



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

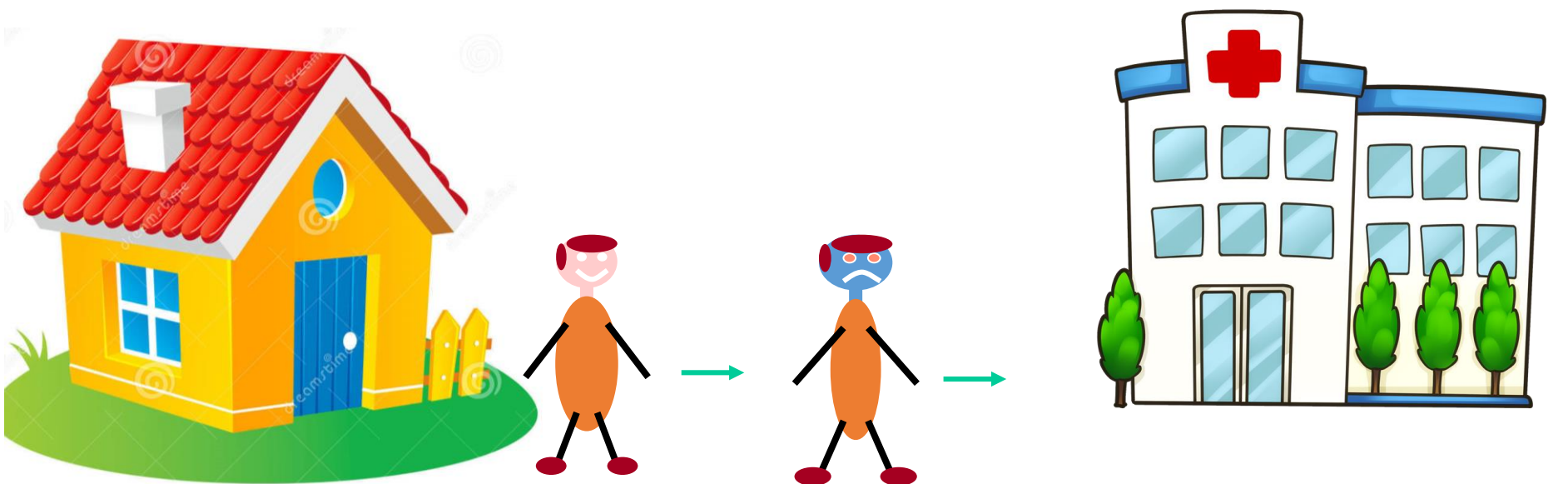
Disciplina: Grandes Endemias



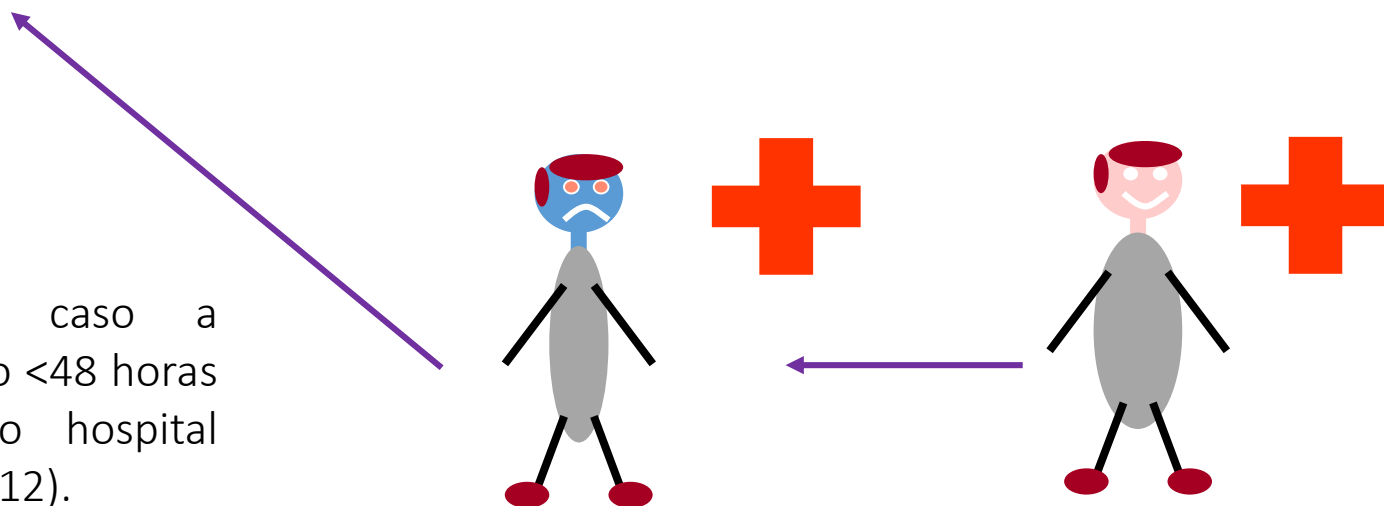
Infecções Hospitalares e Resistência aos antibióticos

Bruna Fuga
bruna.fuga@hotmail.com





Origem comunitária: caso a infecção tenha ocorrido <48 horas após a admissão no hospital (BOUCHILLON et al., 2012).



Infecção Hospitalar

- Após admissão do paciente;
- Durante internação ou após alta;
- Relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares.



<https://br.depositphotos.com/69387567/stock-illustration-the-nurse-taking-care-of.html>

IRAS

- Locais onde há prestação de cuidados e assistência à saúde.



<http://vidashomecare.com.br/>

IRAS

- Unidades de Terapia Intensiva (UTIs)
- Outras enfermarias

50%

5 a 15%

Morbidade

Mortalidade

Tempo

Custos

Bactérias

Até **20** vezes maior —> países em desenvolvimento

IRAS-BRASIL

10,8%

(2011-2013)

152 hospitais
10 estados



Journal of Hospital Infection
Volume 96, Issue 2, June 2017, Pages 139-144



Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil ☆

C. Magno Castelo Branco Fortaleza ^a✉, M.C. Padoveze ^b, C.R. Veiga Kiffer ^c, A.L. Barth ^d, Irna C. do Rosário Souza Carneiro ^e, H.I. Garcia Giamberardino ^f, J.L. Nobre Rodrigues ^g, L. Santos Filho ^h, M.J. Gonçalves de Mello ⁱ, M. Severino Pereira ^j, P. Pinto Gontijo Filho ^k, M. Rocha ^l, E.A. Servolo de Medeiros ^c, A.C. Campos Pignatari ^c

- Pneumonia (3,6%);
- Infecção de corrente sanguínea (2,9%);
- Infecção de sítio cirúrgico (1,5%);
- Infecção do trato urinário (1,4%).

Estudo multi-hospitalar (2016)



Journal of Hospital Infection

Volume 99, Issue 3, July 2018, Pages 318-324



Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil

I.A. Braga ^a, P.A. Campos ^b, P.P. Gontijo-Filho ^b, R.M. Ribas ^b

- 28 UTIs de MG.
- 51,2% .

	Organisms	
	Total ¹ N=119 (%)	Resistant N=54 (%)
Gram-positive	46 (38.7)	20 (37.0)
² <i>S. aureus</i>	18 (39.1)	9 (45.0)
² <i>S. epidermidis</i>	5 (10.9)	2 (10.0)
^{2,3} CNNI	12 (26.1)	6 (30.0)
⁴ <i>Enterococcus</i> spp.	4 (8.7)	1 (5.0)
² <i>S. hominis</i>	3 (6.5)	1 (5.0)
² <i>S. hemolyticus</i>	03 (6.5)	1 (5.0)
<i>Streptococcus</i> spp.	1 (2.2)	0 (0)
Gram-negative	63 (52.9)	34 (63.0)
⁵ <i>E. coli</i>	12 (19.0)	9 (26.5)
⁵ <i>Klebsiella</i> spp.	8 (12.6)	6 (17.7)
⁵ <i>Enterobacter</i>	2 (3.2)	1 (2.9)
⁵ <i>Serratia</i>	1 (1.6)	0 (0)
⁵ <i>C. freundii</i>	1 (1.6)	1 (2.9)
⁵ <i>P. mirabilis</i>	2 (3.2)	0 (0)
⁶ <i>P. aeruginosa</i>	17 (27.0)	9 (26.5)
⁶ <i>A. baumannii</i>	17 (27.0)	7 (20.6)
⁶ <i>S. maltophilia</i>	3 (4.8)	1 (2.9)

Variações nas taxas

IRAS são altamente prevalentes

Desafio

Cuidado: emergência de MDR

Superbactérias avançam no Brasil e levam autoridades de saúde a correr contra o tempo

Keila Guimarães
De São Paulo para a BBC Brasil

SUPER
INTERESSANTE

Edição do mês Todas as edições Saúde Astronomia

Saúde

Antibióticos atuais não darão conta de bactérias resistentes, alerta OMS

Segundo a agência, os antibióticos que estão sendo desenvolvidos hoje não são páreo para a tuberculose – que já não responde ao tratamento tradicional e mata 1,8 milhões de pessoas por ano

Por **Bruno Vaiano**
🕒 20 set 2017, 16h48

PARAÍBA TV CABO BRANCO

Paraíba confirma 20 casos de infecção pela superbactéria KPC em 2018

Casos foram registrados até o dia 31 de maio, segundo a Secretaria de Estado da Saúde.

Por Antônio Vieira, TV Cabo Branco
19/06/2018 18h30 - Atualizado há 4 meses

Descoberta superbactéria resistente a antibióticos 'de último recurso'

Genes que tornam micro-organismos fortes foram encontrados em pacientes na China

O Globo
19/11/2015 - 09:20 / 19/11/2015 - 09:26

'Superbactérias matarão uma pessoa a cada 3 segundos em 2050'

James Gallagher
Editor de saúde da BBC News

GI ESPÍRITO SANTO 

Bactéria super-resistente mata estudante na véspera de aniversário de 15 anos

Lara Furno morreu no domingo (2) após passar mal e sentir falta de ar durante a semana. Mãe disse que bactéria é resistente, mas não se trata de um surto.

Por Laila Magesk, Gazeta Online
03/04/2017 11h48 - Atualizado há 2 anos

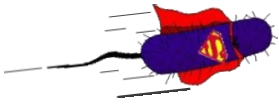
NATURE | NEWS

WHO warns against 'post-antibiotic' era

Agency recommends global system to monitor spread of resistant microbes.

Sara Reardon

30 April 2014



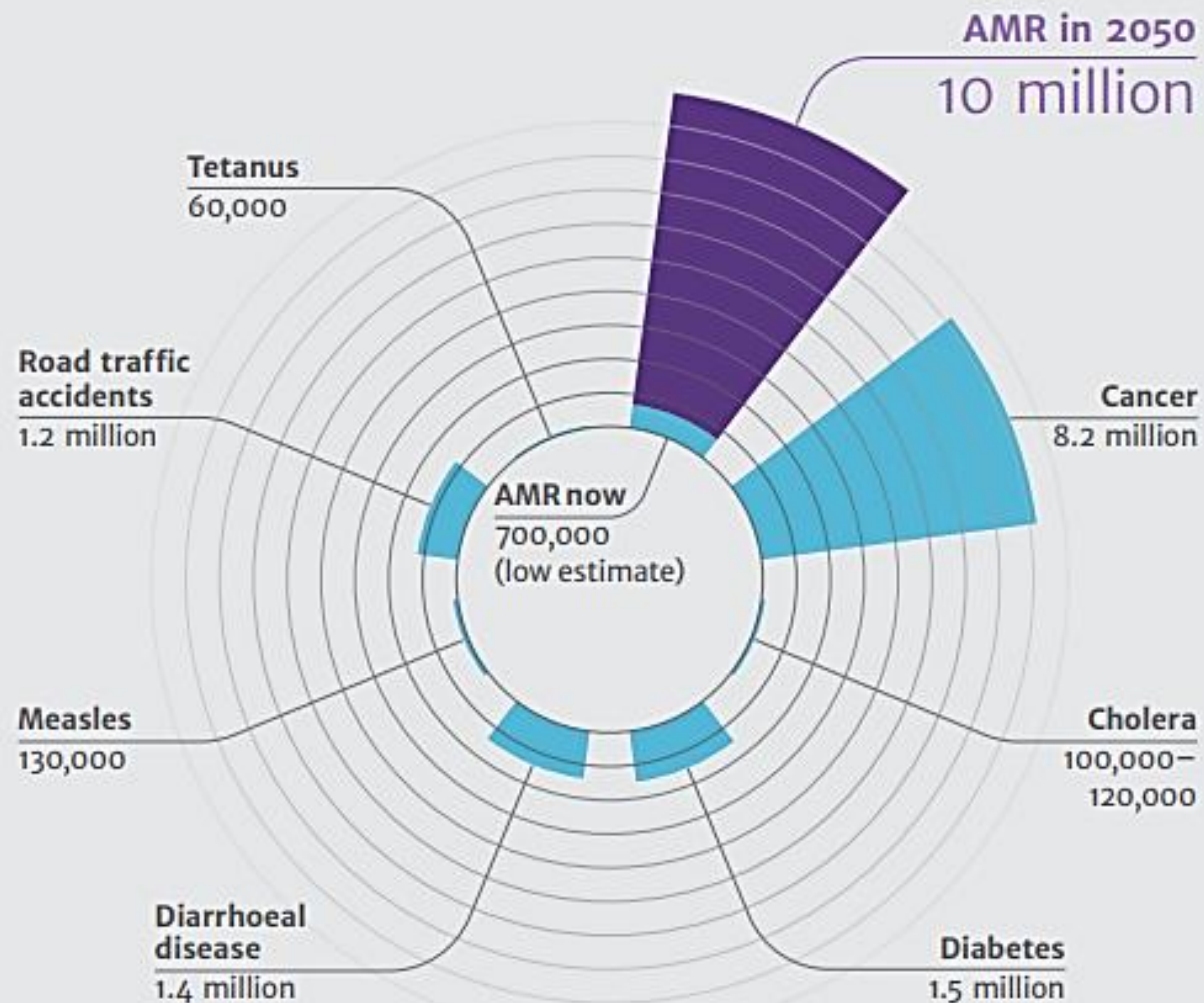
Multirresistência

Resistente a ≥ 1
agentes em ≥ 3
categorias

Emergência e disseminação de bactérias multirresistentes

- Humana-Animal-Ambiental.
- Fatores de risco.
 - Uso abusivo e indiscriminado de antibióticos.
- Brasil.

Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death



O'NEILL, 2014

Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.



World Health Organization

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

Pesquisa e desenvolvimento;
Prevenção de infecções;
Uso apropriado de antibióticos.

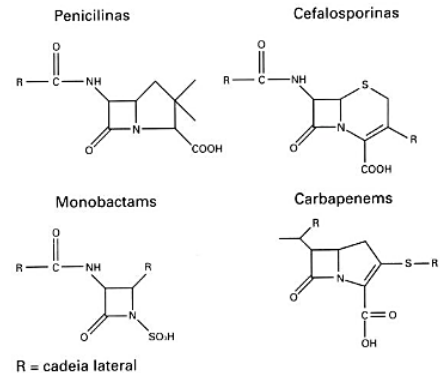
Antibióticos



Antibióticos

- Penicilinas;
- Cefalosporinas;
- Carbapenêmicos;
- Monobactâmicos.

β-lactâmicos

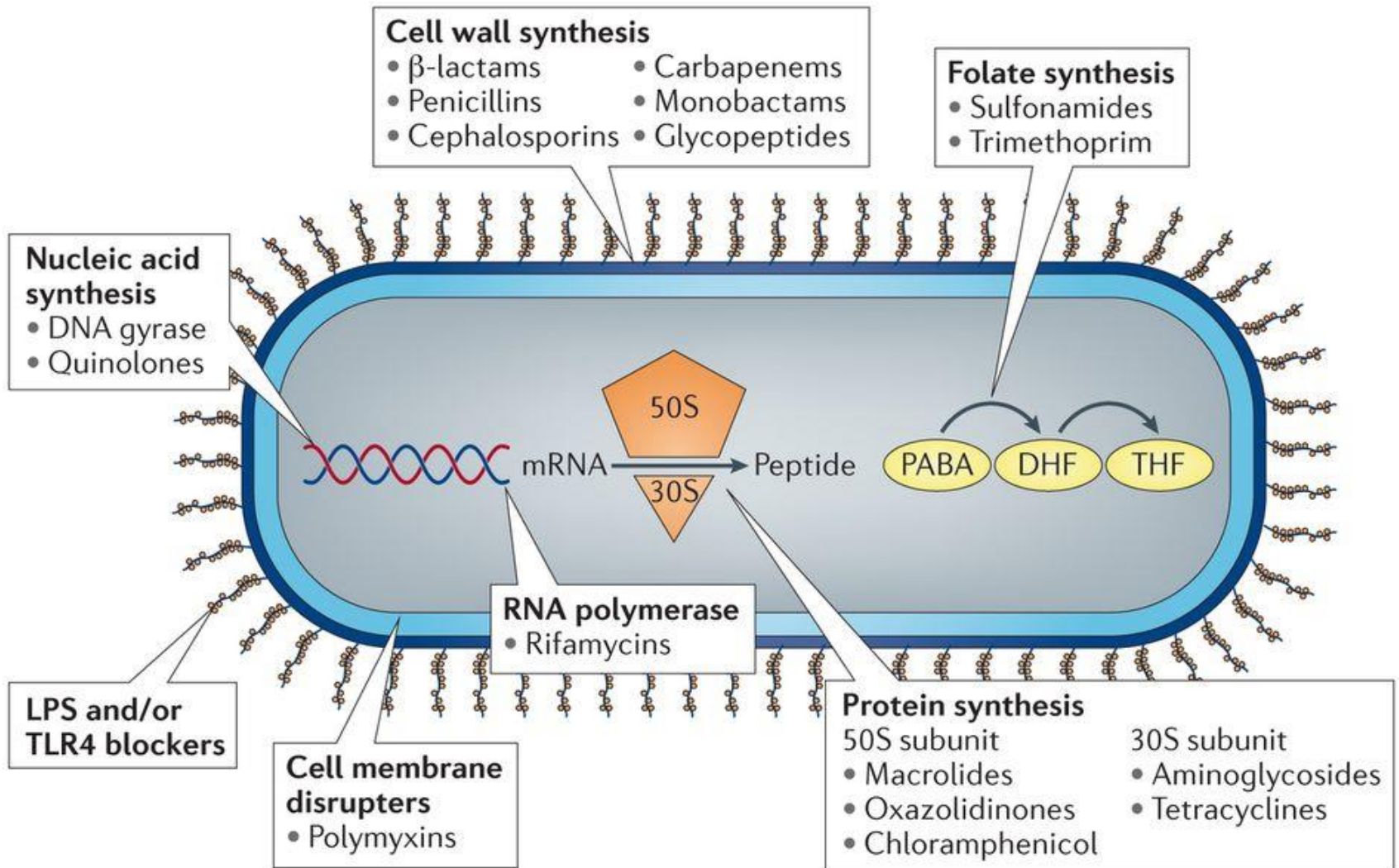


<http://www.icb.usp.br/bmm/>

- Aminoglicosídeos;
- Quinolonas;
- Glicopeptídeos;
- Polimixinas;
- Tetraciclinas;
- Lincosamidas (Clindamicina);
- Macrolídeos (Eritromicina);
- Glicilciclinas (Tigeciclina);
- Oxazolidinonas (Linenozida)...

Não β-lactâmicos

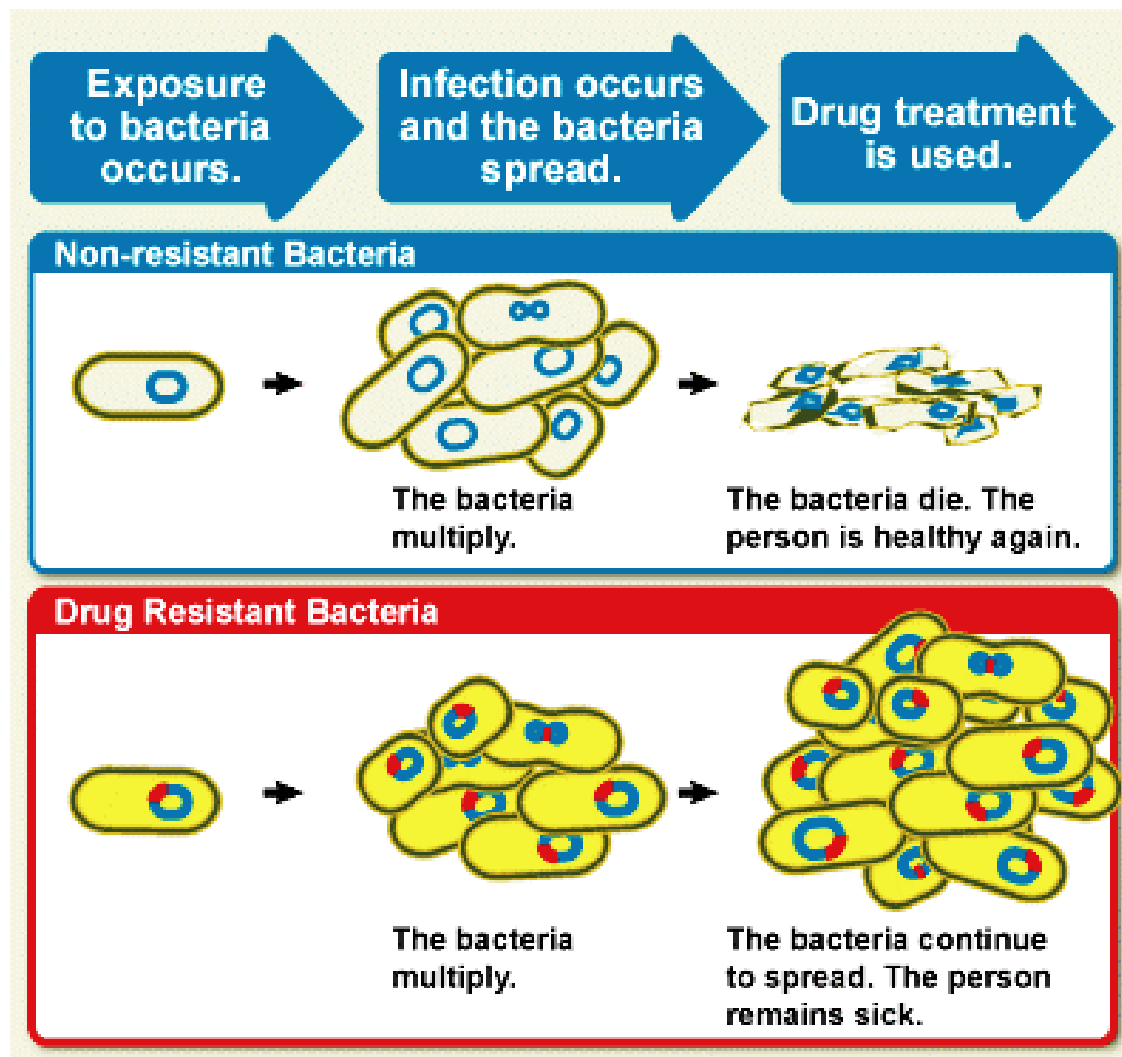
Mecanismos de ação





Resistência aos antibióticos

Resistência x Sensibilidade aos antibióticos



~~Incurzir~~

Selecionar

Natural/Intrínseca

Desprovido da estrutura de inibição;
Impermeável ao antibiótico (ATB);
Modifica o ATB para a forma inativa;
Modifica o alvo do ATB;
Desenvolver uma via bioquímica resistente;
Bombear o ATB para fora da célula.

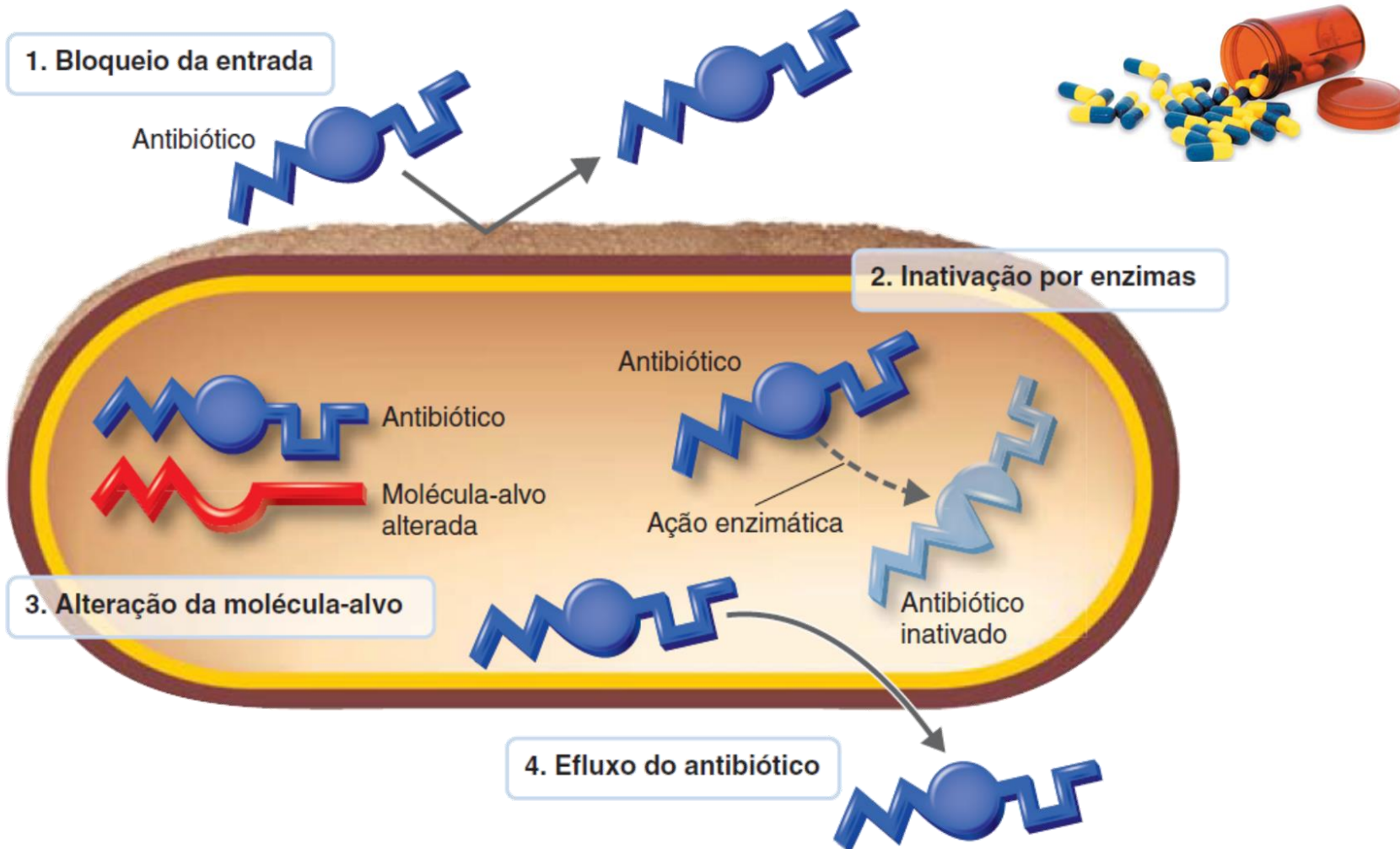
Adquirida

Mutação de genes;
Aquisição de genes exógenos.

