

Agentes Antimicrobianos

Os agentes antimicrobianos físicos e químicos promovem:

- Esterilização (inativação total ou remoção total) = Conceito Absoluto;
- ou
- Inativação ou eliminação parcial dos microrganismos.



Qual é a diferença de um agente desinfetante, um antisséptico e um antibiótico ?

- **Agentes Físicos** (Radiações ionizantes como radiação X, Raios Gama, Radiação UV,)Elevadas temperaturas)

- **Agentes Químicos**

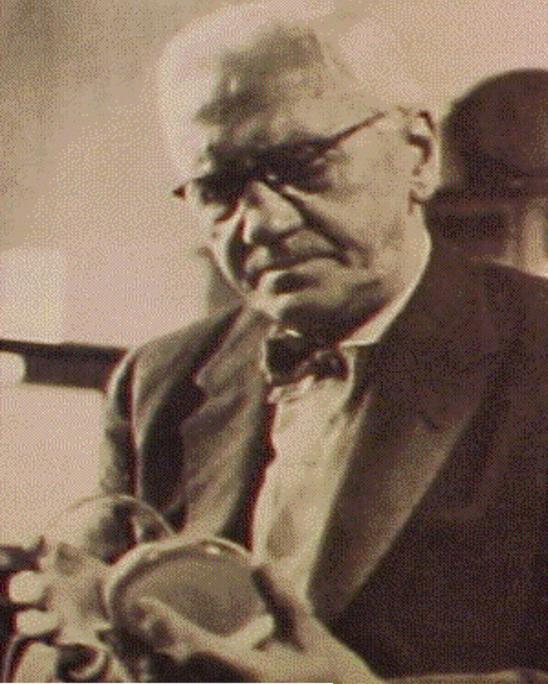
- Esterilizantes

- Desinfetantes e Anti-sépticos

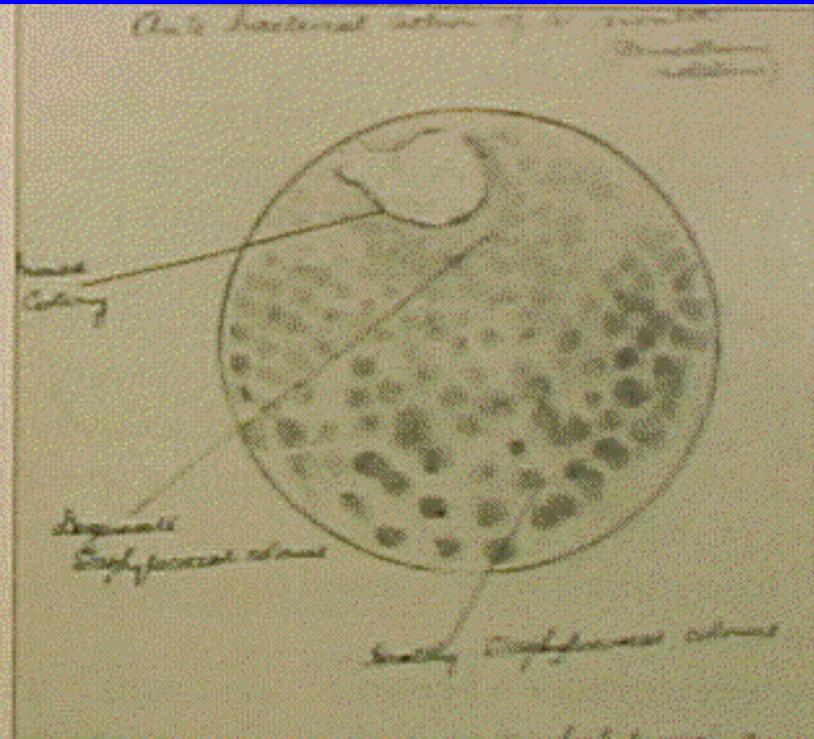
- **Antibióticos**

Antibióticos

Como os antibióticos foram descobertos



A. Fleming



manuscritos
de Fleming

with. (From Maurois, Andre. *Life of Sir*
Co., 1959)

Antibióticos

- 1929: Fleming descobre a penicilina

- 1940: Florey e Chain conseguem a produção da penicilina



Fleming

Antibióticos

Atualmente:

Os Antibióticos são produzidos pelos microrganismos:

- 70%: por bactérias do gênero *Streptomyces*,

- 20%: por fungos filamentosos

Penicillium e

Cephalosporium

- 10%: Outras bactérias e outros fungos

Antibióticos

Propriedades ideais:

1. **TOXICIDADE SELETIVA**
2. Permanecer ativo na presença de plasma, sangue, fluidos e exudados
3. Atingir rapidamente a concentração inibitória mantendo-se ativo por período prolongado
4. Ação preferencialmente **BACTERICIDA** (sendo ou não **BACTERIOLÍTICO**) ou **BACTERIOSTÁTICA** ?
5. Não ser alergênico ou produzir efeitos colaterais
6. Não propiciar o surgimento de linhagens resistentes
7. Ter **AMPLO ESPECTRO** de ação ?

