte de disseminação desse microrganismo na comunidade, o objetivo do presente estudo foi determinar a taxa de portadores de *S. pneumoniae* entre crianças residentes no município de Maringá-PR e avaliar o perfil de sensibilidade dos isolados frente à penicilina e a outros antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções pneumocócicas. **Material e métodos:** No período de novembro de 2010 a julho de 2011, foram coletados espécimes da nasofaringe de 389 crianças com idade entre 0 e 5 anos, matriculadas em 13 Centros Municipais de Educação Infantil. Cada espécime foi semeado em ágar sangue acrescido de gentamicina e, após o isolamento e identificação, as amostras de pneumococos foram mantidas em estoque a -70°C. O teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado por disco difusão. Adicionalmente, a concentração inibitória mínima (CIM) da penicilina foi determinada por Etest, sendo os resultados interpretados de acordo com o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2013). **Resultados:** Das 389 crianças avaliadas, o pneumococo foi isolado de 213, indicando uma taxa de colonização de 54,75%. Todas as amostras testadas (197) foram sensíveis à vancomicina, telitromicina, levofloxacina, ofloxacina, e linezolida. Em relação à penicilina, apenas 68 (34,5%) foram caracterizadas como sensíveis, 97 (49,2%) apresentaram resistência intermediária e 32 (16,3%) resistência plena a este antimicrobiano. Cento e doze (56,9%) amostras foram resistentes ao sulfametoxazol-trimetoprim, 120 (61%) a tetraciclina, 64 (32,5%) a eritromicina, 46 (23,4%) a clindamicina, 24 (12,1%) ao cloranfenicol e 18 (9%) a rifampicina. **Discussão:** Os resultados demonstraram alta taxa de colonização, semelhantes àquelas encontradas em países em desenvolvimento, onde a introdução da vacina antipneumocócica foi tardia ou ainda não ocorreu. O alto índice de isolamento de *S. pneumoniae* de portadores com múltipla resistência aos antimicrobianos, em especial a penicilina, ao sulfametoxazol-trimetoprim, a macrolídeos e as tetraciclinas resultam em um problema de saúde pública, pois diminuem as opções terapêuticas frente às infecções pneumocócicas, tanto de origem hospitalar quanto de origem comunitária. **Conclusão:** Estudos de vigilância realizados com portadores saudáveis permitem o monitoramento da distribuição e a caracterização epidemiológica das amostras de pneumococos isolados em relação à resistência aos antimicrobianos e contribuem para o uso racional desses agentes na prática médica.

#### 453. VIGILÂNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES AOS ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL DE ENSINO

Miriam Nicéa Zarpellon, Alessandra Barrochelli da Silva Ecker, Nathalie Kira Tamura, Cecília Saori Mitsugui, Elizabeth Eyko Aoki, Thatiany Cevallos Meneguucci, Marcia Arias Wingeter, Maria Cristina Bronharo Tognim

Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil

**Objetivos:** Considerando que é necessário que cada instituição conheça o perfil de sensibilidade dos principais microrganismos causadores de infecções, o presente estudo teve por objetivo avaliar após um período de 30 meses de implantação de programa de vigilância, a frequência e bactérias MR isoladas em hospital de ensino no sul do Brasil. **Material e métodos:** O levantamento foi realizado a partir do banco de dados do sistema automatizado Phoenix-BD® e dos registros de culturas de vigilância do laboratório de análise clínicas e de microbiologia médica da Universidade Estadual de Maringá, PR. O período de investigação foi de janeiro de 2011 a junho de 2013. A identificação e o perfil de sensibilidade aos agentes microbianos foram realizados pelo sistema automatizado Phoenix-BD®. **Resultados:** Durante o período foram isoladas 262 amostras de *Staphylococcus aureus* sendo 114 (43,5%) resistentes a oxacilina. Do total de amostras, seis apresentaram concentração inibitória mínima (CIM) para vancomicina igual a 2,0 µg/mL. Nenhuma amostra foi resistente a linezolida embora 20% possuísem CIM igual 4,0 µg/mL. Com relação aos *Enterococcus spp.*, foram identificadas 115 isoladas entre amostras clínicas e coletas para a vigilância epidemiológica sendo 15 (13%) de enterococos resistentes à vancomicina (VRE) com CIM > 32 µg/mL dos quais 14 eram de swab retal e apenas 1 de amostra clínica. Em relação às bactérias não fermentadoras, foram isoladas 182 *Pseudomonas aeruginosa* sendo 55 (30%) resistentes ao imipenem e nenhuma resistente à Polimixina B. *Acinetobacter baumannii* totalizou 100 isolados com 62% de cepas resistentes aos carbapenêmicos, dois isolados foram resistentes a polimixina B com CIM > 32 µg/mL. Foram identificadas 17 amostras de *Enterobacter spp.* e 39 amostras de *Klebsiella spp.*, resistentes às cefalosporinas de terceira geração das quais 31 isolados de *Klebsiella spp.* e nove de *Enterobacter spp.* apresentaram resistência aos carbapenêmicos. Dentre os isolados de *Klebsiella spp.*, foram identificadas duas amostras positivas para o gene blaKPC. **Discussão:** Os programas de vigilância geralmente são questionados quanto a sua real aplicação no controle de bactérias multirresistentes, entretanto, como já descrito na literatura, percebemos que com a implantação de um programa de vigilância efetivo e uma equipe multiprofissional atuante pudemos evitar a disseminação VRE e ainda de dois isolados positivos para o gene blaKPC. Isto foi possível, pois em nossa instituição existe uma importante associação entre os laboratórios de rotina e de pesquisa sendo rapidamente detectados os genes de resistência. **Conclusão:** O conhecimento do local, número e dos sítios de isolamento de bactérias MR é essencial para direcionar o tratamento dos pacientes com infecções, bem como para a implantação efetiva de medidas de controle para os indivíduos colonizados ou infectados com bactérias multirresistentes, evitando a propagação destes patógenos e o surgimento de surtos.

#### 454. ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DE FORMULAÇÃO GENÉRICA E REFERÊNCIA DA PIPERACILINA/TAZOBACTAM EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA – CEARÁ

Pedrinha Diogenes Vasconcelos<sup>a</sup>, Waldélia Maria Santos Monteiro<sup>b</sup>, Helena Carmen Guerra Pinheiro<sup>b</sup>, Vera Lúcia Bento Ferreira<sup>b</sup>, Regina Cláudia Furtado Maia<sup>b</sup>, Filomena Inês Serpa Maia<sup>b</sup>, Melissa Soares Medeiros<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

**Objetivos:** O uso de antimicrobianos é uma preocupação para todos os profissionais e sistemas de saúde, e os custos com sua sustentação nas instituições públicas e privadas têm sido um desafio ao longo do tempo. A resistência antimicrobiana se tornou a principal preocupação para a implementação de medidas de controle e utilização racional devido a seu impacto na morbimortalidade.