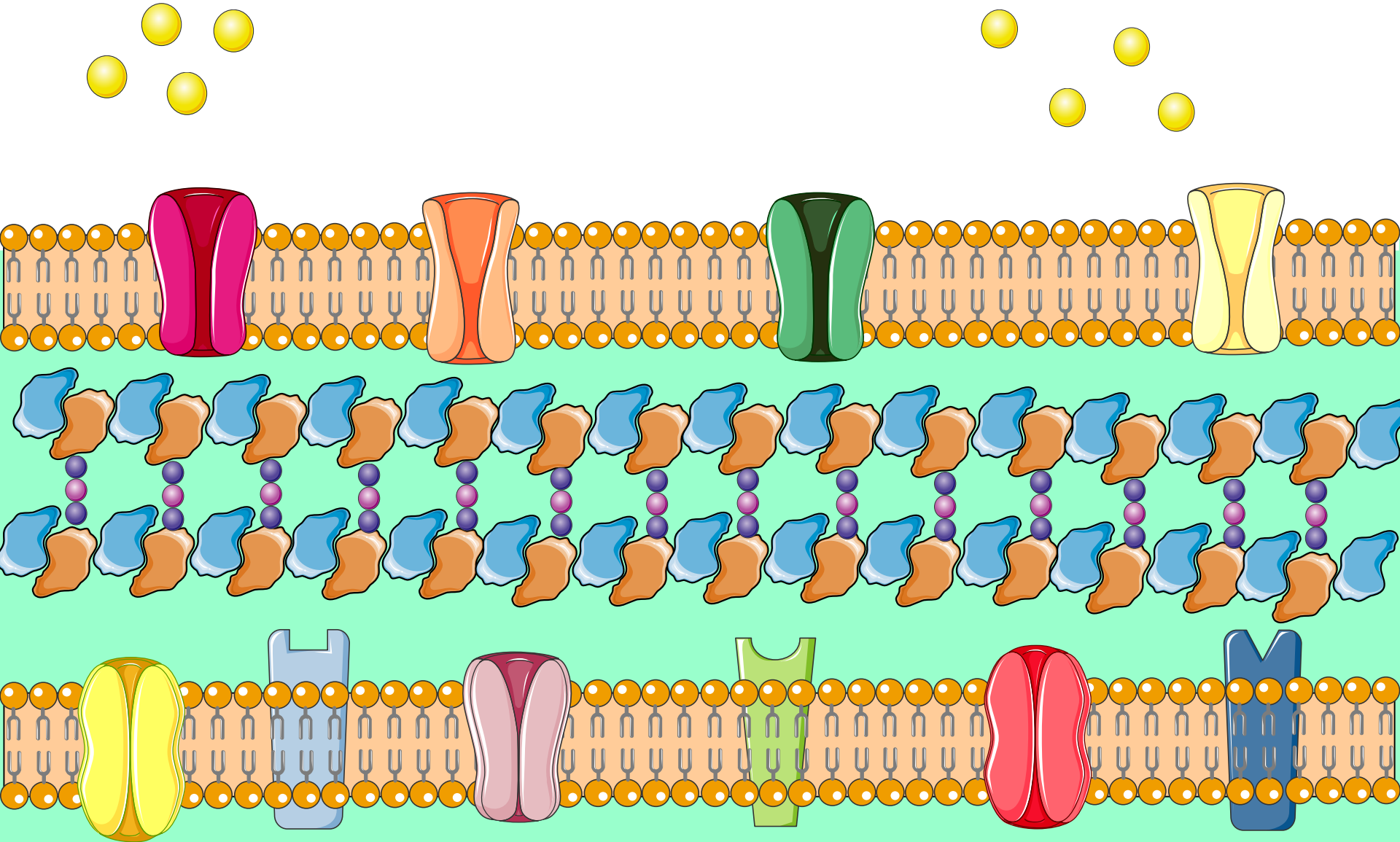
Cromossômica

Plasmidial

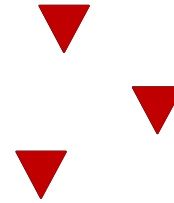
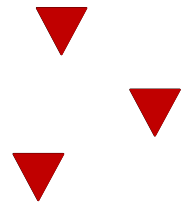
Principais mecanismos de resistência



Beta-lactâmicos, Macrolídeos, Glicopeptídeos.

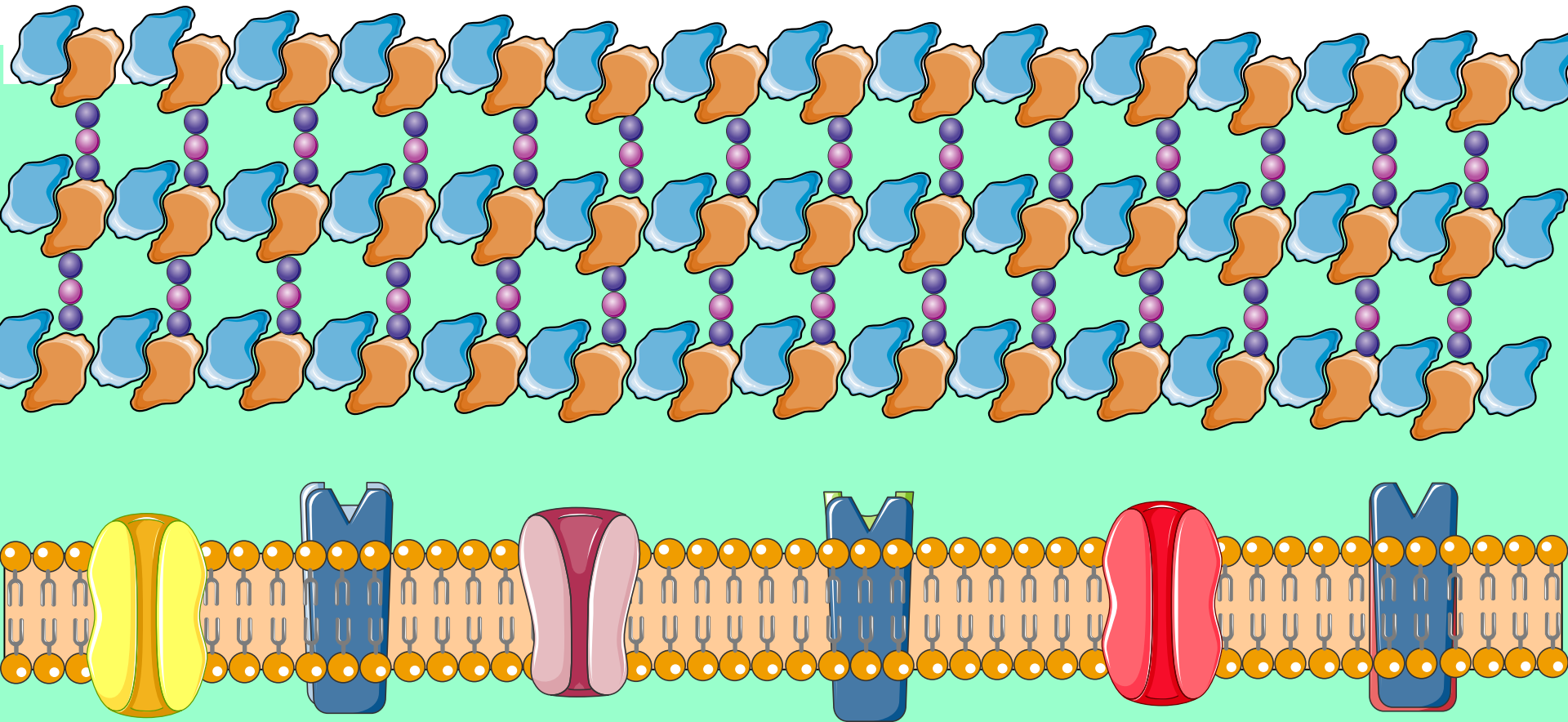


Perda da permeabilidade: Perda dos canais proteicos por onde entram os antibióticos.



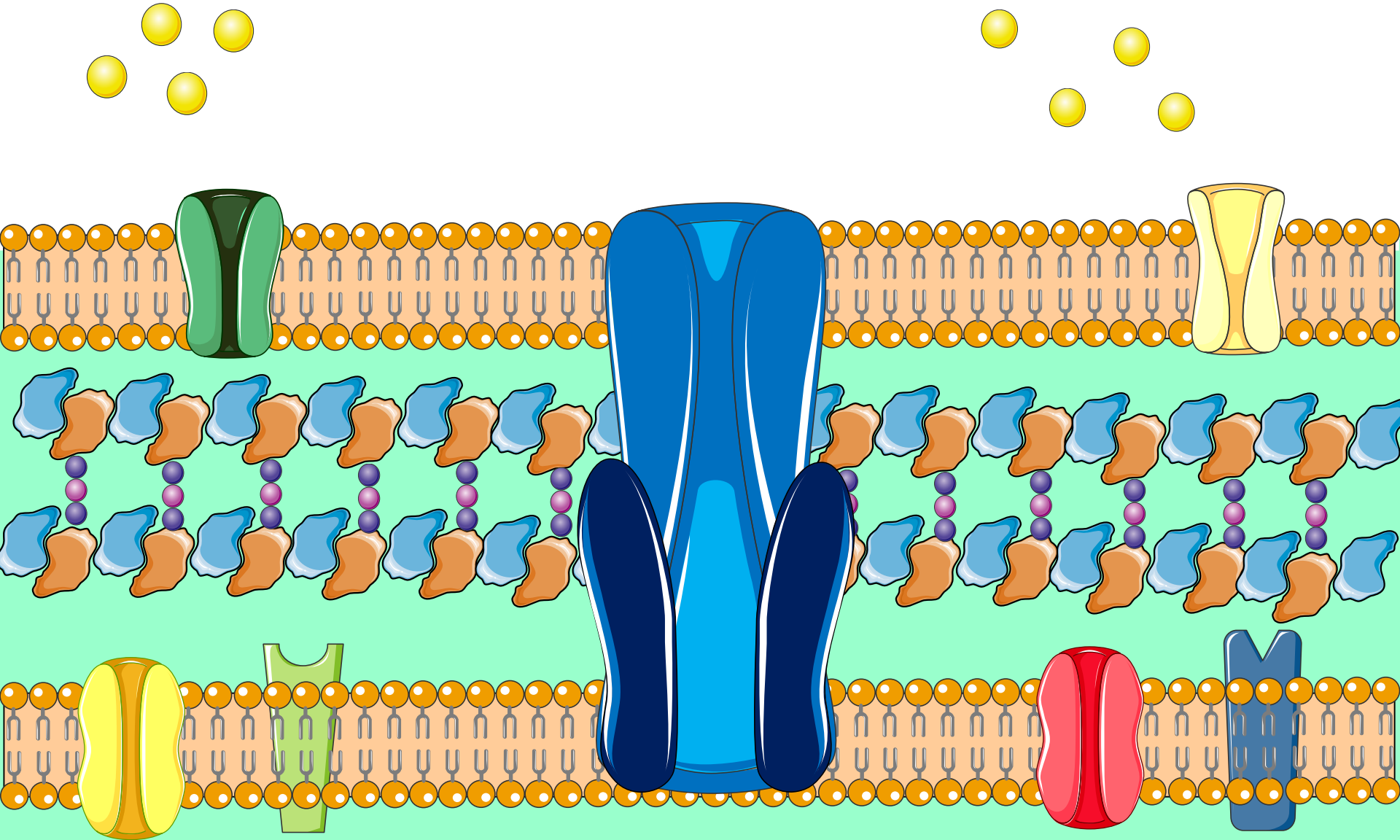
Quinolonas,
rifampicina,
vancomicina.

beta-lactâmicos,
macrolídeos e



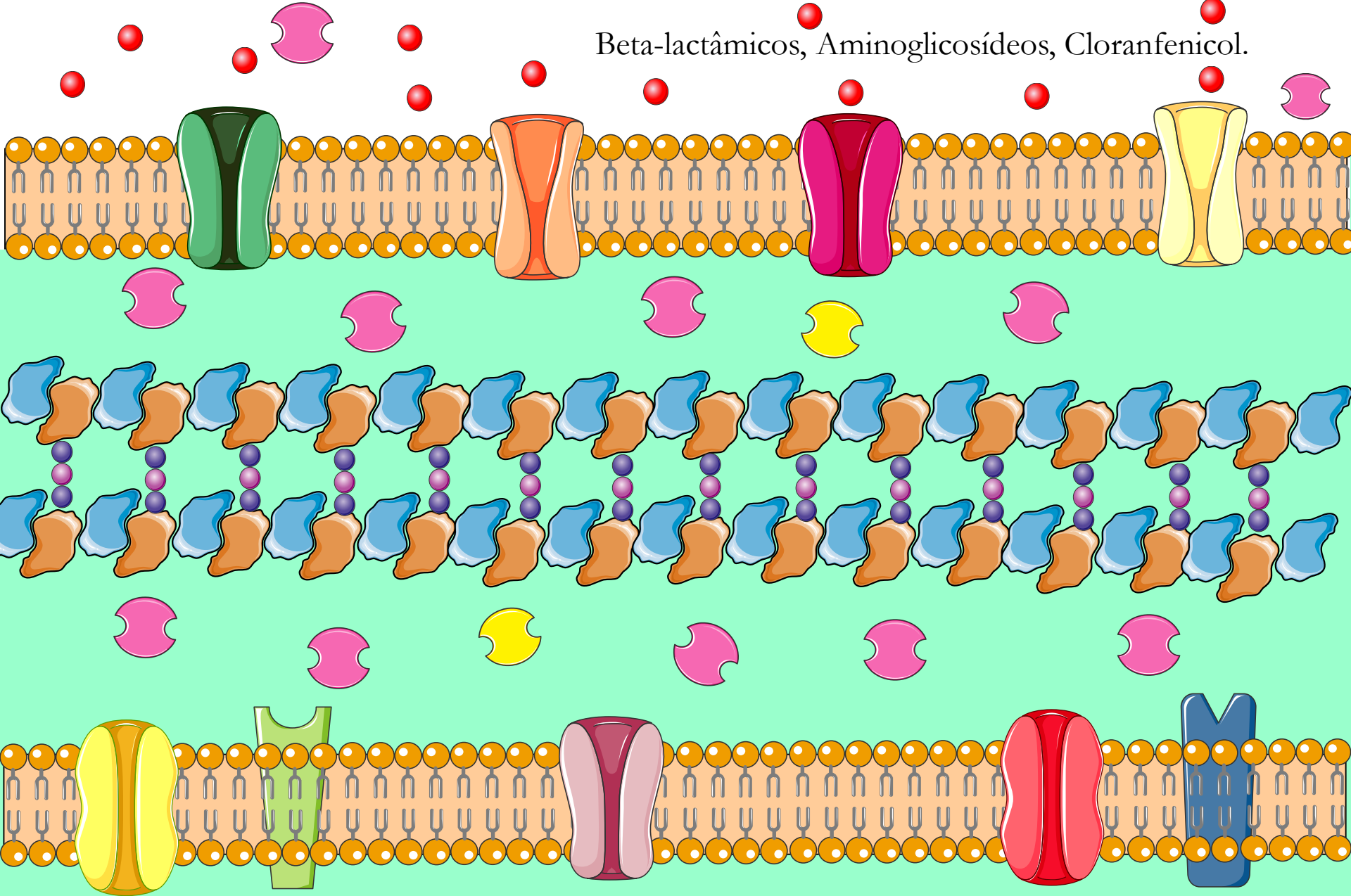
Modificação Estrutural do Sítio de Ação: O antibiótico perde a capacidade de se ligar ao alvo

Carbapenêmicos, Tetraciclínas e Quinolonas.