Mecanismos de Ação:

Os antibióticos, pela própria definição de terem **TOXICIDADE SELETIVA** agem em alvos presentes na estrutura da célula bacteriana, promovendo:

1. **INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE PAREDE CELULAR**
2. **ALTERAÇÕES FUNCIONAIS DA MEMBRANA CELULAR**
3. **INIBIÇÃO DA SÍNTESE PROTEÍCA**
4. **INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLÉICOS**
5. **ALTERAÇÕES NO METABOLISMO BACTERIANO**

Vamos ver isto
tudo com
mais detalhes

Antibióticos

Mecanismos de Ação:

1. INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE PAREDE CELULAR

- β Lactâmicos: - Penicilinas – Ex. Amoxicilina, Ampicilina, etc ; e,
 - Cefalosporinas – Ex. : Cefepima
- Carbapenenos e Monobactâmicos

2. ALTERAÇÕES FUNCIONAIS DA MEMBRANA CELULAR

- Polimixinas (A-E): Colistina
- Polienos (Anfotericina B, Nistatina)

3. INIBIÇÃO DA SÍNTESE PROTEÍCA

30 S	50S
<ul style="list-style-type: none">- Aminoglicosídeos – <u>Ex. Gentamicina</u>- <u>Tetraciclina</u>	<ul style="list-style-type: none">- Cloranfenicol, Clindamicina, Lincomicina- Eritromicina

4. INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

Síntese de DNA: Quinolônicos Ex.: Ciprofloxacina

Síntese de RNA: Rifampicina

5. ALTERAÇÕES NO METABOLISMO BACTERIANO

Sulfas, Ex. Sulfonamida

Trimetoprim

Isoniazida

Principais ALVOS dos ANTIBIÓTICOS

Olhando agora considerando um esquema das estruturas da célula bacteriana

1

Síntese da parede celular

Cicloserina
Vancomicina
Bacitracina
Penicilinas
Cefalosporinas
Monobactâmicos
Carbapenêmicos

Metabolismo do ácido fólico

Trimetoprima
Sulfonamidas

2

Estrutura e função da membrana citoplasmática

Polimixinas
Daptomicina

5

PABA

DNA-girase

Quinolonas [Ácido nalidíxico
Ciprofloxacino
Novobiocina]

4

Elongação do RNA

Actinomicina

RNA-polimerase direcionada ao DNA

Rifampina
Estreptovaricinas

Síntese de proteínas (inibidores 50S)

Eritromicina (macrolídeos)
Cloranfenicol
Clindamicina
Lincomicina

Síntese de proteínas (inibidores 30S)

Tetraciclina
Espectinomicina
Estreptomicina
Gentamicina
Kanamicina
Amicacina
Nitrofuranos

3

Síntese de proteínas (RNAt)

Mupirocina
Puromicina

Biossíntese de lipídeos

Platensimicina

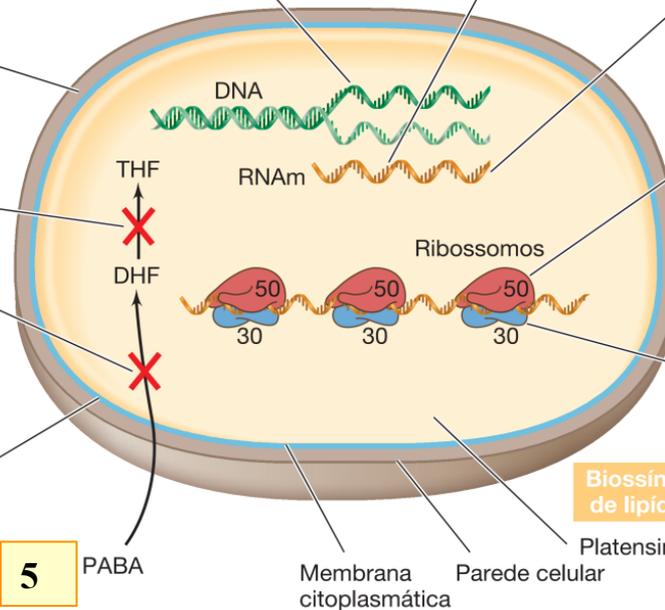
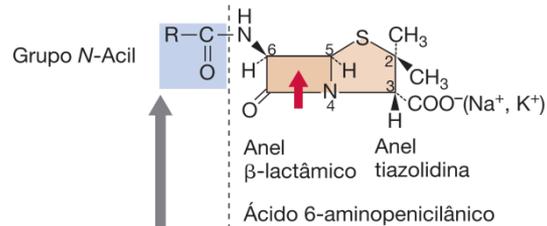


Figura 27.20 Alvos dos principais agentes antibacterianos. Os agentes são classificados de acordo com suas estruturas-alvo na célula bacteriana. THF, tetra-hidrofolato; DHF, di-hidrofolato; RNAm, RNA mensageiro.

1. INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE PAREDE CELULAR



Grupo N-Acil	Denominação
	PENICILINA NATURAL Benzilpenicilina (penicilina G) atividade contra gram-positivos sensível à β -lactamase
	PENICILINAS SEMISSINTÉTICAS Metecilina estável em meio ácido, resistente à β -lactamase
	Oxacilina estável em meio ácido, resistente à β -lactamase
	Ampicilina espectro de ação aumentado (especialmente ativo contra bactérias gram-negativas), estável em meio ácido, sensível à β -lactamase
	Carbenicilina espectro de ação aumentado (especialmente contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), estável em meio ácido, mas ineficaz por via oral, sensível à β -lactamase

Figura 27.25 Penicilinas. A seta vermelha (painel superior) é o sítio de ação da maioria das β -lactamases.

1. INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE PAREDE CELULAR

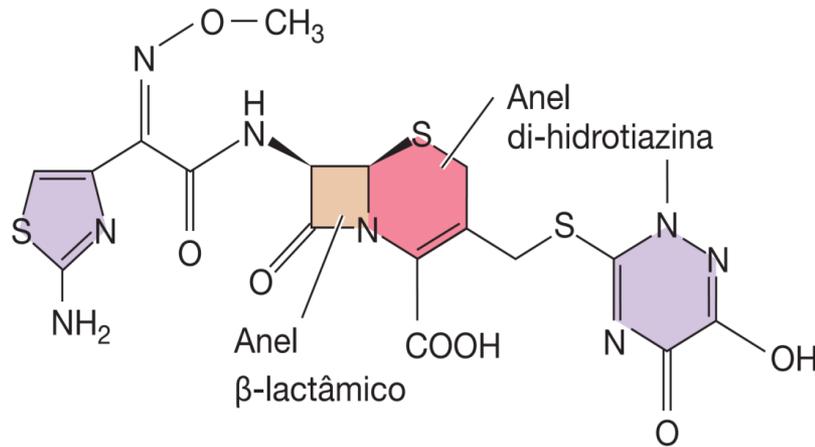


Figura 27.26 Ceftriaxona. A ceftriaxona é um antibiótico β -lactâmico resistente à maioria das β -lactamases em razão do anel adjacente de di-hidrotiazina de seis membros. Compare esta estrutura com o anel tiazolidina de cinco membros presente nas penicilinas sensíveis às β -lactamases (Figura 27.25).

3. INIBIÇÃO DA SÍNTESE PROTEÍCA

Subunidade 30S do RNA

- Aminoglicosídeos
- Tetraciclina

Subunidade 50S. do RNA

- Cloranfenicol, Clindamicina, Lincomicina
- Eritromicina

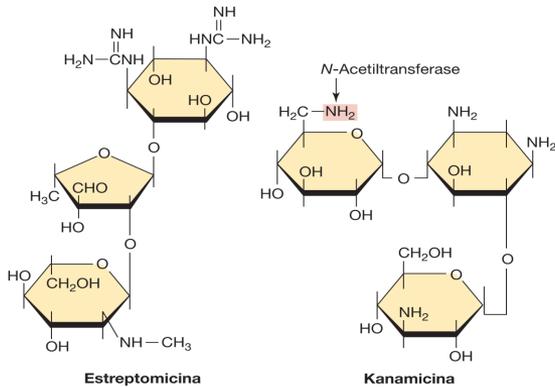
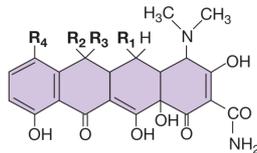


Figura 27.27 Antibióticos aminoglicosídicos: estreptomina e kanamicina. Os aminoaçúcares estão assinalados em amarelo. Na posição indicada, a kanamicina pode ser modificada por um plasmídeo de resistência que codifica a *N*-acetiltransferase. Após a acetilação, o antibiótico torna-se inativo. A kanamicina e a estreptomina são sintetizadas por espécies de *Streptomyces*.



Análogo de tetraciclina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Tetraciclina	H	OH	CH ₃	H
7-clortetraciclina (aureomicina)	H	OH	CH ₃	Cl
5-oxitetraciclina (terramicina)	OH	OH	CH ₃	H

Figura 27.29 Tetraciclina. A tetraciclina é um antibiótico de amplo espectro que possui muitos análogos semissintéticos ativos.