Portanto, o advento das medicações genéricas tornou-se ponto crucial de questionamentos sobre sua eficácia em relação aos mesmos produtos considerados de referência. Duas formulações de piperacilina/ tazobactam foram utilizadas no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), uma de referência e outra genérica, em pacientes adultos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em períodos diferentes. O estudo atual se propôs a avaliar fatores correlacionados a eficácia terapêutica das diferentes formulações. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de 162 prontuários no período de maio-agosto/2012 (formulação genérica – FG) e de setembro-dezembro/12 (formulação de referência – FR) através de questionário com variáveis analisadas por banco de dados do SPSS, no Hospital Geral de Fortaleza/Ceará. **Resultados:** Idade média 51 anos e sexo masculino 45,7%. Internados em UTI clínica/cirúrgica no grupo FR foram 51/33 e no FG 55/23 pacientes. Média do tempo de uso da medicação no grupo FG = 7 dias e FR = 5,5 dias. Houve diferença estatística na maior ocorrência de Infecção Hospitalar (IH) no grupo FR ( $p < 0,01$ ) e infecção respiratória relacionada a ventilação mecânica ( $p < 0,01$ ). Não houve diferença estatística entre altas, óbitos e transferências nos dois períodos, nem da ocorrência de ITU, infecção SNC, infecção cirúrgica e infecção de corrente sanguínea. Não houve diferença estatística quanto a utilização de dispositivos invasivos como sondagem vesical de demora, cateterização central, ventilação mecânica ou nutrição parenteral ( $p > 0,05$ ). Não houve diferença estatística quanto ao uso sequencial de carbapenêmicos ( $p=0,63$ ), polimixina B ( $p = 0,16$ ), drogas contra Gram-positivos (vancomicina, teicoplanina e linezolida) ou antifúngicos ( $p = 0,79$ ). **Discussão:** Observamos menor tempo de utilização do piperacilina/tazobactam no grupo genérico, questionando a possível falha precoce na utilização deste. Não observamos variáveis que comprometessem eficácia terapêutica em ambos os grupos. A incidência de IH e respiratória associada a ventilação mecânica foi maior no grupo FR, não devendo ser considerada correlacionada a utilização da droga devido a possibilidade de outros fatores não avaliados. **Conclusão:** Não houve diferença na eficácia terapêutica entre formulações genérica e de referência na população estudada quanto às variáveis de risco geralmente consideradas no Controle de Infecções Hospitalares.

#### 455. ANÁLISE DA ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA A TERAPIA EMPÍRICA EM INFECÇÃO DE CORRENTE SANGÜÍNEA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE GRANDE PORTE

Felipe Aparecido Ferreira Cruz, Leandro Santos Maciel Cardinal, Eduardo Alexandrino Servolo Medeiros, Vivian Generoso Monteiro, Guilherme Henrique Campos Furtado

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Pseudomonas aeruginosa é um bacilo Gram-negativo que pode ser encontrado em diversos ambientes, notadamente em ambiente hospitalar, onde pode causar infecções em vários sítios. Infecção de corrente sanguínea causada por *P. aeruginosa* é uma importante causa de morbidade e mortalidade em ambiente hospitalar. É interessante analisar a adequação na terapia empírica e compreender os fatores associados à letalidade hospitalar nesses pacientes. Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar a adequação da terapia antimicrobiana empírica em episódios de infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* e avaliar diversas variáveis demográficas e clínicas e correlacioná-las com a mortalidade hospitalar. **Métodos:** Foi realizado um estudo coorte retrospectivo com pacientes admitidos no Hospital São Paulo - EPM-UNIFESP, que apresentaram infecção de corrente sanguínea causada por *P. aeruginosa* no período de janeiro a dezembro de 2011. Foram analisadas variáveis demográficas e clínicas destes pacientes. **Resultados:** Vinte e nove pacientes foram incluídos no estudo. Houve predominância do sexo masculino (19 casos, 65,5%) entre os pacientes avaliados. A média de idade dos pacientes que tiveram óbito foi de 66 anos e dos sobreviventes foi de 72 anos ( $p = 0,37$ ). Foi detectada uma elevada mortalidade hospitalar (21 de 29 pacientes, 72,4%) entre os pacientes com infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa*. Polimixina B foi o antimicrobiano com maior susceptibilidade (29/29, 100%), seguido por amicacina (22/29, 75,9%) e gentamicina (19/29, 65,5%). A susceptibilidade aos carbapenêmicos variou de

48,2% (imipenem) a 55,1% (meropenem). Meropenem isoladamente foi o antimicrobiano mais utilizado (34,5%) seguido da terapia combinada meropenem + polimixina B (31%). Houve inadequação na terapia empírica em oito pacientes (27,5%). Em relação às variáveis analisadas, nenhuma teve correlação estatisticamente significativa com a mortalidade hospitalar. **Discussão:** Em nosso estudo houve uma elevada mortalidade hospitalar entre os pacientes com infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa*. A elevada susceptibilidade a polimixina B e amicacina suporta o uso desses antimicrobianos na terapia empírica. A terapia empírica foi inadequada em 27,5% dos pacientes, contudo, essa variável não foi preditora de mortalidade. Nenhuma variável analisada foi relacionada a mortalidade hospitalar no presente estudo. **Conclusão:** Infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* apresenta elevada mortalidade ressaltando a importância da terapia empírica adequada e precoce. Estudos com uma maior casuística são necessários para um melhor entendimento das variáveis relacionadas à mortalidade em nosso meio.

#### 456. OTIMIZAÇÃO FARMACODINÂMICA DE BETA-LACTÂMICOS INTRAVENOSOS CONTRA CEPAS DE BACILOS GRAM-NEGATIVOS ISOLADOS DE AMOSTRAS DE HEMOCULTURAS EM UM HOSPITAL PRIVADO EM SÃO PAULO

Leandro Santos Maciel Cardinal<sup>a</sup>, Vivian Generoso Monteiro<sup>b</sup>, Lucas Gabriel Cabral<sup>a</sup>, Maria Rita E. Araújo<sup>b</sup>, Alberto Duarte<sup>b</sup>, Pedro Aurélio Mathias Neto<sup>b</sup>, Guilherme Henrique Campos Furtado<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivos:** Atualmente, com o aumento do perfil de resistência aos antimicrobianos, torna-se cada vez mais difícil alcançar o sucesso terapêutico com as terapias antimicrobianas disponíveis, especialmente em infecções que envolvam bactérias Gram-negativas. Na falta de novos antimicrobianos, os parâmetros de PK/PD têm sido considerados para otimizar o efeito dos antimicrobianos. O objetivo deste estudo foi determinar os melhores regimes de doses de beta-lactâmicos intravenosos para tratar infecções de corrente sanguínea causadas por bacilos Gram-negativos. **Métodos:** Foi realizada uma simulação de Monte Carlo com 5.000 pacientes. Os alvos farmacodinâmicos foram definidos como tempo em que a concentração da droga livre permanece acima da concentração inibitória mínima (% fT > CIM) por 40%, 50% e 60% do intervalo de dose para carbapenêmicos, piperacilina/tazobactam e cefalosporinas, respectivamente. A fração cumulativa de resposta (FCR) > 90% foi definida como ideal. Os dados microbiológicos utilizados foram de bactérias isoladas em hemoculturas entre 2011 e 2012 de um hospital privado em São Paulo. A identificação das espécies e testes de sensibilidade foram conduzidos através de métodos bioquímicos convencionais e sistema automatizado (Vitek®2 – bioMérieux). **Resultados:** Meropenem demonstrou atingir melhores FCR para todos os patógenos. Apenas imipenem e meropenem (infusão prolongada) foram eficazes contra *K. pneumoniae*. Houve uma melhor resposta para *K. pneumoniae* (98%) na posologia de 2g a cada 8h em 3 horas. Para *P. aeruginosa*, a única posologia na qual se alcançou uma resposta satisfatória foi 2g a cada 8h em infusão prolongada (3h). Nenhum antimicrobiano atingiu FCR ideal para *Acinetobacter spp.* Piperacilina tazobactam, Cefepime e Cefepima demonstraram bons resultados apenas para *E. coli* sendo que as melhores respostas obtidas foram com doses elevadas e em infusão prolongada. **Discussão:** Foi observado que a infusão padrão de beta-lactâmicos (infusão rápida) só foi eficaz para o tratamento de *E. coli*. Meropenem em infusão prolongada foi a única droga que atingiu FCR adequado para *P. aeruginosa* no presente estudo. Nenhum regime antimicrobiano alcançou FCR ideal para infecções causadas por *A. baumannii*. Estudos recentes utilizando simulação de Monte Carlo têm demonstrado resultados similares reforçando o uso de doses mais elevadas e modelos de infusão prolongada de beta-lactâmicos. **Conclusão:** A crescente resistência bacteriana vem dificultando o uso de antimicrobianos em posologias convencionais. Nosso estudo reforça o uso de beta-lactâmicos em doses elevadas e em infusão prolongada como o mais efetivo no tratamento de infecções de corrente sanguínea por Enterobactérias e bacilos não fermentadores.