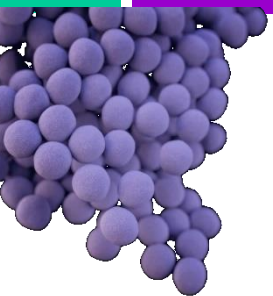
Bomba de efluxo: Expulsam ativamente o antimicrobiano das células bacterianas.

Beta-lactâmicos, Aminoglicosídeos, Cloranfenicol.

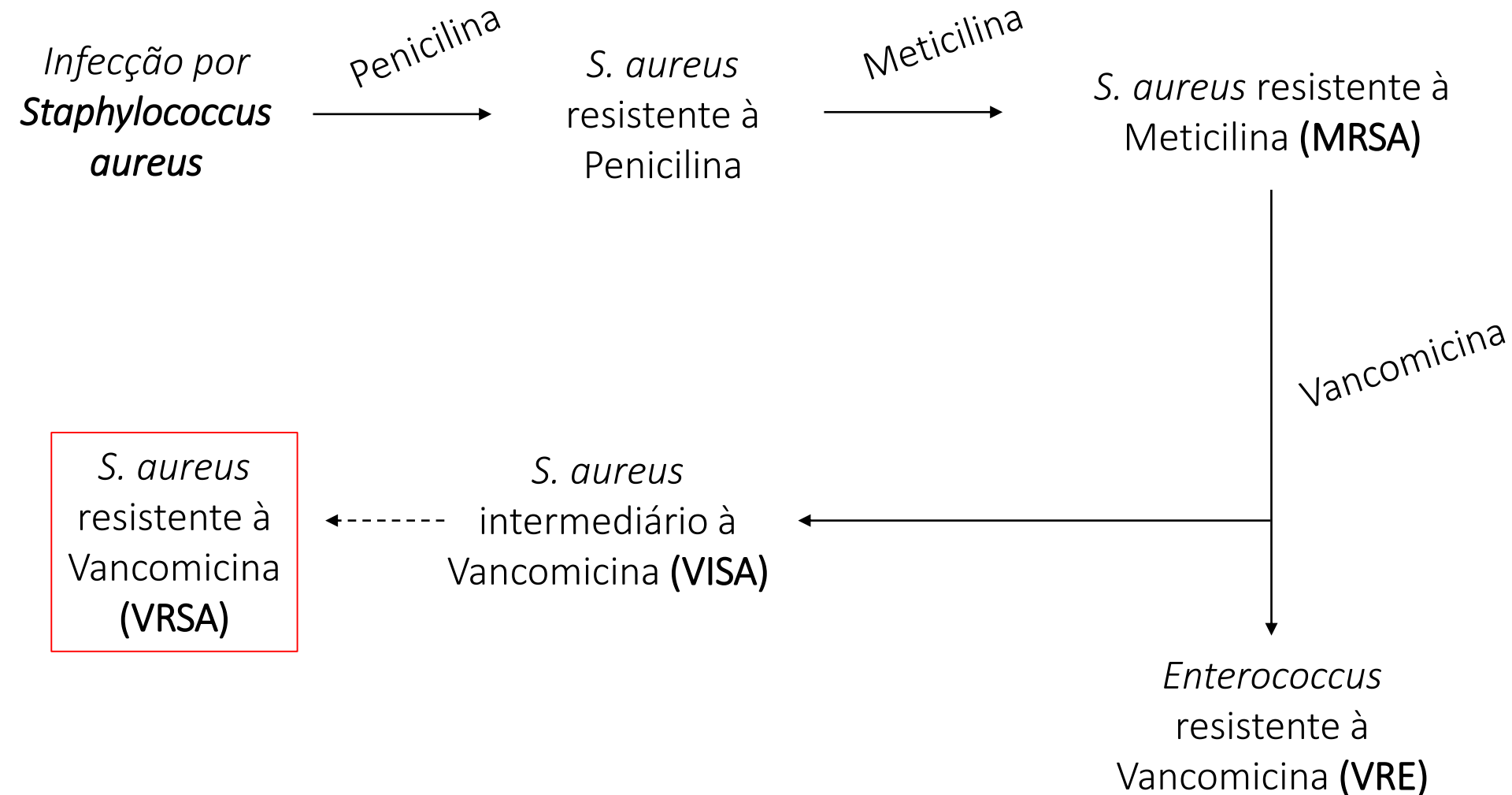


Degradação Enzimática: As enzimas destroem o antibiótico ou alteram seu sítio ativo.

Gram-positivos

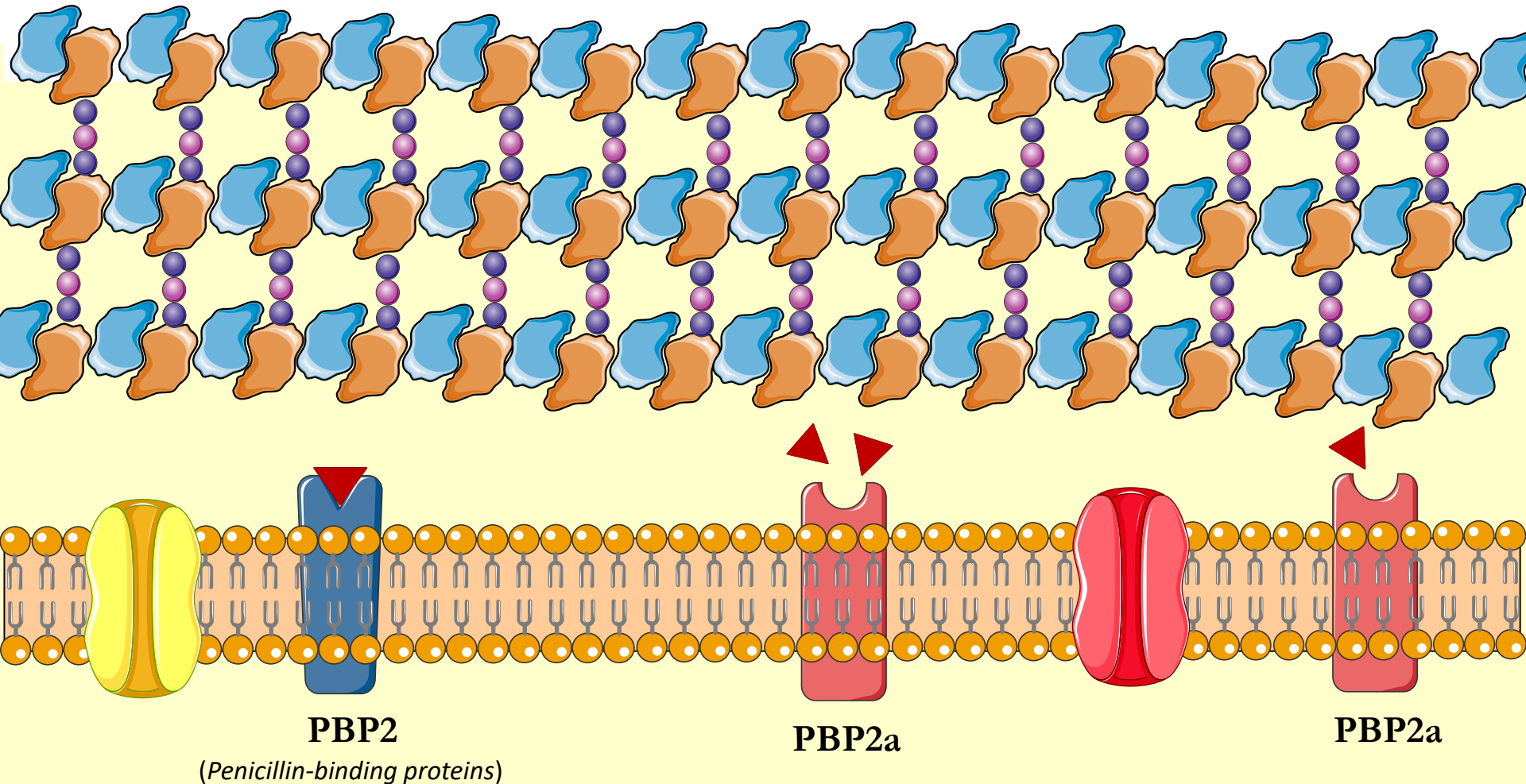


Evolução da resistência aos antibióticos em Gram-positivos



S. aureus resistente à meticilina - MRSA

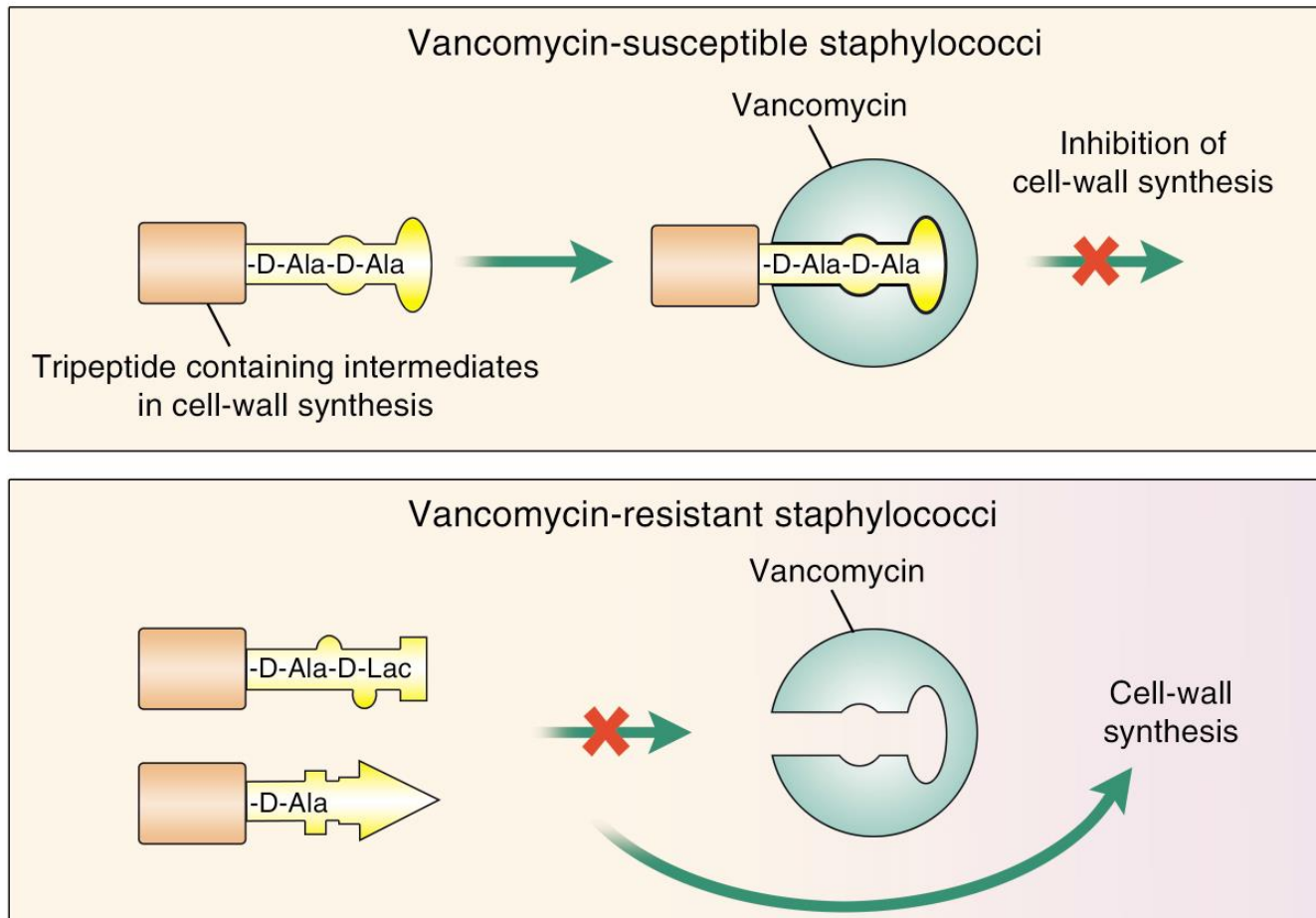
Inibição do sítio alvo



Enterococcus resistente à vancomicina - VRE



Alteração do sítio alvo



S. aureus intermediário à vancomicina – VISA

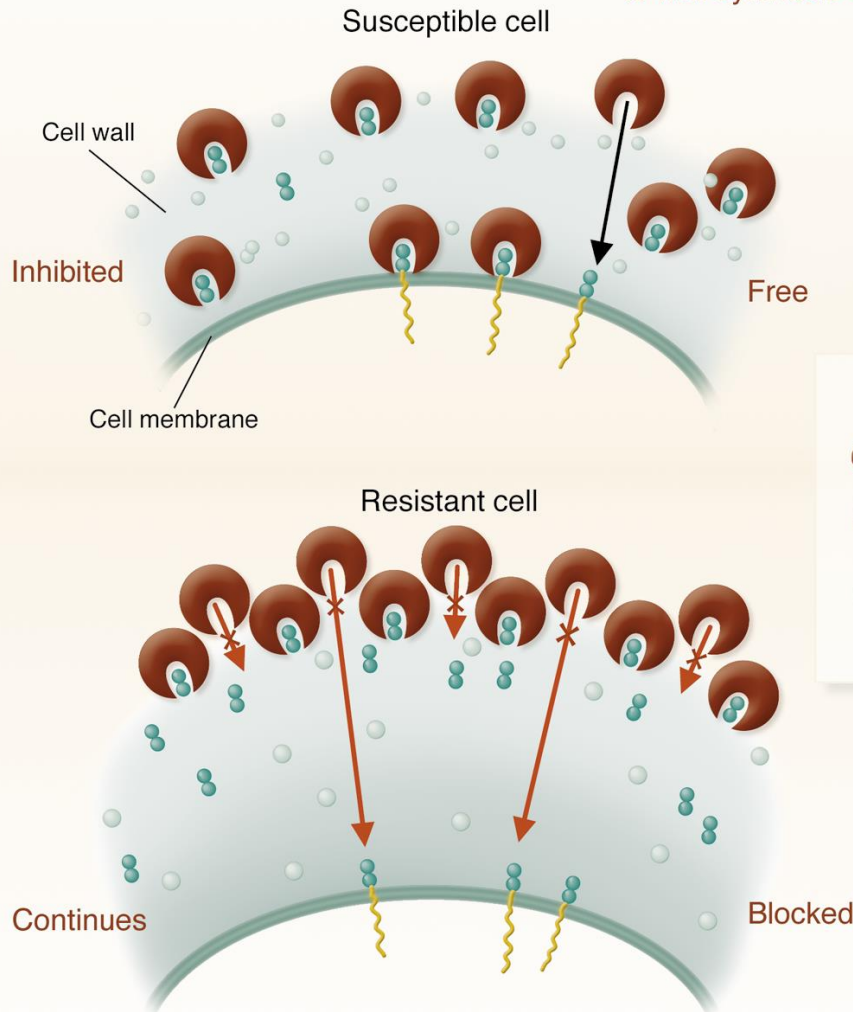
S. aureus resistentes à vancomicina - VRSA