FONTE: MICROBIOLOGIA DE BROCK, 14ª, edição, 2016.

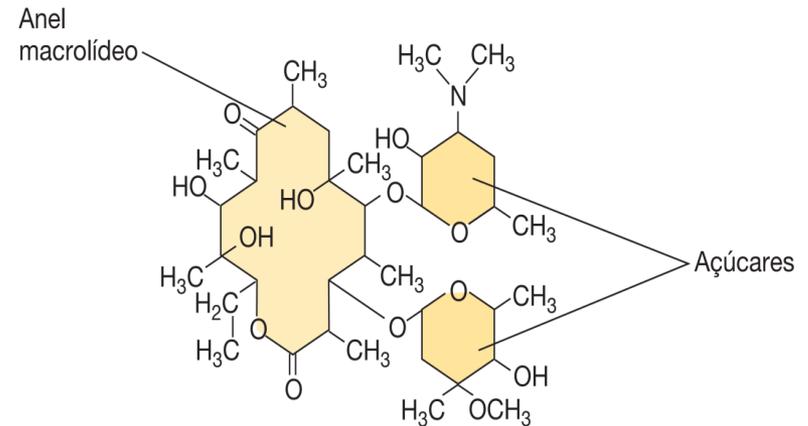


Figura 27.28 Eritromicina, um antibiótico macrolídeo. A eritromicina é um antibiótico de amplo espectro amplamente utilizado.

FONTE: MICROBIOLOGIA DE BROCK, 14ª, edição, 2016.

Comentário: O nome **Macrolídeo** decorre do fato destes antibióticos serem moléculas grandes. Em consequência penetram com maior dificuldade em alguns sítios do corpo humano.

4. INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

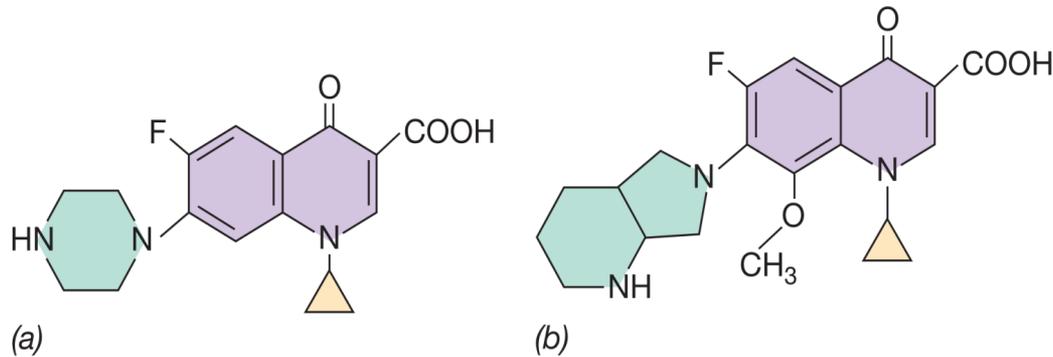
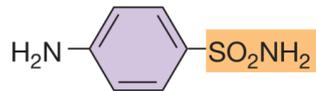
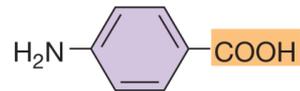


Figura 27.24 **Quinolonas.** (a) O ciprofloxacino, um derivado fluorado do ácido nalidíxico com amplo espectro de atividade, é mais solúvel do que o composto original, permitindo-lhe alcançar níveis terapêuticos no sangue e nos tecidos. (b) O moxifloxacino, uma fluoroquinolona aprovada para o tratamento de infecções por *Mycobacterium*.

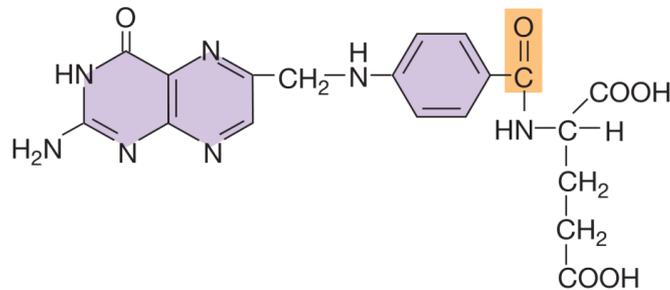
5. ALTERAÇÕES NO METABOLISMO BACTERIANO



(a) Sulfanilamida



(b) Ácido *p*-aminobenzoico



(c) Ácido fólico

Figura 27.23 Sulfas. (a) A sulfa mais simples, sulfanilamida. (b) A sulfanilamida é um análogo do ácido *p*-aminobenzoico, um precursor do (c) ácido fólico, um fator de crescimento.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE de LIPÍDIOS EM BACTERIAS