#### 457. AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM MODELO EXPERIMENTAL DE SEPSE LETAL POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUTORA DE CARBAPENEMASE

Paula Virginia Michelin Toledo<sup>a</sup>, Ayrton Alves Aranha Junior<sup>a</sup>, Lavinia Nery Arend<sup>b</sup>, Felipe Francisco Tuon<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório Central do Estado do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

**Objetivos:** Avaliar a eficácia de meropenem (MPN), tigeciclina (TIG) e polimixina B (POL) isolados ou em combinações em modelo de sepse por *Klebsiella pneumoniae* produtora de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC-KP). **Material e métodos:** Inóculos de KPC-KP a  $1,0 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) foram administrados via injeção intraperitoneal em ratos Wistar. A cepa de amostra clínica foi caracterizada no Laboratório Central do Estado do Paraná (RM-1209) e a concentração inibitória mínima (CIM) de MPN foi  $>32 \mu\text{g/ml}$  (e-test), CIM de TIG  $1 \mu\text{g/ml}$  e CIM de POL  $< 0,5 \mu\text{g/ml}$ , ambas por microdiluição em placa. Hemoculturas e culturas quantitativas de líquido peritoneal (LP) foram obtidas após eutanásia, em 24 horas. Foram avaliados 80 animais, 10 em cada grupo a seguir: controle sem tratamento, controle com MPN (Meronem®), monoterapias com TIG (Tygacil®), POL e combinações de MPN+TIG, MPN+POL, POL+TIG e terapia tripla (MPN+TIG+POL). Teste Log rank (Mantel-Cox) foi usado para comparar as proporções de sobrevida e construir curvas de Kaplan-Meier. Teste exato de Fischer, teste de Mann Whitney e de Kruskal-Wallis compararam culturas entre os grupos (software SPSS 16 - Chicago, USA). **Resultados:** A sobrevida foi 100% nos grupos POL+TIG, POL + MPN e terapia tripla. Apenas 20% dos controles e 40% dos tratados com MPN sobreviveram, a sobrevida nos grupos MPN+TIG, monoterapias com POL e com TIG foram respectivamente de 70%, 70% e 40%. Dentre as monoterapias, POL teve impacto na sobrevida quando comparada com o controle ( $p = 0,004$ ), MPN+TIG não foi superior a POL ( $p = 0,901$ ) e foi inferior às demais associações ( $p = 0,018$ ). As hemoculturas foram positivas nos grupos: controle sem tratamento (90%), MPN (90%), MPN+TIG (90%), POL (80%), TIG (80%), MPN+TIG+POL (60%) e POL+TIG (30%) ( $p = 0,037$ ). Cerca de 37% nos grupos POL+TIG, MPN+POL e MPN+TIG+POL apresentaram culturas LP negativas e 90% de MPN + POL + TIG e 80% de POL + TIG e MPN + POL apresentaram culturas com menos de 103 UFC/mL, 90% dos animais com POL e 100% dos controles, dos grupos com MPN, TIG, MPN+TIG, tiveram culturas LP positivas (mais de 50%  $> 105$  UFC/mL). Houve diferença significativa entre as culturas quantitativas LP dos grupos descritos ( $p = 0,0000$ ). **Discussão:** Estes achados foram coincidentes com estudos de pacientes tratados com associação de antimicrobianos (Qureshi 2012, Tumbarello 2012, Lee and Burgess 2012). Corroboramos in vivo o achado in vitro de Pourmarasa, 2011, de que MPN+TIG não apresenta sinergismo. Este estudo controlado demonstrou superioridade de associações sobre monoterapias para tratamento de KPC-KP. **Conclusão:** Associações de antimicrobianos sensíveis como POL+TIG são superiores em termos de sobrevida e controle microbiológico do que monoterapias. POL+MPN e MPN+TIG+POL foram tão eficazes como POL+TIG. Dentre as monoterapias, POL foi superior e TIG, que por sua vez não demonstrou superioridade a controles sem tratamento. TIG + MPN foi inferior às outras associações.

#### 458. AVALIAÇÃO DO TESTE DE HODGE MODIFICADO NA DETECÇÃO DE KPC EM AMOSTRAS CLÍNICAS DO GRUPO CESP ISOLADAS EM HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS

Flavia Rossi, Ana Paula Cury, Thais Sabato Romano Di Gioia, André Mario Doi, Maria Renata Gomes Franco, Marcia Mafucci, João de Almeida Junior Nóbrega, Hélio Hehl Caiaffa

Hospital das Clínicas de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Correlacionar resultados do Teste de Hodge Modificado (THM) em isolados do Grupo CESP (Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Providencia spp.) com resultados moleculares na detecção de KPC. **Materiais e métodos:** Avaliamos 612 isolados pertencentes ao Grupo CESP triados pela resistência inicial ao ertapenem detectados na rotina microbiológica de nosso serviço. Realizado o THM conforme documento do CLSI M100S22, porém a leitura dos resultados do THM foi subclassificada através de critério quantitativo, conforme protocolo estabelecido em nosso serviço. A medida em mm da distância do centro do disco de ertapenem do THM até a entrada da cepa indicadora ATCC *E. coli* 25922 frente à cepa

teste de enterobactéria define os resultados do THM conforme estabelecido na regra seguinte: THM positivo: distância menor que 5 mm; THM inconclusivo: distância entre 5 e 10 mm e THM negativo: distância maior ou igual a 11 mm. Resultados classificados como indeterminados foram interpretados conforme documento CLSI original. Todas estas cepas foram enviadas para detecção molecular de KPC através de PCR. **Resultados:** Cepas pertencentes ao Grupo CESP e com THM negativo (388) representaram 63,3% da amostragem estudada, sendo que o THM negativo excluiu 100% a presença da enzima KPC. O THM foi positivo em 104 amostras dentre as quais 95,2% confirmadas como KPC molecularmente. O THM foi inconclusivo em 107 amostras, com 71 (66%) negativas para KPC e 13 cepas apresentaram THM indeterminado sendo somente 3 KPC positivas. As cepas de *Enterobacter spp.* e de *Serratia spp.* representaram mais de 70% das cepas KPC positivas deste Grupo. **Conclusão:** Os resultados fenotípicos do THM, com leitura quantitativa, em isolados do Grupo CESP possuem boa correlação com a metodologia molecular confirmatória para KPC e podem definir condutas epidemiológicas diretamente em 80% dos casos estudados, tendo em vista que muitos laboratórios de rotina não possuem estrutura molecular. O THM é de fácil execução, disponibilizado em 24 horas e de baixo custo.