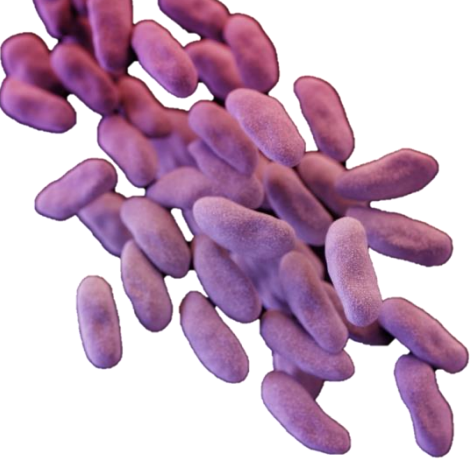
Cell wall synthesis:

Glycopeptide access
to wall synthesis sites:

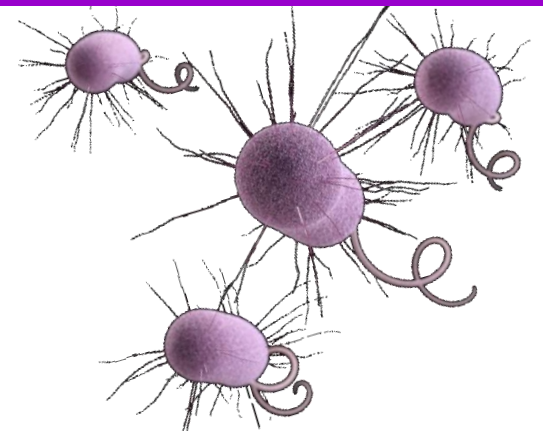
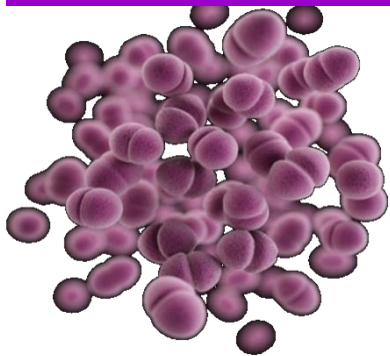
Bloqueio do sítio alvo



Aquisição do gene *vanA* de *Enterococcus* (via conjugação);
espessamento da parede celular.

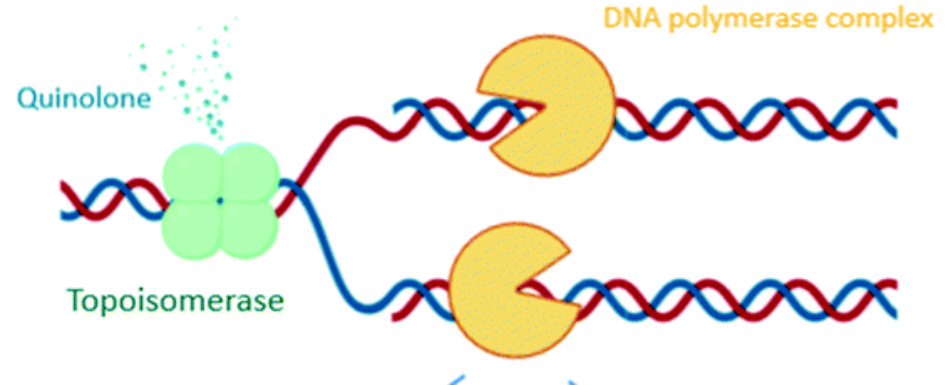


Gram-negativos

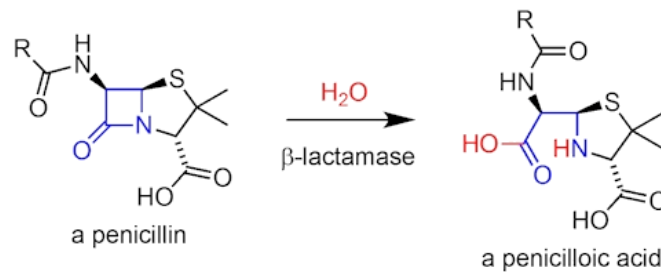


Resistência às quinolonas

- ❑ Mutações espontâneas;
- ❑ Região QRDR (*Quinolone Resistance Determinant Region*).



β -lactamases



■ Serina- β -lactamases

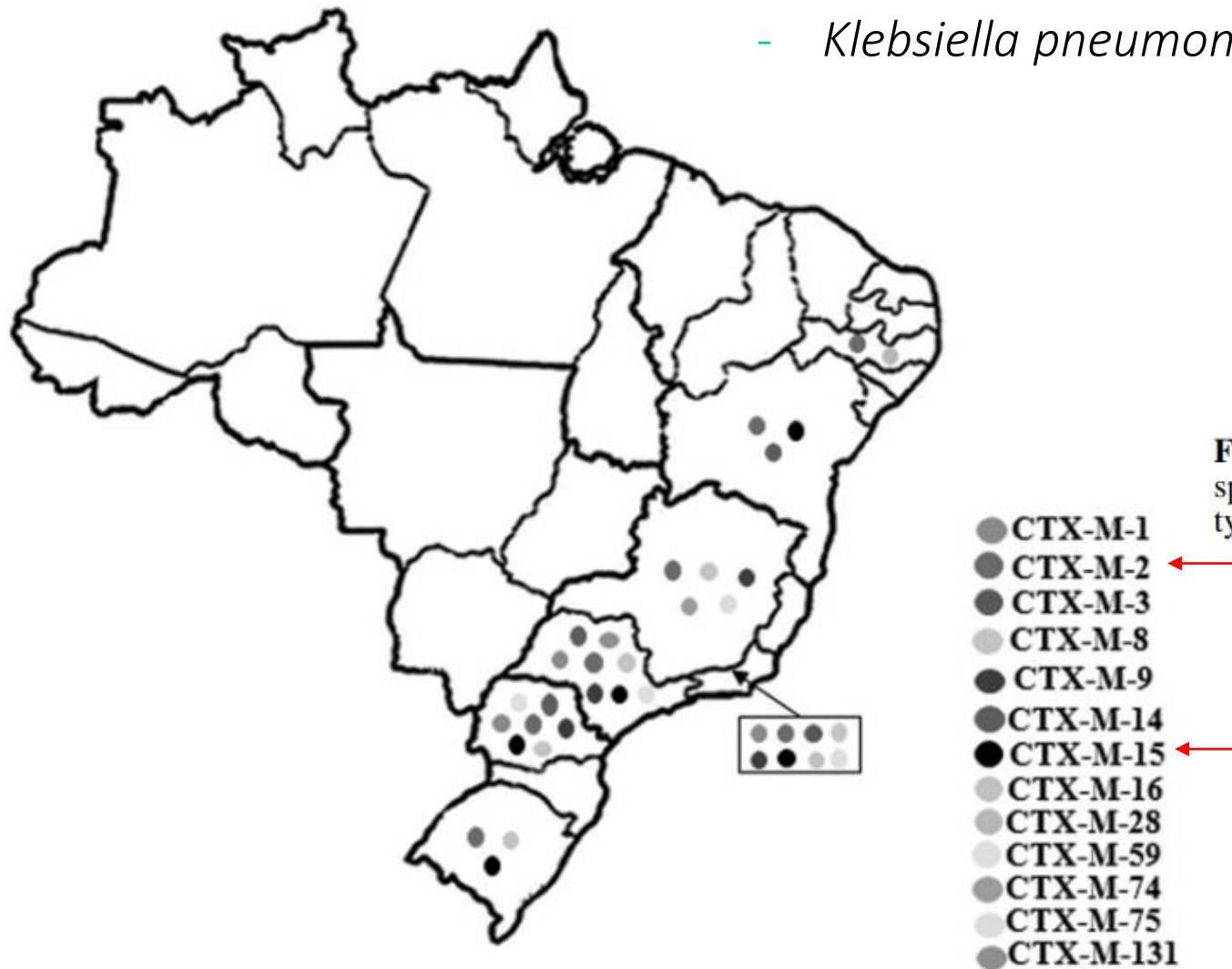
- A: Carbapenemases
- C: β -lactamases de espectro estendido (ESBL)
- D: Oxacilinas

■ Metallo- β -lactamase

- B: Metallo- β -lactamases (MBL)

β -lactamases de espectro estendido (ESBL)

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae* → ~ 50%



Carbapenemase

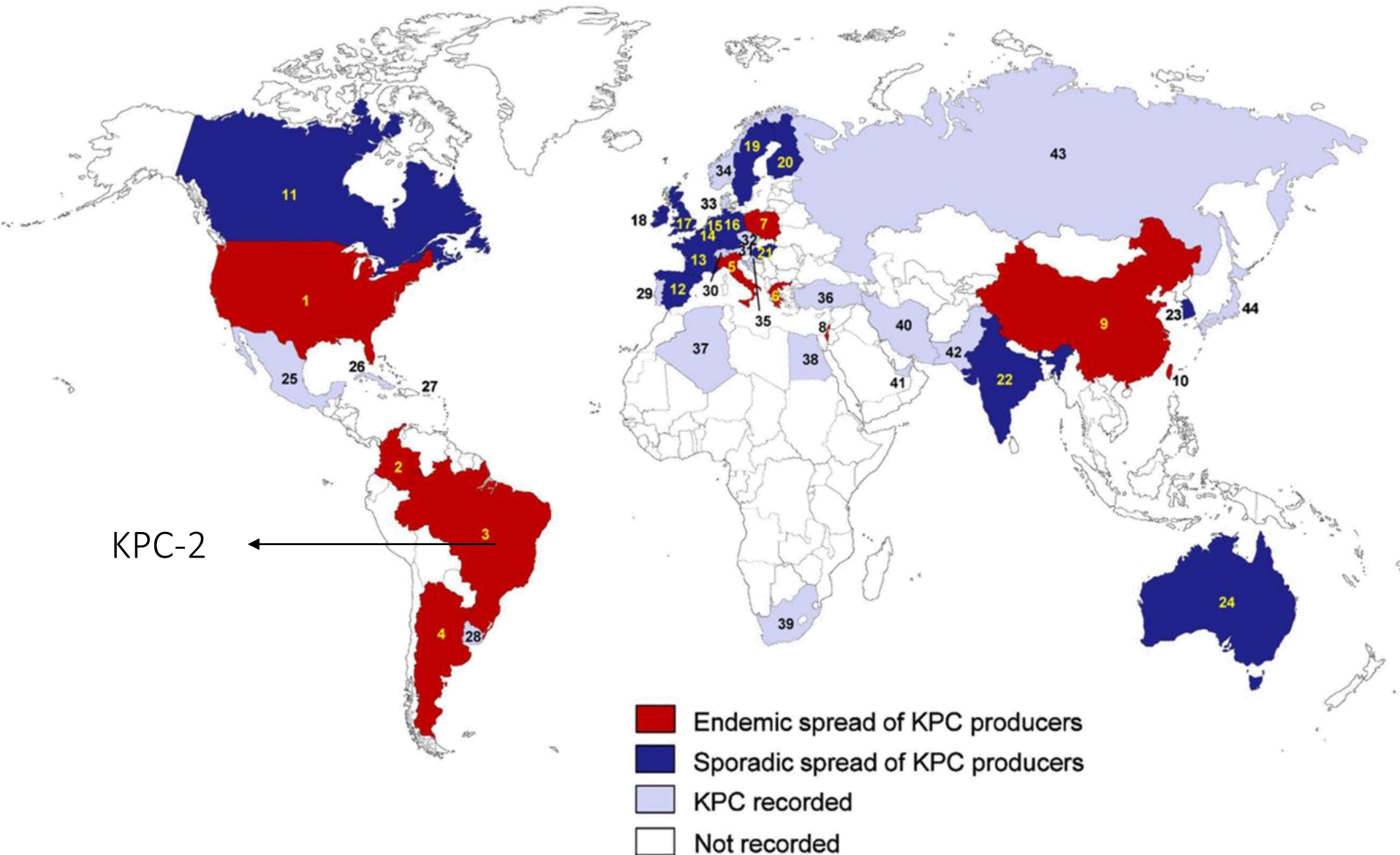
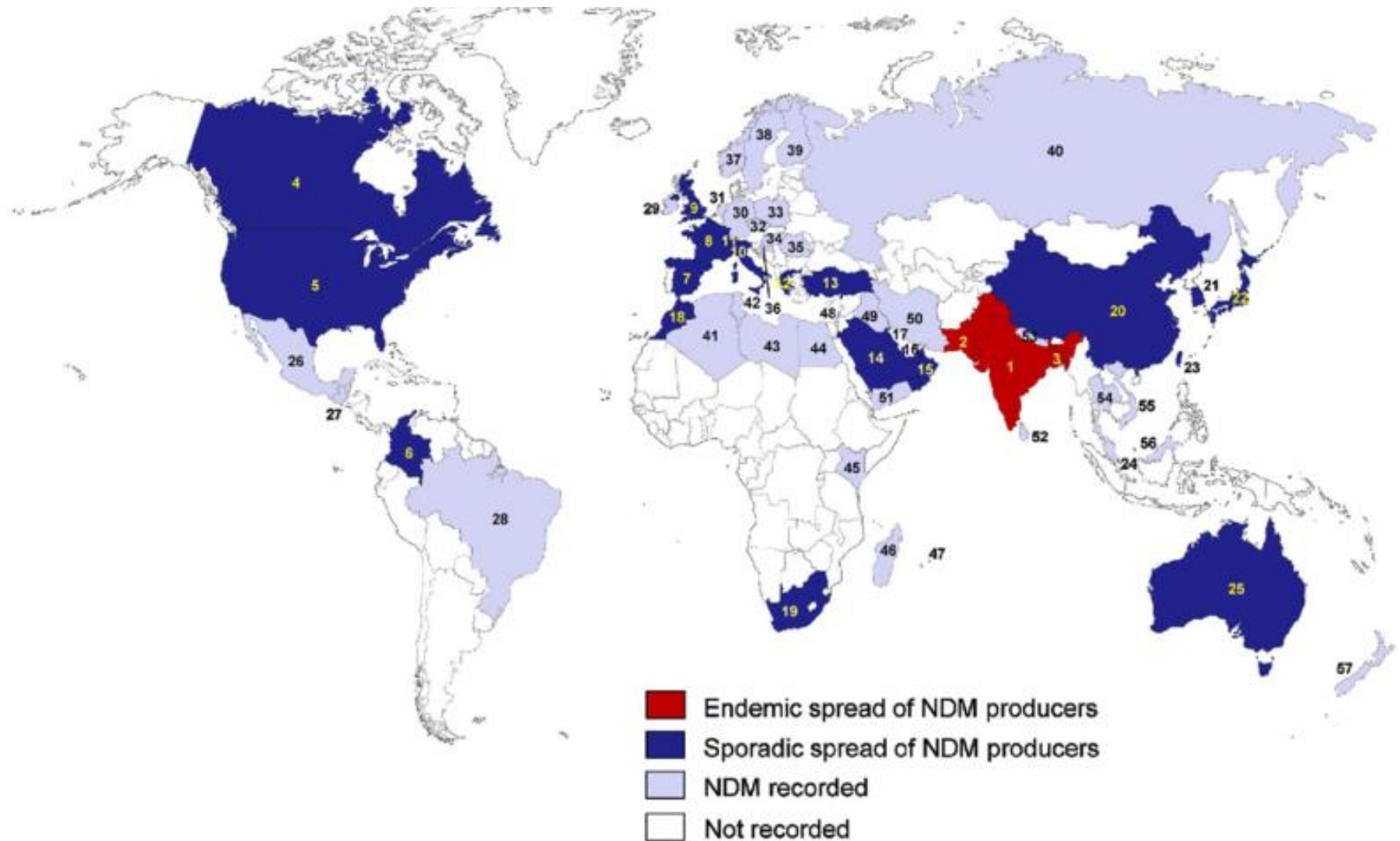