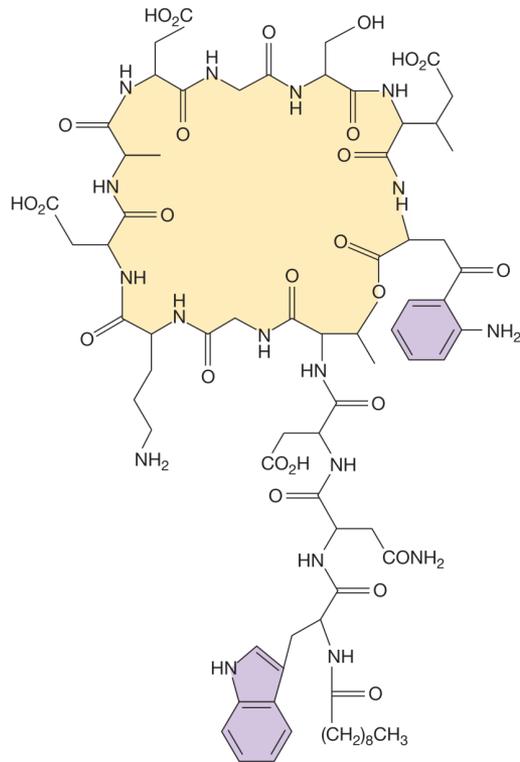


Figura 27.30 Daptomicina. A daptomicina é um lipopeptídeo cíclico que despolariza a membrana citoplasmática de bactérias gram-positivas.

FONTE: MICROBIOLOGIA DE BROCK, 14ª, edição, 2016.

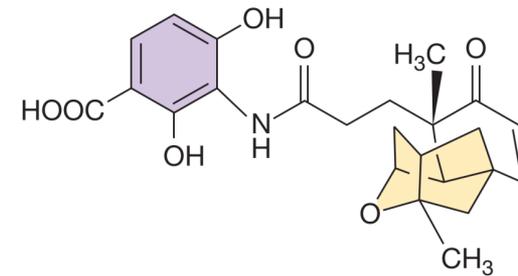


Figura 27.31 Platensimicina. A platensimicina inibe seletivamente a biossíntese de lipídeos em *Bacteria*.

FONTE: MICROBIOLOGIA DE BROCK, 14ª, edição, 2016.