#### 459. DETECÇÃO DE GENES DE VIRULÊNCIA EM ISOLADOS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* MULTIDROGA-RESISTENTES PROVENIENTES DE CULTURA DE VIGILÂNCIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Willames Marcos Brasileiro da Silva Martins<sup>a</sup>, Ana Caroline Ribeiro<sup>b</sup>, Márcia Maria Camargo de Moraes<sup>b</sup>, Dyana Leal Veras<sup>c</sup>, Catarina Fernandes de Freitas<sup>c</sup>, Luiz Carlos Alves<sup>b</sup>, Fábio Brayner dos Santos<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

*K. pneumoniae* destaca-se pela sua notória habilidade em acumular mecanismos de virulência, capacitando isolados desta espécie bacteriana a tornarem-se importantes agentes infecciosos. Em unidades hospitalares, a associação dos mecanismos de resistência e virulência de isolados bacterianos pode ocasionar severas infecções com poucas opções terapêuticas disponíveis, gerando dificuldade na melhoria clínica efetiva de pacientes infectados. O objetivo deste estudo foi investigar a presença de genes de virulência em isolados de *K. pneumoniae* MDR previamente caracterizados quanto aos principais mecanismos de resistência. Seis isolados de *K. pneumoniae* MDR (KPN529, KPN530, KPN531, KPN532, KPN535 e KPN537) foram obtidos de culturas de vigilância realizadas em dezembro de 2011 na UTI de um hospital universitário em Recife. Os isolados bacterianos foram identificados pelo serviço de bacteriologia do mesmo hospital e posteriormente estocados em glicerol a 15%. Os genes que codificam os antígenos capsulares foram determinados por técnicas moleculares. A investigação dos genes Kfu (sistema de captação de ferro), rpmA (mucoviscosidade), fimH (fímbria do tipo I), mrkD (fímbria do tipo III), uge (operon da urease) e wabG (síntese de lipopolissacarídeos), envolvidos na virulência dos isolados de *K. pneumoniae*, foi realizada por PCR. Os seis isolados inseridos no estudo pertencem ao sorotipo K2, confirmado com a detecção do gene wxy, específico a este sorotipo. Entre os 77 sorotipos já descritos em *K. pneumoniae*, os sorotipos K1 e K2 são os mais virulentos e frequentemente detectados em ambientes hospitalares. Neste estudo a presença do gene fimH foi identificada nos seis isolados bacterianos testados. As fímbrias do tipo I são normalmente mais finas que a fímbria do tipo III e são mais comumente relacionadas a isolados de enterobactérias uropatogênicas. Nenhum dos isolados apresentou os genes mrkD e rpmA. A ausência do rpmA foi fenotipicamente confirmada pela ausência de viscosidade apresentada pelas colônias em meio rico (Ágar Sangue). O sistema de captação de ferro Kfu foi detectado apenas no isolado KPN531. Os genes cromossômicos uge e wabG foram identificados em todos os isolados do estudo. A identificação de genes cromossômicos envolvidos com a virulência bacteriana pode sugerir que a potencialização da virulência nestes isolados bacterianos pode estar relacionada à expressão destes genes. Por fim, concluímos que diferente do que se afirma na teoria do fitness bacteriano, isolados MDR podem sim carrear determinantes de virulência, potencializando o poder de fixação e sobrevivência destes microrganismos em ambientes bióticos e abióticos, colaborando desta forma para o início da colonização e manutenção da infecção no hospedeiro.



#### 460. FATORES DE RISCO PARA AQUISIÇÃO DE ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE AO IMPENEM POR PACIENTES CRÍTICOS NÃO EXPOSTOS AOS CARBAPENÊMICOS

Sebastião Pires Ferreira Filho, Bruno da Rosa Almeida, Adriana Aparecida Feltrin Correa, Gerhard da Paz Lauterbach, Fernanda Moreira de Freitas, Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

**Objetivos:** Diferenciar fatores de risco para aquisição de *Acinetobacter baumannii* resistente ao imipenem em pacientes expostos ou não a carbapenêmicos. **Material e métodos:** Foi estudada uma coorte de 916 pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) de Adultos (11 leitos) do Hospital Estadual Bauru (300 leitos) no período de 2006 a 2009. Foram extraídas duas subcoortes, de pacientes que utilizaram ou não carbapenêmicos. Foram avaliados dados demográficos, procedimentos, dispositivos e uso de antibióticos. A análise foi realizada em SPSS 19.0 (IBM, Armonk, NY) e consistiu em modelos multivariados de regressão logística com seleção de variáveis por recuos (backward). **Resultados:** Entre 687 sujeitos não expostos aos carbapenêmicos, 85 (12,4%) adquiriram ABRI. Os fatores associados ( $p < 0,05$ ) na análise multivariada foram: doença pulmonar, diabetes mellitus, neuropatia, AIDS, trauma, transferência de outro hospital, ventilação mecânica, úlcera de pressão e uso de cefoxitina ou metronidazol. Na coorte de 229 pacientes com uso de carbapenêmicos, 67 (29,3%) adquiriram ABRI. Diabetes mellitus e APACHE foram fatores de risco. **Discussão:** O uso de carbapenêmicos é um conhecido fator de risco para aquisição de ABRI, e foi significativo quando analisamos a coorte como um todo (OR = 2,22, IC de 95% = 1,35-3,45). No entanto, a análise das subcoortes traz dados interessantes. Há mais fatores de risco identificáveis para não expostos a carbapenêmicos, sugerindo que esta exposição é muitas vezes suficiente para a aquisição. Outros estudos, analisando variáveis como "pressão de colonização" e "efeito de rebanho", podem complementar a abordagem da epidemiologia de ABRI na UTI. **Conclusão:** Os fatores de risco para aquisição de ABRI variam entre expostos e não expostos aos carbapenêmicos.

#### 461. DETECÇÃO E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DO PRIMEIRO S. AUREUS RESISTENTE À VANCOMICINA NO BRASIL (BR-VRSA)

Flavia Rossi<sup>a</sup>, Lorena Diaz<sup>b</sup>, Thais Sabato Romano Di Gioia<sup>a</sup>, Denise Brandão<sup>c</sup>, Inneke Marie Van Der Heijden<sup>d</sup>, João de Almeida Junior Nóbrega<sup>a</sup>, André Mario Doia, Cesar Arias<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital das Clínicas de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade do Texas, da Faculdade de Medicina de Houston, Houston, Estados Unidos