FIGURE 1 | Epidemiological features of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

Metalo- β -lactamases (MBL)



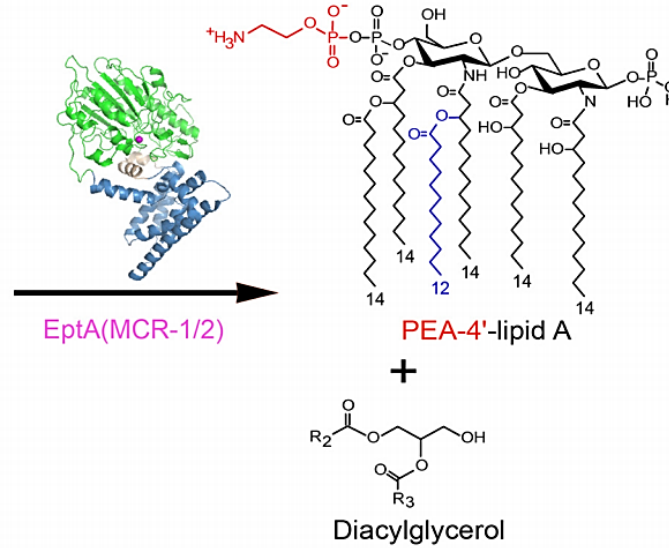
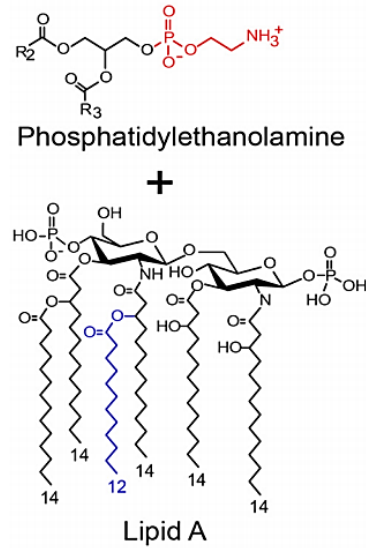
Epidemiological features of NDM-producing *K. pneumoniae*.

(LEE et al., 2016)

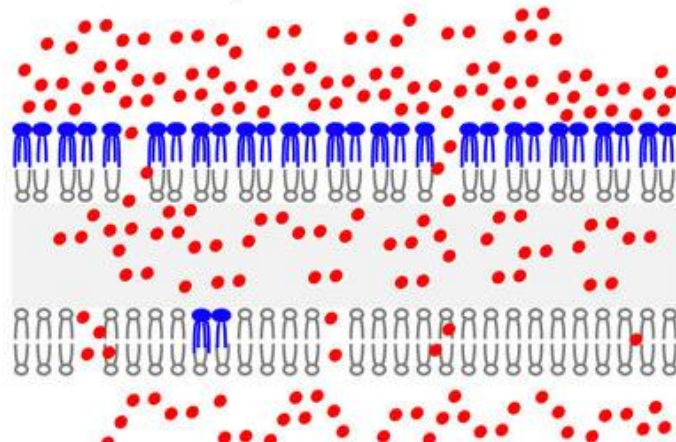
Resistência às polimixinas

Alterações lipopolissacarídicas

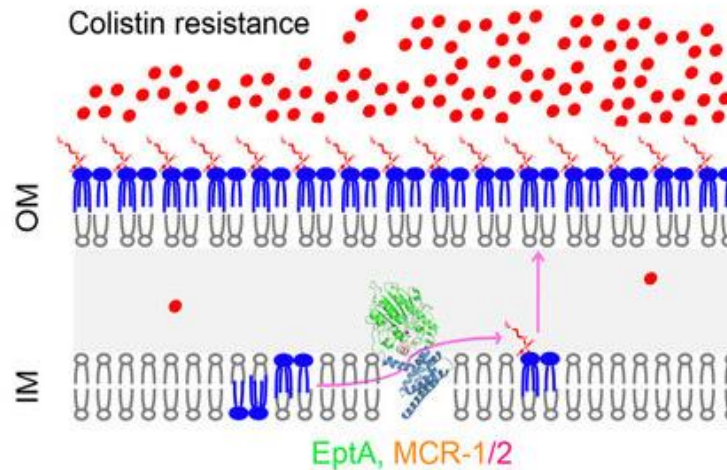
Fosfoetanolamina (PEA)



Colistin sensitivity



Colistin resistance



Phospholipid

Lipid A

PPEA-4'-lipid A

Colistin

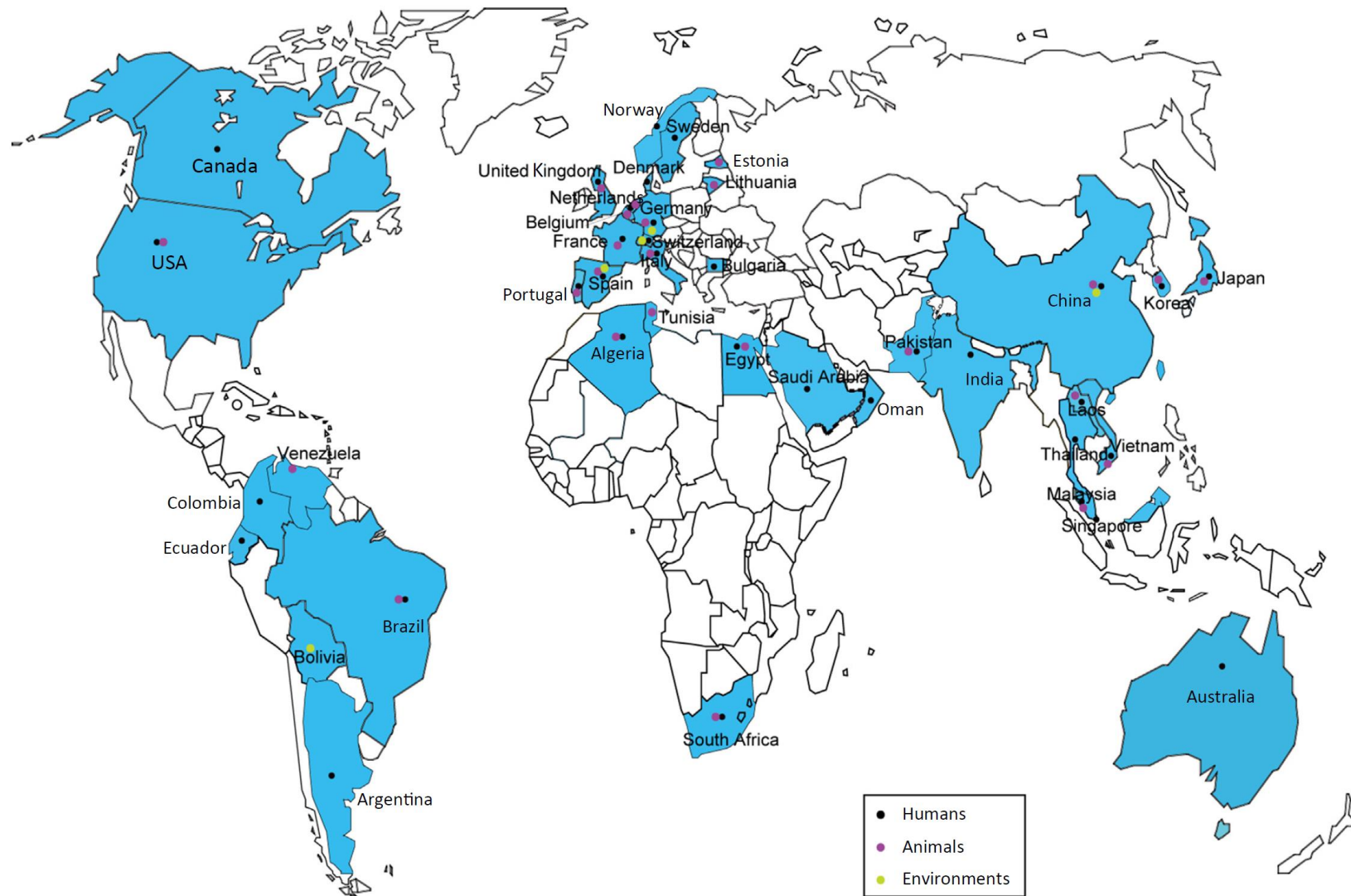


Figure 1. Global Distribution of *mcr-1*. The countries where the *mcr-1* gene has been detected are highlighted in blue.