Espectro de ação de diferentes Agentes antimicrobianos

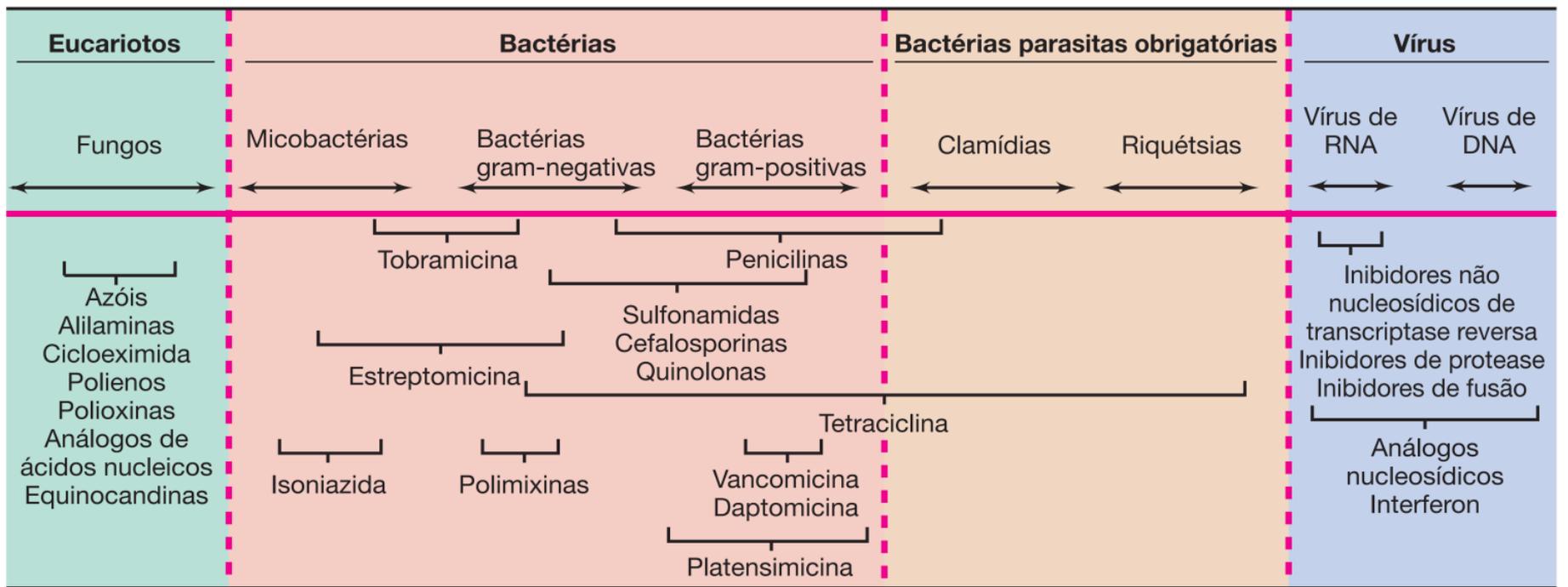


Figura 27.21 Espectro de ação antimicrobiana. Cada agente quimioterápico antimicrobiano afeta um grupo limitado e bem definido de microrganismos. Alguns poucos agentes são muito específicos e afetam o crescimento de apenas um único gênero. Por exemplo, a isoniazida afeta somente organismos do gênero *Mycobacterium*.

Nome	Data da descoberta	Microrganismo
Penicilina	1929-40	<i>Penicillium notatum</i>
Tirotricina	1939	<i>Bacillus brevis</i>
Griseofulvina	1939 1945	<i>Penicilium griseofulvum, Dierckx</i> <i>Penicillium janczewski</i>
Estreptomicina	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Bacitracina	1945	<i>Bacillus lincheniformis</i>
Cloranfenicol	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>
Polimixina	1947	<i>Bacillus polymyxa</i>
Framicetina	1947-53	<i>Streptomyces lavendulae</i>
Clortetraciclina	1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Cefalosporina C, N e P	1948	<i>Cephalosporium sp</i>
Neomicina	1949	<i>Streptomyces fradiae</i>
Oxitetraciclina	1950	<i>Streptomyces rimosus</i>
Nistatina	1950	<i>Streptomyces noursei</i>
Eritromicina	1952	<i>Streptomyces erithreus</i>
Espiramicina	1954	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
Vancomicina	1956	<i>Streptomyces orientalis</i>
Kanamicina	1957	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
Ácido fusídico	1960	<i>Fusidium coccineum</i>
Lincomicina	1962	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Gentamicina	1963	<i>Micromonospora purpurea</i>
Tobramicina	1968	<i>Streptomyces tenebraeus</i>

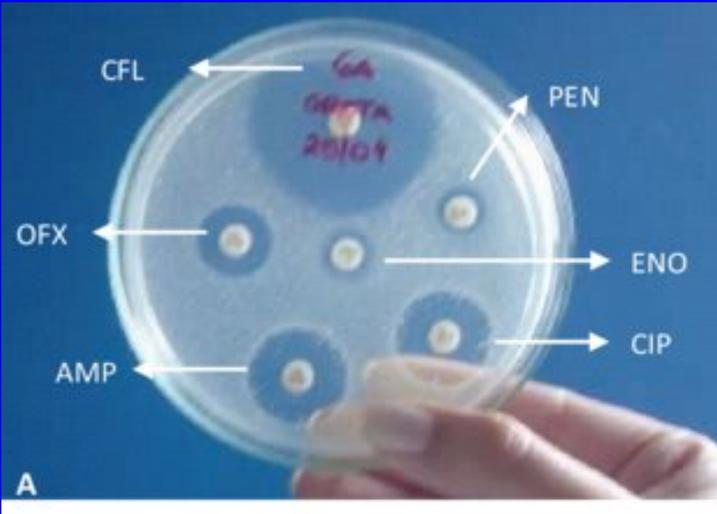
Alguns
Antibióticos
e datas de
suas
descobertas

Diante de uma infecção bacteriana

como fazer a escolha do antibiótico para o tratamento ?

- Resposta:
- Antibiograma
- Determinação da Mínima Concentração Inibitória (MIC)

ANTIBIOGRAMA



Como é feito o Antibiograma:

- Inicialmente a suspensão bacteriana diluída (aprox. 10^{-6} cel/ml) é distribuída na superfície de meio sólido Ágar-Muller;
- Discos (que são identificados com 3 letras) contendo concentrações definidas de antibióticos são distribuídos de modo bem isolados;
- E realizada a incubação em estufa;
- Após 16 horas, realiza-se a leitura dos halos de inibição de crescimento. Com uma régua mede-se os diâmetros (em mm) dos halos;
- Compara-se os valores com os de uma Tabela fornecida pelo fabricante dos discos de antibióticos.
- São resultados possíveis: **Sensível**, **Resistente** e **Intermediário**.

Valores de referência do Antibiogramama (Exemplo)

Antibióticos	Código	Discos	R	I	S
			Halos de inibição (mm)		
Ampicilina	AMP	10 μ g	11	12 a 13	14
Ciprofloxacina	CIP	5 μ g	15	16 a 20	21
Gentamicina	GEN	10 μ g	< 12	13 a 14	> 15

Tabela 2: Controle de Qualidade por teste de Disco Difusão.