<sup>c</sup> Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> LIM 54 Departamento de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Descrever caso de infecção por *S. aureus* (SA) com resistência inédita no Brasil. **Relato de caso:** GD, 36 anos, masculino, diabético tipo II, dependente químico de cocaína com diagnóstico de micose fungoide estágio IV e depressão grave recorrente. Internado por ideação suicida em hospital psiquiátrico em 29/05/2012 e história de internação prévia, há um ano por 70 dias, pelo mesmo quadro psiquiátrico. Durante internação manteve tratamento quimioterápico para o linfoma de células T e Bactrim para quadro dermatológico. Após 60 dias de internação, apresentou febre. Coletadas hemoculturas e introduzidos piperacilina/tazobactam e vancomicina. Isolado SA oxacilina resistente e sensível à vancomicina. Teicoplanina foi introduzida IM, por dificuldade de acesso vascular. No dia 13/08/2012 paciente apresentou melhora clínica e reintroduzida quimioterapia. No dia 15/08 volta a apresentar febre alta e novas hemoculturas foram coletadas e detectados isolados de SA porém com dois perfis fenotípicos distintos: (1) SA Resistente (R) à oxacilina e sensível à vancomicina e (2) SA R à oxacilina e à vancomicina. O paciente apresentava colonização por *E. faecalis* resistente à vancomicina (van A). A bacteriemia foi controlada com daptomicina e paciente foi transferido para hospital de câncer. O paciente evoluiu com outras infecções por distintas bactérias e fungos falecendo em novembro de 2012, por falência de múltiplos órgãos após broncopneumonia. **Métodos:** Centro colaborador con-

firmou identificação dos isolados por PCR e sequenciamento de 16S ribossômico, sensibilidade confirmada por diluição em agár. PFGE realizado nas linhagens de SA do caso descrito e de cepas da linhagem US300 isolados na América Latina. Realizado tipagem da cepa resistente à vancomicina (VRSA) através de MLST, caracterização de SCCmec e PCR para detecção de Panton-Valentine leukocidine (PVL). **Resultados:** Confirmado VRSA com CIM > 512mg/L frente à vancomicina, evidenciado presença do gen van A com linhagem idêntica aos US 300 de origem comunitária com SCCmec IVa, ST8 ,CC8, porém sem presença de PVL. **Conclusão:** A cepa VRSA isolada no Brasil (BR-VRSA) pertencente à linhagem comunitária (US300) sendo inédita no mundo. Esta cepa representa também o primeiro VRSA isolado de sangue, e o primeiro caso de VRSA descrito no Brasil e na América Latina. A característica única desta cepa BR-VRSA traz uma preocupação epidemiológica crítica.

#### 462. ANÁLISE DA CONSTITUIÇÃO GENÉTICA DE INTEGRONS DE CLASSE 1 EM ISOLADOS DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUTORAS DE KPC DETECTADAS EM RECIFE/PERNAMBUCO

Willames Marcos Brasileiro da Silva Martins<sup>a</sup>, Anna Carolina Soares Almeida<sup>b</sup>, Marinalda Anselmo Vilela<sup>b</sup>, Catarina Fernandes Freitas<sup>c</sup>, Luiz Carlos Alves<sup>a</sup>, Fábio André Brayner Santos<sup>a</sup>, Márcia Maria Camargo Morais<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Integrans de classe 1 são elementos genéticos não móveis do DNA que podem adquirir mobilidade quando associados a plasmídeos conjugativos ou transposons. Estão comumente associados com a resistência bacteriana, pois normalmente carregam em sua região variável genes de resistência aos antimicrobianos. O objetivo deste estudo foi analisar a composição genética de integrans presentes em isolados de *K. pneumoniae* KPC positivos, verificando desta forma a participação do integran na resistência associada apresentada pelos isolados bacterianos. Seis isolados de *K. pneumoniae* KPC positivos (KPN529, KPN530, KPN531, KPN532, KPN535 e KPN537) foram obtidos de culturas de vigilância realizadas no início de dezembro de 2011 em uma UTI de um Hospital Universitário em Recife-PE. Os isolados bacterianos foram identificados pelo serviço de bacteriologia do hospital de onde as amostras foram obtidas, e posteriormente estocados em glicerol a 15% a -80°C. PCR para int1, 5'3'CS, ISCR1, qacEA1, sul1 e blaCTX-M foram realizadas a fim de se obter um mapeamento da estrutura do elemento genético. Todos os isolados inseridos no estudo apresentavam o integran de classe 1, assim como todos os elementos característicos dos integrans desta classe (int1 - integrase; sul1 - resistência as sulfonamidas; qacEA1 - resistência aos compostos quaternários de amônio). Análise das regiões variáveis dos integrans detectados revelou a presença de quatro diferentes genes: aadA1 e aadA2 (adeniltransferases - resistência aos aminoglicosídeos), dhfrXII (di-hidrofolato redutase - resistência ao trimetoprim) e aac(6)-Iq (acetiltransferase - resistência aos aminoglicosídeos). Quatro integrans encontrados nos isolados KPN529, KPN530, KPN535 e KPN537 apresentaram a mesma constituição genética, carregando na sua região variável os genes dhfrXII e aadA2. Os isolados KPN531 e KPN532 apresentaram em sua região variável os genes aac(6)-Iq e aadA1. O elemento de inserção ISCR1 foi detectado associado com o integran de classe 1 nos isolados KPN531 e KPN532, downstream ao segmento 3' conservado na estrutura do integran. Apesar da presença de genes de resistência aos aminoglicosídeos, todos os isolados apresentaram susceptibilidade a amicacina e apenas os isolados KPN535 e KPN537 apresentaram resistência à gentamicina. A associação do ISCR1 com genes de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos foi investigada através da combinação de diferentes primers em PCRs seguidas de sequenciamento, desta forma foi possível detectar o blaCTX-M-2 associado ao elemento de inserção ISCR1. Por fim, verificamos que genes de resistência aos aminoglicosídeos foram os mais detectados nos integrans, apesar da sensibilidade apresentada pelos isolados bacterianos a esta classe de antimicrobianos. A presença de elementos genéticos, principalmente os elementos móveis do DNA, contribui para disseminação dos mecanismos de resistência e consequentemente num maior nível de resistência apresentado pelos isolados bacterianos.

#### 463. ASSOCIAÇÃO DOS GENES *blaKPC-2* E *qnrB19* EM ISOLADOS MULTIDROGA-RESISTENTES DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ST340 CARREADOS POR PLASMÍDEOS *INCI-γ*; E *INCγ*

Willames Marcos Brasileiro da Silva Martins<sup>a</sup>, Anna Carolina Soares Almeida<sup>b</sup>, Jhonatha Rodrigo Cordeiro-Moura<sup>c</sup>, Ana Cristina Gales<sup>c</sup>, Luiz Carlos Alves<sup>a</sup>, Fábio André Brayner Santos<sup>a</sup>, Marinalda Anselmo Vilela<sup>b</sup>, Márcia Maria Camargo Morais<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Alerta, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