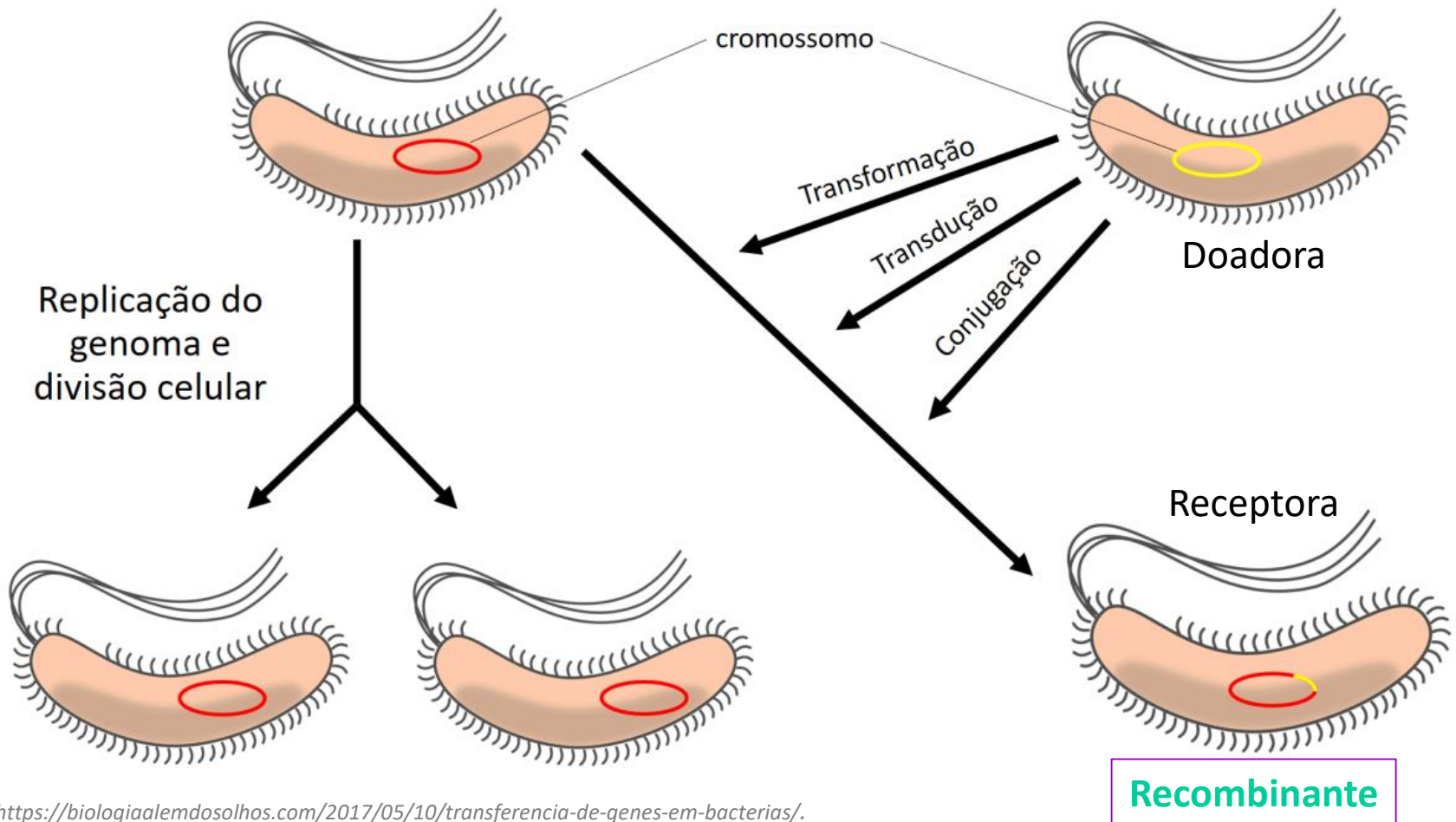
Mobilização de genes de resistência



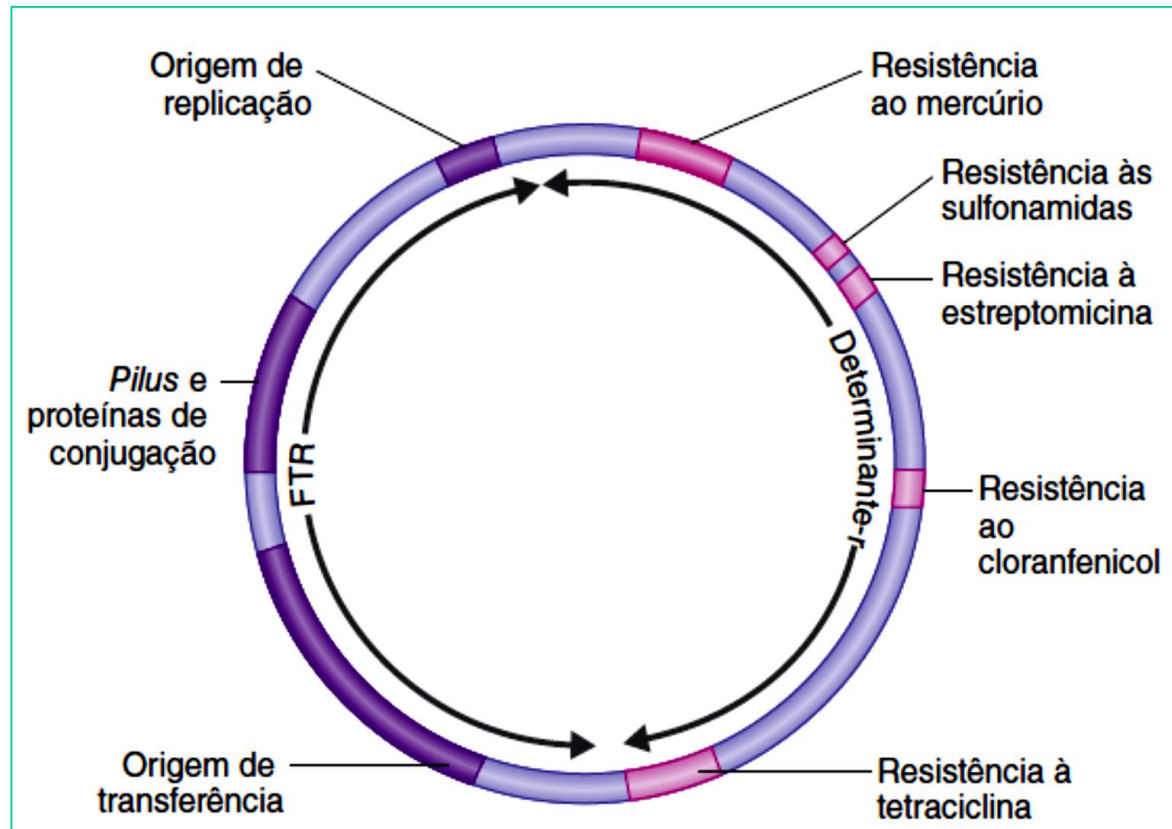
Transferência genética

Transferência vertical de genes

Transferência horizontal de genes



Plasmídeos



TORTORA et al. Microbiologia, 2017.

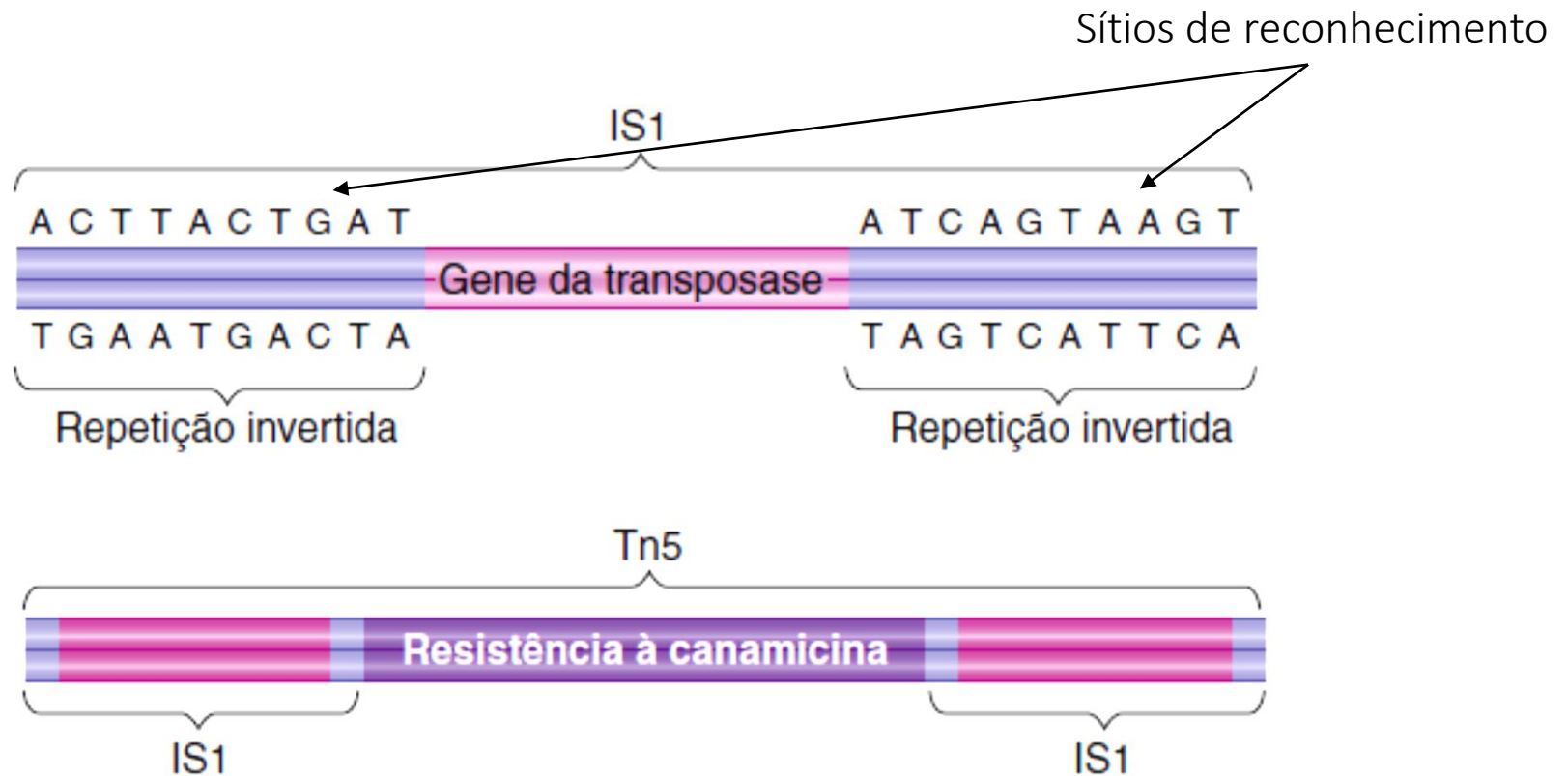
Plasmídeos

Capacidade de mobilizar genes de resistência → adaptação.

- ESBL (ex.: *bla*_{CTX-M});
- Carbapenemases (ex.: *bla*_{KPC}); →
- Fosfoetanolamina transferases (ex.: *mcr*).
- Grupos de incompatibilidade.
- Plasmídeos pequenos.

IncFII, IncFIA, IncFIB, IncN, IncX3,
IncR, IncHI1, IncI, IncA/C, IncP,
IncU, IncW, IncL e ColE.

Transposons



Transposon

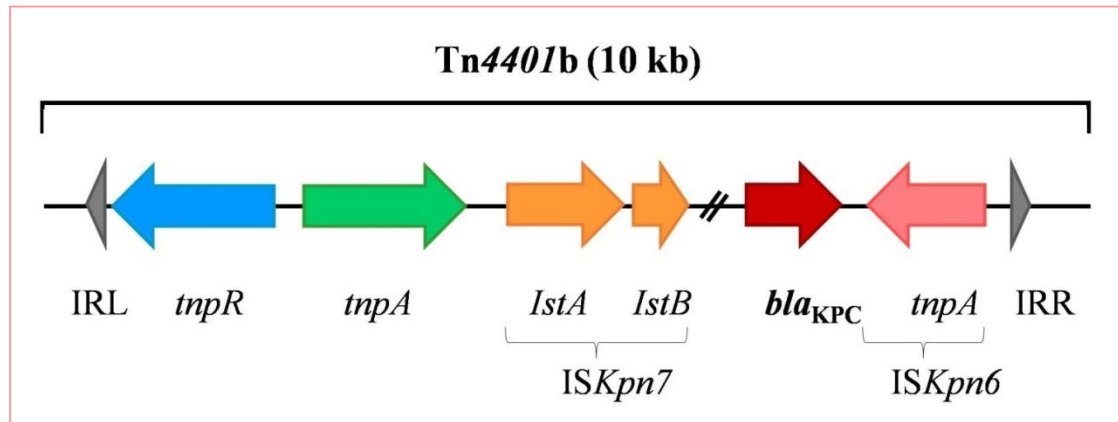
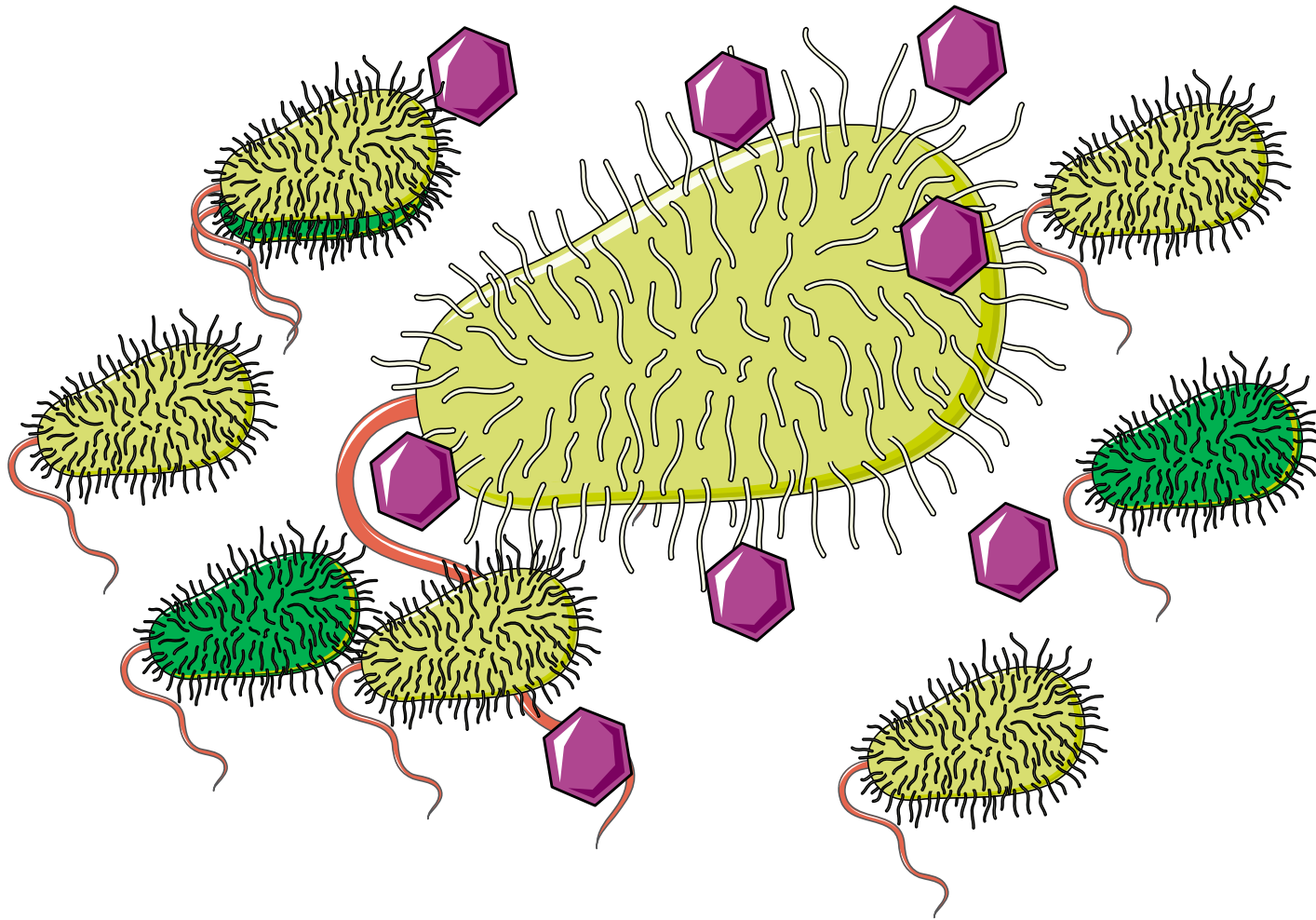


Figura 1. Representação esquemática do transposon Tn4401b. Os genes e a sua orientação de transcrição são representados por setas horizontais. O transposon é delimitado por duas sequências invertidas representadas por triângulos pretos. As setas brancas e cinza escuro, representam as sequências de inserção do ISKpn7 e ISKpn6, respectivamente. A linha dupla vertical *upstream* ao gene *bla_{KPC}* representa a zona de deleções de variantes do Tn4401 (Fonte: Adaptado de NAAS et al., 2008).

Fique atento!!!

- ❑ Em inúmeros microrganismos o fenômeno da resistência é natural, sendo determinados geneticamente e anterior à introdução da antibioticoterapia;
- ❑ A seleção de microrganismos resistentes e multirresistentes deve-se particularmente à pressão seletiva exercida por antibióticos, favorecendo a disseminação desses fenótipos.