Valores de halos inibitórios esperados para Controle de Qualidade (mm)							
Agente	Código	Concentração	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 35218	Observações
Amicacina	AMI	30 µg	19-26	20-26	18-26	-	
Amoxicilina + clavulanato	AMC	20/10 µg	18-24	28-36	-	17-22	
Ampicilina	AMP	10 µg	16-22	27-35	-	6	
Ampicilina + Sulbactam	ASB	10/10 µg	19-24	29-37	-	13-19	
Azitromicina	AZI	15 µg	-	21-26	-	-	
Aztreonam	ATM	30 µg	28-36	-	23-29	-	
Carbencilina	-	100 µg	23-29	-	18-24	-	
Cefaclor	CFC	30 µg	23-27	27-31	-	-	
Cefazolina	CFZ	30 µg	21-27	29-35	-	-	
Cefepime	CPM	30 µg	31-37	23-29	24-30	-	
Cefixime	CFM	5 µg	23-27	-	-	-	
Cefmetazole	-	30 µg	26-32	25-34	-	-	
Cefalexina	CFX	30 µg	15-21	29-37	-	-	
Cefamandole	-	30 µg	26-32	26-34	-	-	
Cefadroxil	CFD	30 µg	15-21	29-37	-	-	
Cefetamet	CFT	10 µg	24-29	-	-	-	
Cefonicid	-	30 µg	25-29	22-28	-	-	
Cefoperazona	-	75 µg	28-34	24-33	23-29	-	
Cefotaxima	CTX	30 µg	29-35	25-31	18-22	-	
Cefotetan	-	30 µg	28-34	17-23	-	-	
Cefoxitina	CFO	30 µg	23-29	23-29	-	-	
Cefpodoxima	-	10 µg	23-28	19-25	-	-	
Cefprozil	CEZ	30 µg	21-27	27-33	-	-	
Ceftazidima	CAZ	30 µg	25-32	16-20	22-29	-	
Ceftriaxona	CRO	30 µg	29-35	22-28	17-23	-	
Cefuroxima axetil (oral)	CRX	30 µg	20-26	27-35	-	-	
Cefuroxima sódica	CRX	30 µg	20-26	27-35	-	-	
Ciprofloxacina	CIP	5 µg	30-40	22-30	25-33	-	
Clarithromicina	CLA	15 µg	-	26-32	-	-	
Clindamicina	CLI	2 µg	-	24-30	-	-	
Cloranfenicol	CLO	30 µg	21-27	19-26	-	-	
Daptomicina	-	30 µg	-	18-23	-	-	
Doripenem	-	10 µg	27-35	33-42	28-35	-	
Doxiciclina	DOX	30 µg	18-24	23-29	-	-	
Ertapenem	-	10 µg	29-36	24-31	13-21	-	
Estreptomomicina	EST	300 µg	-	-	-	-	<i>E. faecalis</i> 29212: 14-20
Eritromicina	ERI	15 µg	-	22-30	-	-	

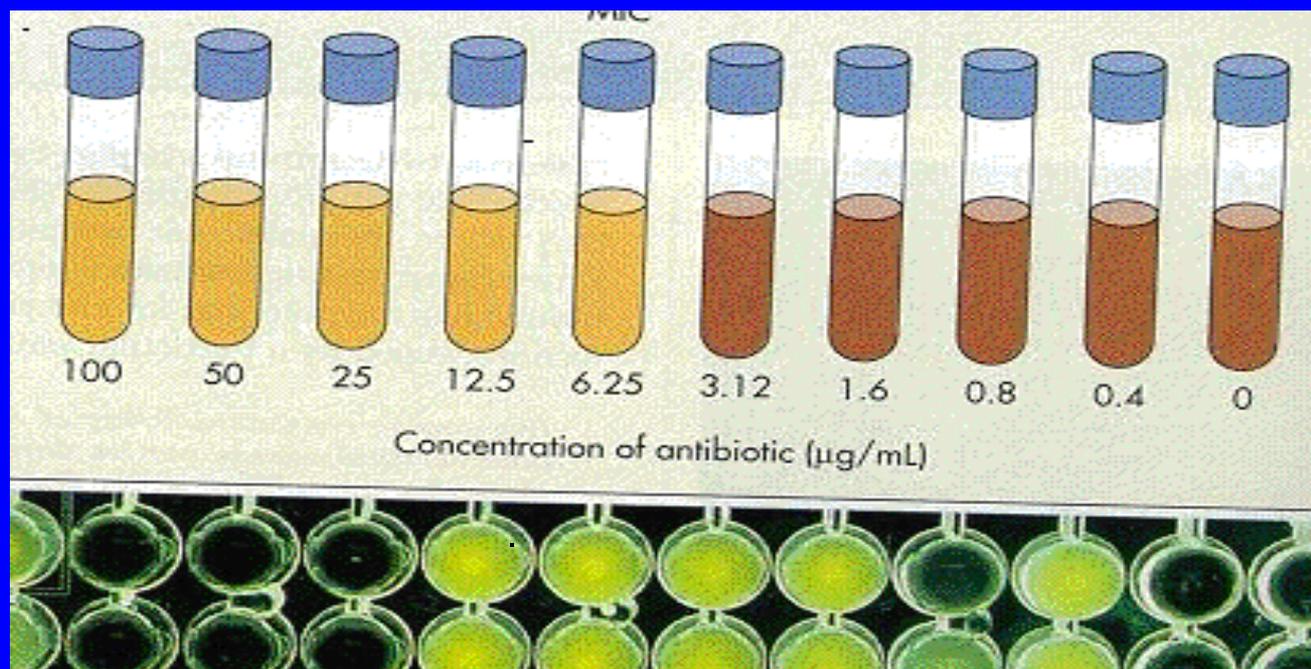
Parte de uma lista completa da sensibilidade aos Antibióticos (de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas) fornecida por um Fabricante de Discos de Antibióticos.