A emergência de microrganismos multidroga resistente (MDR) em território brasileiro tem dificultado cada vez mais o tratamento de infecções nosocomiais, sendo esse fenótipo garantido pela associação de diferentes mecanismos de resistência. No Brasil, a associação entre os genes *blaKPC* e de outras  $\beta$ -lactamase são mais frequentemente detectados, colaborando desta forma para o alto nível de resistência aos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, enquanto poucos são os relatos da associação do gene *blaKPC* com determinantes plasmidiais de resistência a quinolonas. Este estudo visou à caracterização molecular de mecanismos de resistência a  $\beta$ -lactâmicos e quinolonas em isolados de *K. pneumoniae* MDR provenientes de um hospital universitário em Recife-PE. Desta forma, dois isolados de *K. pneumoniae* com fenótipo de MDR (KPN535 e KPN537) foram obtidos através de cultura de vigilância de um paciente admitido na unidade hospitalar. PFGE e MLST foram realizados a fim de determinar a relação clonal existente e o sequence type a qual pertenciam os isolados bacterianos. A concentração inibitória mínima aos antimicrobianos foi determinada através das técnicas de microdiluição em caldo e E-test. PCRs seguida de sequenciamento para *blaKPC*, *blaTEM*, *blaSHV*, *blaCTX-M*, *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *aac(6)-Ib*, *qepA*, *gyrA*, *parC*, foram realizadas para investigar a presença de determinantes de resistência e/ou mutações nos mesmos. Análise plasmidial foi realizada através da metodologia de Kieser, a fim de determinar o perfil plasmidial dos isolados bacterianos. Experimentos de conjugação foram realizados a fim de verificar a transferência dos principais determinantes de resistência detectados. Os isolados de *K. pneumoniae* inseridos no estudo são clones e pertencem ao ST340, que integra o CC258. O perfil de suscetibilidade dos isolados indicou fenótipo de MDR, com susceptibilidade apenas a amicacina, tigeciclina e polimixina B. Os isolados apresentaram altos níveis de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, o que pode ser justificado pela associação dos genes *blaKPC-2*, *blaCTX-M-15* e *blaSHV-11*, detectados neste estudo. Os isolados apresentaram resistência a todas as quinolonas testadas. O gene *qnrB19* foi detectado nos isolados, além de mutações pontuais nas regiões QRDR dos genes *gyrA* (The830Ile) e *parC* (Ser809Ile). A análise plasmidial juntamente com o experimento de conjugação revelaram que o gene *blaKPC-2* está localizado em um plasmídeo de 133Kb, enquanto o gene *qnrB19* em um plasmídeo de 15Kb. Os plasmídeos que carregavam os genes *blaKPC-2* e *qnrB19* pertenciam aos *INCI-γ* e *Incγ*, respectivamente. Neste estudo, descrevemos pela primeira vez a associação dos genes *blaKPC* e *qnrB* no território brasileiro, em isolados bacterianos MDR que carregam mecanismos de resistência a diversas classes de antimicrobianos. A presença destes isolados em unidades hospitalares reforça a necessidade de implementação de medidas mais rígidas para um controle mais efetivo de patógenos multidroga resistentes.

#### 464. ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE

Paola Hoff Alves, Fabiano Ramos, Marilaine Peres Silva, Michéle da Silva Borges, Geórgia Lopes da Silva, Miriane Silveira Moretti, Silvia Pedroso Soares, Leticia Gomes Lobo

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Introdução:** Nos últimos dez anos a incidência de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos vem aumentando em todo o mundo. É grande a preocupação frente à propagação destas bactérias resistentes devido às limitações terapêuticas e a alta morbidade e mortalidade associadas. Conhecer o perfil epidemiológico local torna-se fundamental para a elabo-

ração de políticas de prevenção, controle e tratamento. **Objetivos:** Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com infecção/colonização por enterobactérias resistentes à carbapenêmicos (ERC) em um hospital universitário. **Materiais e métodos:** O estudo foi realizado em um hospital universitário da cidade de Porto Alegre – RS, que realiza atendimentos públicos e privados, no período de janeiro de 2012 a maio de 2013. Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo onde os resultados foram expressos em frequência e número absoluto. Os dados incluem apenas isolados de amostras clínicas, sendo excluídas amostras de pesquisa de vigilância. **Resultados:** Foram avaliados no período 63 isolados com ERC de 55 pacientes. 38,3% dos pacientes eram de unidades de tratamento intensivo (incluindo pediatria). Quanto à comorbidades 28,5% possuíam neoplasia, 28,5% eram diabéticos, 27% eram cardiopatas, e 11% transplantados renais. 58,7% dos pacientes não tinham uso prévio de carbapenêmicos. A ERC isolada na maioria dos casos era *Klebsiella sp.* (82%). Urina foi o sítio mais frequente (52%), seguido de hemocultura (16%) e secreção respiratória (14%). A mortalidade bruta foi 35% em 14 dias e 40% em 30 dias. **Conclusão:** Observamos que em 2013 já há um aumento na incidência de ERC de 50% em relação ao ano todo de 2012 (22 isolados em 2012 versus 41 em 2013), o que torna cada vez mais necessário que medidas de prevenção sejam realizadas de maneira adequada. O perfil epidemiológico assemelha-se a achados já descritos na literatura.

#### 465. CORRELAÇÃO ENTRE MORTALIDADE E PRESENÇA DO GENE *blaKPC* EM PACIENTES COM ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS

Paola Hoff Alves, Fabiano Ramos, Marilaine Peres Silva, Michéle da Silva Borges, Geórgia Lopes da Silva, Miriane Silveira Moretti, Silvia Pedroso Soares, Leticia Gomes Lobo

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Introdução:** Enterobactérias são responsáveis por um número significativo de infecções e mortes a cada ano nos Estados Unidos e em todo mundo, sendo cada vez mais emergente a resistência aos antibióticos nesta família de bactérias. Uma das razões para este aumento foi a disseminação da *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), uma serino-carbapenemase classe A, isolada pela primeira vez em 1996. O gene *blaKPC* codifica KPC está localizado no interior do transposon Tn3 em plasmídeos transferíveis, estando a presença do gene associada a uma maior mortalidade. **Objetivos:** Analisar a mortalidade bruta em 14 e 30 dias dos pacientes com isolados de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, estratificada por presença ou ausência do gene *blaKPC*. **Materiais e métodos:** O estudo foi realizado em um hospital universitário da cidade de Porto Alegre – RS, que realiza atendimentos públicos e privados, no período de janeiro de 2012 a maio de 2013. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo. Os dados incluem apenas isolados de amostras clínicas, sendo excluídas amostras de pesquisa de vigilância. **Resultados:** Foram avaliados no período 55 pacientes, com média de idade de 57 anos, e uma mediana de 22 dias entre a internação e o isolado clínico. A presença do gene *blaKPC* foi detectada em 63,5% (n:40) do total de amostras. O sítio mais frequente foi urinário (52,4% n:33) sendo 54,5% destas amostras positivas para *blaKPC* (mortalidade em 14 dias 27,7%). Hemoculturas representaram 15,9% (n:10) das amostras, sendo 70% destas positivas para *blaKPC* (mortalidade em 14 dias 43%). Quanto ao tratamento, verificamos que 27,5% dos pacientes com presença do gene foram tratados em monoterapia (mortalidade em 14 dias 36,4%) e também 27,5% tratados em terapia combinada (mortalidade em 14 dias 54,5%). No geral, a mortalidade bruta em 14 dias foi de 47,5% para os pacientes com detecção do gene *blaKPC* versus 15% naqueles ao qual o gene não foi identificado. **Conclusão:** Observa-se uma maior mortalidade nos pacientes com identificação molecular do gene *blaKPC*. É importante ressaltar que a presença de outros genes de resistência como *blaVIM*, *blaIMP*, *blaOXA48* e *blaNDM* também foi pesquisada, não tendo sido identificados nas demais amostras.