Pressão Seletiva

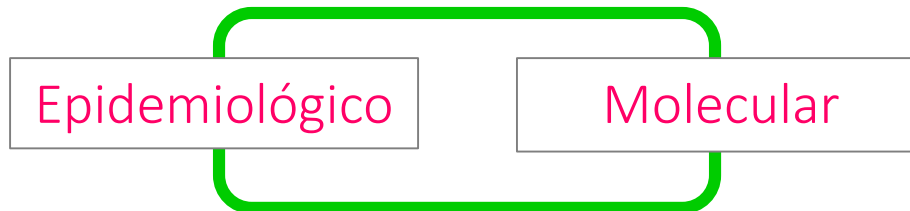


Associação de vantagens adaptativas:
resistência aos antibióticos, virulência e formação de biofilme

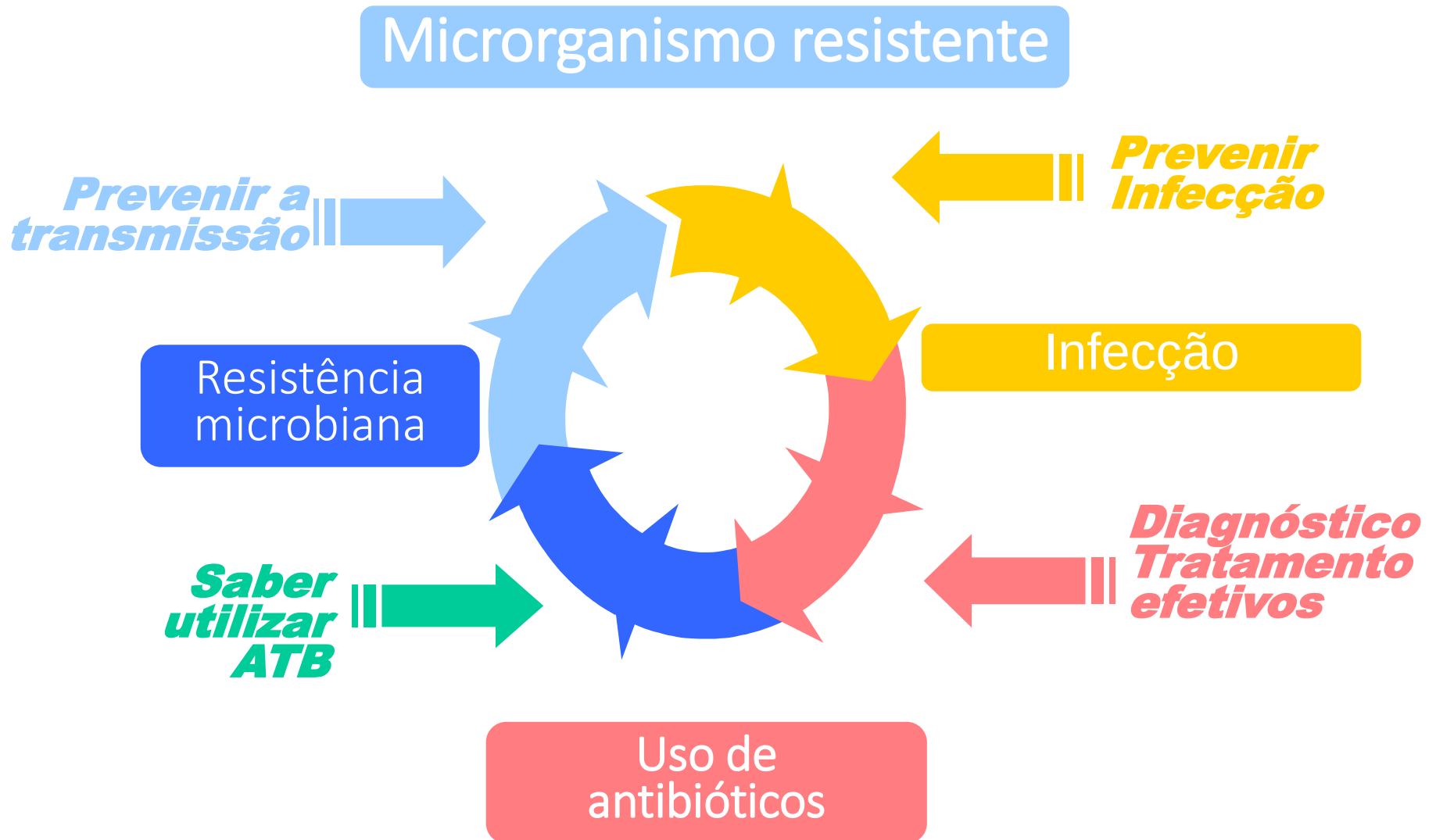


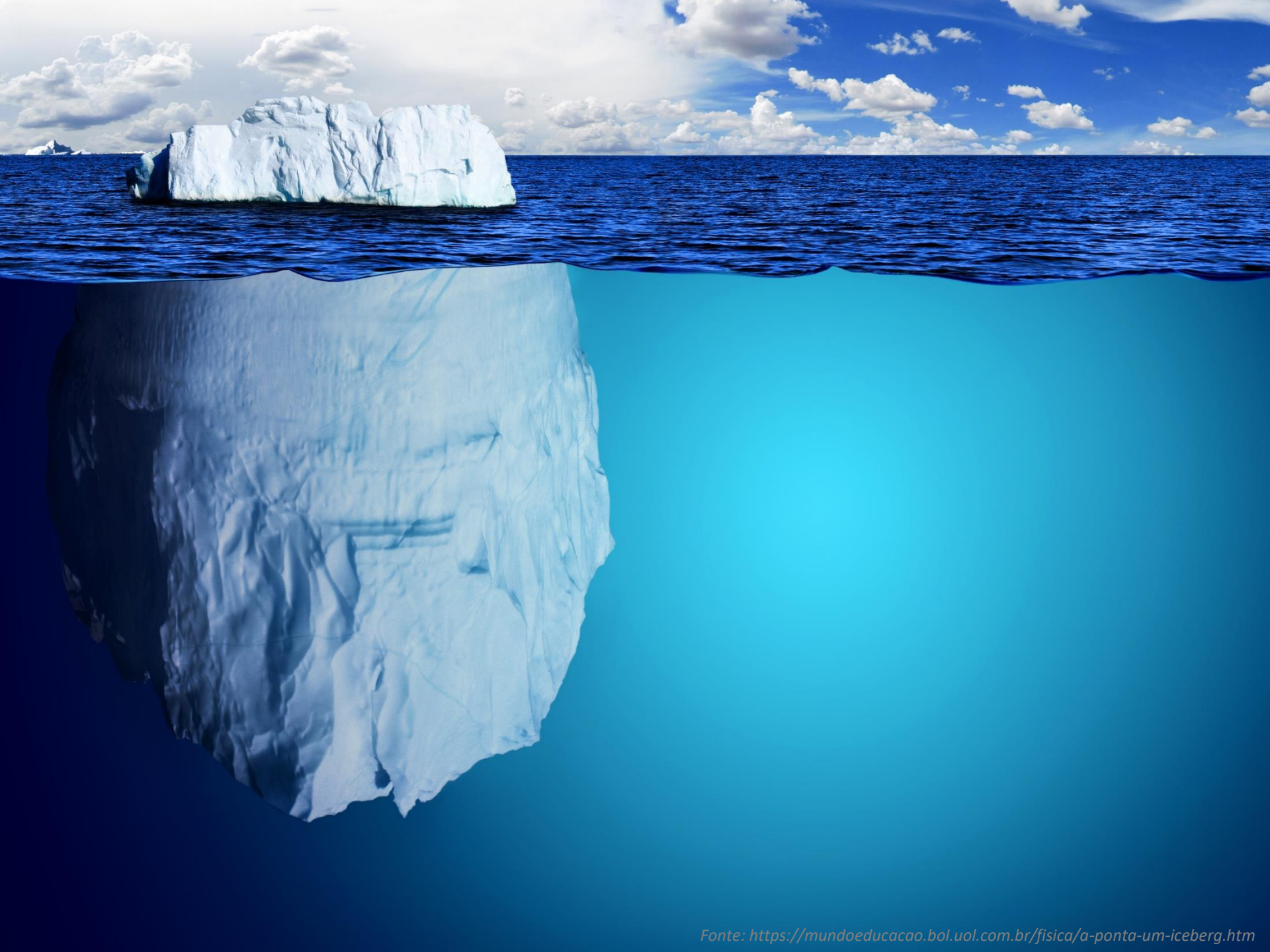
Controle e tratamento

ESTRATÉGIAS



Estratégias de prevenção







**EcBR (*Escherichia coli* Brazilian Resistance):
Genômica Integrada para Vigilância, Diagnóstico,
Gerenciamento e Tratamento da Resistência
Antimicrobiana em *Escherichia coli* na
Interface Humana-Animal-Ambiental**



One Health Brazilian Resistance
Integrated Genomic Database

BILL & MELINDA
GATES foundation



Escherichia coli



- β -lactamases de espectro estendido.
- Fosfoetanolamina transferases.

- OMS $\rightarrow$ Saúde única (*One Health*).

Objetivos principais:

- Sequenciar, montar e anotar genomas completos;
- Resistoma, viruloma, mobiloma, plasmidoma, fímbria, sorotipo, MLST, pMLST, árvore de SNP, resistência mediada por mutações e grupos de incompatibilidade das cepas sequenciadas;
- *EcBR*: base de dados nacional integrada de genômica.



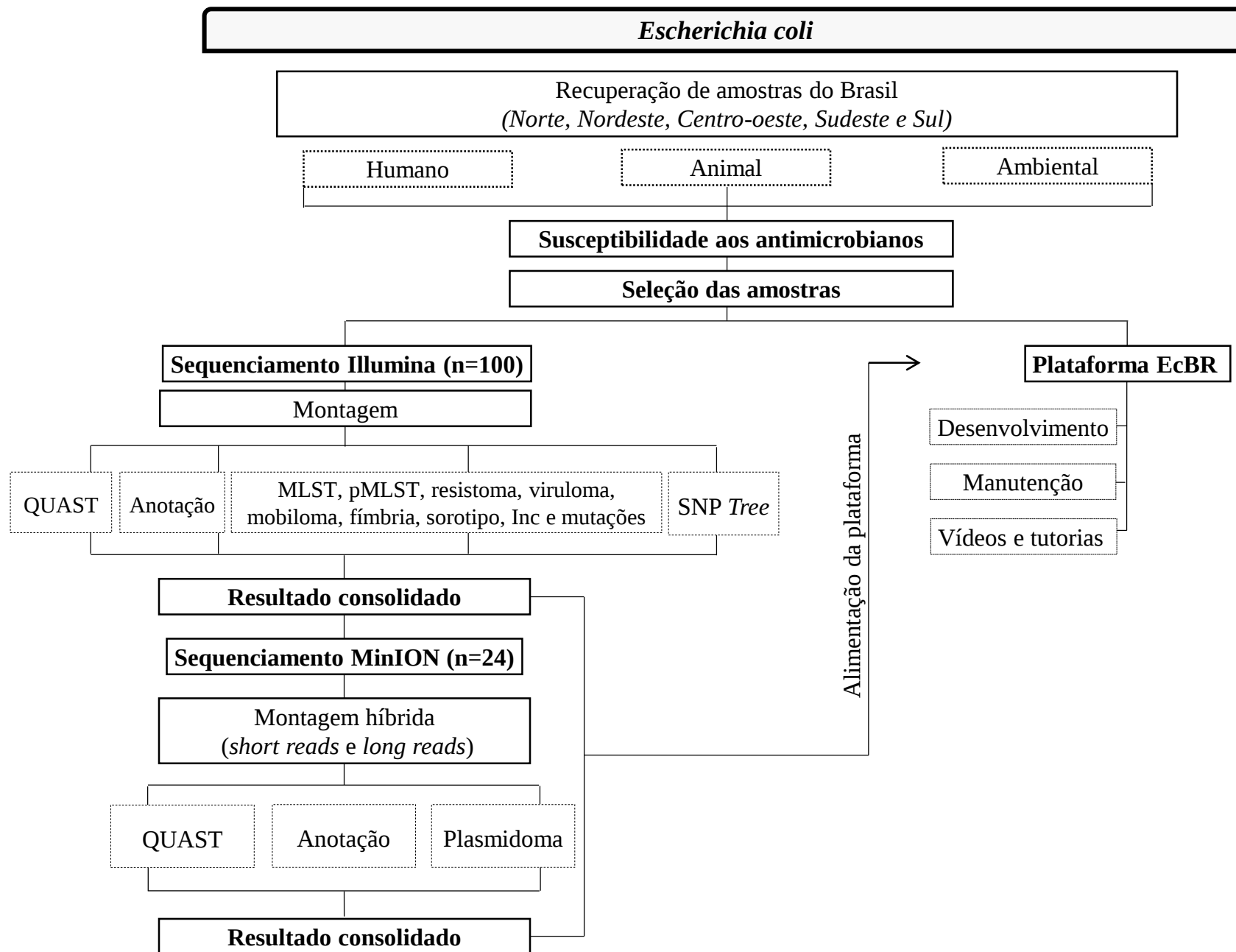
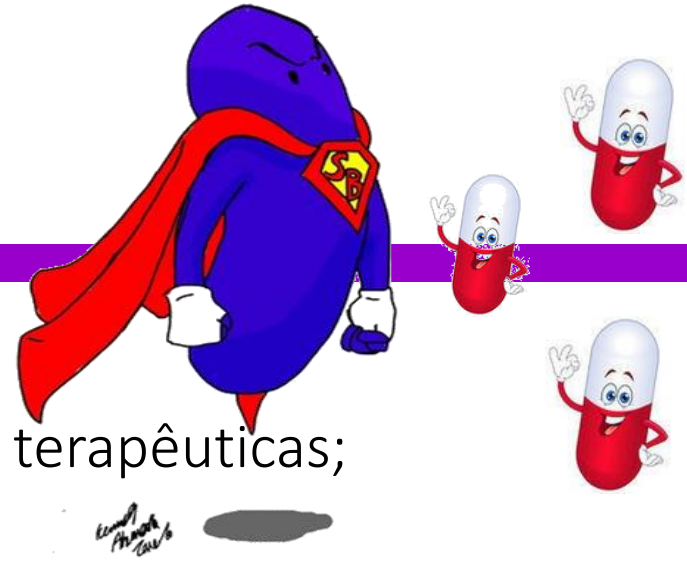


Figura. Estratégia experimental para o estudo de aspectos genéticos de linhagens de *Escherichia coli* isoladas na interface humana-animal-ambiente no Brasil.

Considerações Finais



- ❑ Desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas;
- ❑ Diagnóstico precoce e detecção rápida de resistência;
- ❑ Implementação de políticas de controle e prevenção de infecções hospitalares e resistência bacteriana.

**Use antimicrobiano por via oral ou intravenosa,
mas NUNCA por “via das dúvidas”!**