#### 466. CONTRIBUIÇÃO DO LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ - LACEN/CE NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE E DA RESISTÊNCIA ÀS DROGAS ANTITUBERCULOSE NO ANO DE 2012

Lais Farias Masullo<sup>a</sup>, Maria Iracema Aguiar Patrício<sup>b</sup>, Regina Lúcia Gomes Murta<sup>b</sup>, Sheila Ferreira Vale<sup>b</sup>, Creusa Lima Campelo<sup>b</sup>, Cleane Machado de Lima<sup>b</sup>, Antônia Cely Vitor Barbosa<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN), Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** O *Mycobacterium tuberculosis*, devido a sua alta capacidade mutagênica, pode se adaptar a condições adversas e persistir como o patógeno causador da doença infecciosa com maior índice mundial de mortalidade. Segundo a OMS, de 2001 a 2010 houve um aumento de 82% nos casos de Tuberculose (TB) Multirresistente no Brasil. A importância desse estudo se dá pelo aumento expressivo de resistência aos fármacos anti-TB, a emergência das formas multirresistentes e o recente surgimento da forma denominada TB extensivamente resistente, que juntos constituem um impasse para o controle dos casos de TB, bem como para o sucesso da terapêutica em todo o mundo. O objetivo do estudo foi avaliar a demanda no LACEN-CE quanto ao número de casos diagnosticados e ao perfil de resistência de cepas do *Mycobacterium tuberculosis* durante o ano de 2012.

**Métodos:** Estudo transversal retrospectivo da análise de culturas do *M. tuberculosis* positivas e do perfil de resistência desses microrganismos a partir dos testes de sensibilidade a drogas anti-TB no ano de 2012. Os meios utilizados para cultura foram Löwenstein-Jensen e o sistema Bactec MGIT 960. Para o Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA), utilizou-se o método das proporções em meio sólido e em meio líquido, com as seguintes drogas: rifampicina, isoniazida, etambutol e estreptomicina. Todas as amostras multirresistentes foram enviadas ao centro de referência Hélio Fraga para o TSA em drogas de segunda linha. O perfil de resistência foi classificado com base nos critérios da OMS em: monorresistência, polirresistência, multirresistência (MDR) e resistência extensiva (XDR).

**Resultados:** Foram identificados 983 casos com cultura positiva para o *M. tuberculosis*, sendo 584 semeados no LACEN e 399 provenientes de unidade básicas de saúde e hospitais. Dessas, 79 são de sítios extrapulmonares (8,03%) e 904 são de sítios pulmonares (91,97%). Foi realizado o TSA em todas as amostras positivas (983), sendo 151 diagnosticadas com algum perfil de resistência (15,36%) e 832 sensíveis (84,64%). Quanto à resistência, 81 casos foram resistentes à monodroga (53,6%), com destaque para o tuberculostático isoniazida, que representou 90% dos casos de monorresistência; 58 casos foram MDR (38,4%); 12 casos polirresistentes (8%) e 02 casos XDR (1,32%).

**Discussão:** O número de casos identificados, assim como o índice de resistência das cepas, foi bastante significativo, com destaque para a porcentagem de cepas MDR (38,4%), bem como à resistência ao tuberculostático Isoniazida que isoladamente representou 48,34% da resistência do total de cepas, e 90% da resistência a monodroga. Deve-se manter alerta quanto ao surgimento de dois casos de TB XDR.

**Conclusão:** De acordo com o exposto, observa-se uma evolução no perfil de resistência do microrganismo. Medidas preventivas devem ser empregadas, tais como: diagnóstico precoce, acompanhamento adequado dos casos diagnosticados e incentivo à pesquisa de novas drogas eficazes contra TB.

#### 467. IMPACTO NA MORTALIDADE COM O USO DE COORTE COMBINADA ENTRE BACILOS GRAM-NEGATIVOS NÃO FERMENTADORES E ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS

Cláudia Maio Carrilho, Jamile Sardi Perozin, Marsilene Pelisson, Joseani Pascual Garcia, Nathalia Kuhnlein Guimaraes, Loren Gasparotto Castilho, Jose Carlos Dalmas

Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

**Introdução:** Patógenos pan-resistentes têm sido destaque no controle das infecções associadas aos cuidados de saúde nos últimos anos. Limitações terapêuticas impostas pela resistência aos carbapenêmicos são problemas semelhantes tanto entre bacilos Gram-negativos não fermentadores (BGN NF) quanto nas Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC), ambos altamente prevalentes nas infecções hospitalares, em especial nas unidades de terapia intensiva. A endemicidade destes patógenos,

associada à falta de leitos e recursos hospitalares, levou os profissionais a instituírem mudanças nas precauções de contato de rotina em nosso serviço. Até julho de 2012, pacientes colonizados ou infectados com Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos eram separados dos demais patógenos multirresistentes, no caso, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos. Após julho de 2012, pacientes colonizados ou infectados com bacilos Gram-negativos não fermentadores e pacientes colonizados ou infectados com enterobactérias, ambos resistentes aos carbapenêmicos foram alocados em uma unidade mista, constituindo uma coorte de isolados resistentes aos carbapenêmicos. **Objetivo:** Avaliar a incidência e mortalidade no período de coorte separada de ERC e BGN NF e no período de coorte mista com os mesmos patógenos. **Material e método:** Estudo transversal de todos os pacientes adultos que apresentavam culturas positivas com BGN NF e Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos em 2 períodos: de janeiro a junho de 2012 (1), onde a coorte era separada entre os 2 patógenos e de agosto de 2012 a janeiro de 2013 (2), quando a coorte passou a ser mista, com BGN NF e ERC. Os pacientes foram divididos em 3 grupos denominados: (a) ERC; (b) BG NF CR e (c) CO-COL, isto é colonização ou infecção simultânea por ERC e BGN NF CR. Os pacientes cocolonizados/infectados foram determinados se uma cultura de algum espécime clínico positivasse com algum outro patógeno CR, caso já fosse portador de BGN NF ou de ERC durante a internação na coorte. Os dados foram analisados pelo software IBM SPSS 20. **Resultados:** Foram encontrados 758 pacientes nos 2 períodos, 383 no primeiro, com densidade de incidência (DI) de 8,91 casos por 1.000 pacientes-dia e 375 no segundo período, com DI de 8,92. A média de idade foi 57,3 anos, predomínio do sexo masculino (60,7%). Não houve diferença entre a frequência de infecção e colonização em cada grupo ( $p = 0,117$ ). A mortalidade em cada período foi 44,4% (1) e 47,7% (2), respectivamente ( $p = 0,355$ ). **Conclusão:** Conforme outros estudos já demonstraram, não houve diferença na mortalidade quando pacientes colonizados ou infectados por BGN NF e Enterobactérias passaram a ser agrupados num único ambiente onde todos eram carbapenem resistentes. São necessários mais estudos, mas a coorte mista parece ser uma possível solução em serviços de saúde onde tais patógenos são endêmicos e há escassez de áreas de isolamento.

#### 468. EFICÁCIA DA DESCOLONIZAÇÃO NA VIGILÂNCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINA RESISTENTE (MRSA) EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Michéle da Silva Borges, Fabiano Ramos, Geórgia Lopes da Silva, Leticia Gomes Lobo, Marilaine Peres Silva, Miriane Silveira Moretti, Paola Hoff Alves, Sílvia Pedrosa Soares

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Introdução:** O *Staphylococcus aureus* é um dos principais patógenos envolvidos nas infecções hospitalares (IH) sendo que, inicialmente, encontra-se como colonizante, para, após, causar invasão tecidual. Conhecer os portadores nasais de *S. aureus* meticilina resistente (MRSA) pode apresentar grande importância na redução das IH além de vários estudos demonstrarem a sua erradicação através de medidas de descolonização. **Objetivos:** Determinar a eficácia do tratamento de descolonização com o uso de pomada de mupirocina nasal tópica e banho com clorexidina para portadores de MRSA. **Metodologia:** O estudo foi realizado em um hospital de ensino de Porto Alegre com 657 leitos no período de janeiro de 2012 a maio de 2013. Foram incluídos no estudo pacientes com MRSA isolados em material clínico e/ou em "swab" nasal (SN). Os pacientes com resultado positivo para MRSA foram submetidos à descolonização por 7 (sete) dias. Foram realizados swab nasal de controle (SNC) após o término da descolonização e considerados erradicados os pacientes com SNC negativo. **Resultados:** No intervalo de 16 meses, identificamos 137 pacientes com material clínico e/ou SN com MRSA; destes 73 (53,3%) concluíram o protocolo institucional de descolonização e destes apenas 4 (5,5%) pacientes apresentaram colonização persistente após a descolonização, outros 15 (20,5%) apresentaram infecção por MRSA mesmo com pesquisa de SNC negativa; ocorreram 26 (35,6%) óbitos do total de pacientes descolonizados. **Conclusão:** Observamos que a metade dos pacientes não concluiu o protocolo de descolonização, sendo assim,

temos um elevado número de pacientes que não foram avaliados quanto à sua eficácia. Dos que concluíram todas as etapas instituídas, observa-se que a ocorrência de infecção por MRSA persistiu elevada, a despeito das medidas e aparente efetiva descolonização.

#### 469. CULTURA DE VIGILÂNCIA PARA ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS (ERC): FAZER OU NÃO FAZER?

Paola Hoff Alves, Fabiano Ramos, Marilaine Peres Silva, Michéle da Silva Borges, Geórgia Lopes da Silva, Miriane Silveira Moretti, Silvia Pedroso Soares, Leticia Gomes Lobo

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Introdução:** A coleta de culturas de vigilância (CV) tem sido defendida como forma de controlar a disseminação de patógenos multirresistentes. A detecção precoce dos pacientes colonizados por microrganismos multirresistentes (MMR) pode permitir o estabelecimento efetivo de medidas para controle da transmissão cruzada. Porém, muito se é discutido sobre seu real custo-benefício. O presente trabalho objetivou conhecer a incidência de ERC na admissão hospitalar do paciente, a fim de verificar quais impactos a medida traz atualmente para a instituição. **Objetivos:** Verificar a incidência de ERC em *swabs* de vigilância no momento da admissão do paciente na instituição. **Metodologia:** Estudo retrospectivo, descritivo, realizado em um hospital universitário de 660 leitos na cidade de Porto Alegre/RS de outubro de 2012 a junho de 2013. Foi investigada a presença de ERC através de pesquisa por *swab* retal no ato da admissão. A pesquisa de vigilância foi aplicada a todos os pacientes admitidos no hospital com história de internação prévia em qualquer instituição de saúde nos últimos 90 dias tendo permanecido internado por um período mínimo de 24 horas. **Resultados:** No total foram coletados *swab's* de 1.141 pacientes, identificando-se 19 amostras positivas para ERC, o que representou uma incidência média de 1,7%. Nos meses de outubro novembro e dezembro foram coletados 249 *swab's*, que na sua totalidade foram negativos. Nos meses seguintes, o percentual de positividade foi respectivamente 1,4%, 2,2%, 2,2%, 3,0%, 0,9% e 2,7%. O percentual de pacientes que isolaram posteriormente ERC em amostra clínica foi de 5% (n:1). **Conclusão:** Verificamos um aumento na incidência de ERC a partir do mês de janeiro, que pode estar relacionado não somente com a disseminação municipal destas bactérias mas, também, com a intensificação das coletas através de treinamentos e alertas no sistema informatizado. Observou-se um baixo percentual de pacientes que reisolaram ERC em amostras clínicas, trazendo à discussão o real benefício desta medida, no entanto, muito ainda deve ser discutido quando se leva em consideração a potencial fonte de transmissão cruzada que pode representar o paciente colonizado. Neste contexto, a implementação de rotinas de pesquisa de vigilância deve ser avaliada conforme o perfil epidemiológico de cada instituição.

#### 470. PESQUISA DE KPC EM ISOLADOS SUSPEITOS ENVIADOS AO LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA-CE

Ângela Maria Veras Stolp, Patrícia Maria Tena de Castro de Paula, Maria Iracema Aguiar Patrício, Maria Nubia Cavalcante Salviano, Maria do Carmo Alves Maciel, Lúcia de Fátima Portela Barbosa, Maria Rozzell Ferreira Ângelo

Laboratório Central de Saúde Pública, Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** A produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é um mecanismo de resistência emergente e um sério problema de saúde pública, sendo de extrema importância o desenvolvimento de métodos práticos e confiáveis para a detecção destas enzimas. O teste de Hodge modificado (MHT) é um teste fenotípico fácil de realizar no laboratório de microbiologia. Entretanto, resultados divergentes têm sido relatados. O objetivo do trabalho foi confirmar a presença de KPC em cepas suspeitas enviadas ao LACEN-Ce por hospitais e laboratórios públicos e privados e avaliar a eficiência do MHT em relação à reação em cadeia da polimerase (PCR), considerada padrão ouro. **Metodologia:** Foram analisadas, por meio do MHT, 196 amostras resistentes aos carbapenens suspeitas de produzirem KPC.

Distorção acima de 2 mm em volta da zona de inibição do disco do ertapenem e do meropenem foi considerado teste positivo e ausência de distorção, teste negativo. Resultados positivos e negativos foram submetidos à PCR para confirmação da presença do gene blaKPC. A pesquisa foi realizada no LACEN-Ce, no período de janeiro a dezembro de 2012. **Resultados e discussão:** Das 196 amostras suspeitas testadas, 104 (53,1%) foram positivas na PCR e 114 (58,16%) no teste de Hodge, com 10 (5,1%) falso-positivos (especificidade de 90,2%). Nenhum falso negativo foi encontrado (valor preditivo negativo de 100%). Todas as amostras produtoras de KPC foram resistentes ao ertapenem, tendo sido este o melhor indicador da produção de KPC, corroborando a indicação do CLSI (2012). Embora apresentando baixa especificidade, a resistência a este antimicrobiano pode sinalizar para a necessidade de investigação da presença de uma KPC. Para a realização do MHT, o meropenem permitiu resultados mais evidentes e uma melhor definição na interpretação do teste do que o ertapenem. Dentre as 104 cepas KPC positivas, 103 (99,04%) eram *K. pneumoniae* e 1 (0,96%) era *Enterobacter aerogenes*. Assim como relatado por outros autores, os resultados confirmam a *K. pneumoniae* como a principal produtora de KPC, embora esta enzima seja cada vez mais frequente em outras espécies, evidenciando a característica transmissível deste mecanismo de resistência. Isolados produtores de KPC costumam ser multirresistentes, limitando as opções terapêuticas e elevando as taxas de morbimortalidade. **Conclusões:** O teste de Hodge modificado mostrou ser uma ferramenta bastante efetiva na detecção de KPC, desde que sejam utilizados critérios confiáveis de execução e interpretação do seu resultado, o que aumentará sua especificidade e confiabilidade. É um teste que pode ser usado facilmente em laboratórios e hospitais que não dispõem de testes moleculares, permitindo uma rápida detecção de isolados portadores de KPC e, conseqüentemente, uma orientação adequada da terapia antimicrobiana, além da implementação precoce de medidas de controle da sua disseminação.