Fonte: <https://pt.slideshare.net/anaclaudod/manual-do-antibiograma>

Determinação da MINIMA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA (MIC)



Qual é a MIC desta cultura bacteriana?



A MIC é a mínima concentração do antibiótico necessária para impedir o crescimento bacteriano.

Como é feita a determinação da MIC:

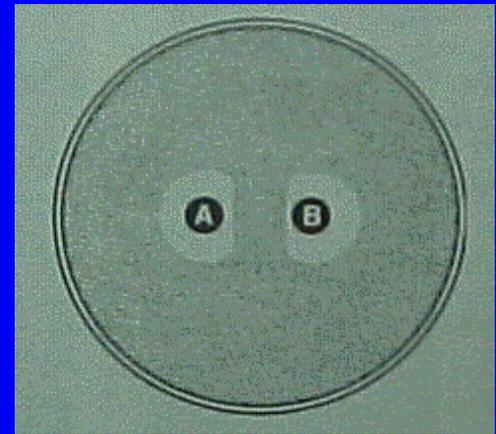
- Inicialmente a suspensão bacteriana diluída (aprox. 10^{-6} cel/ml) é distribuída em uma serie de tubos;
- O antibiótico em análise é adicionado aos tubos em concentrações diferentes concentrações finais;
- E realizada a incubação dos tubos em estufa;
- Após 16 horas, verifica-se visualmente a **Mínima Concentração** que **Inibiu** o crescimento (MIC) bacteriano.

Ex. No caso acima seria 6,25 µ/ml

Diante de uma infecção bacteriana

posso usar 2 ou mais antibióticos para o tratamento ?

- Resposta:
- NUNCA devem ser empregados antibióticos juntos quando estes não foram antes testados para este propósito, pois poderão ocorrer interações antagônicas indesejadas;
- Porém há casos em que este procedimento é indicado.....



antagonismo

Diante de uma infecção bacteriana

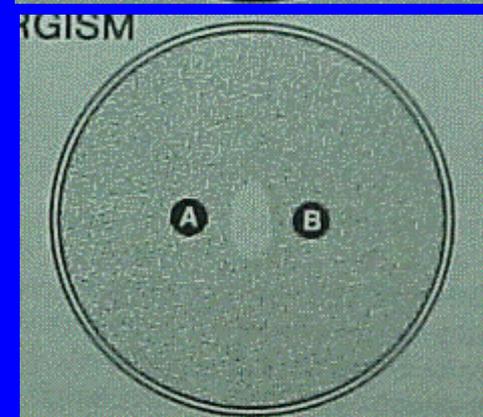
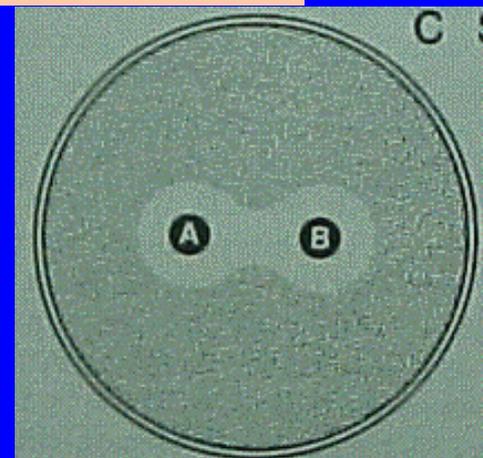
posso usar 2 ou mais antibióticos para o tratamento ?

- Resposta (continuação):

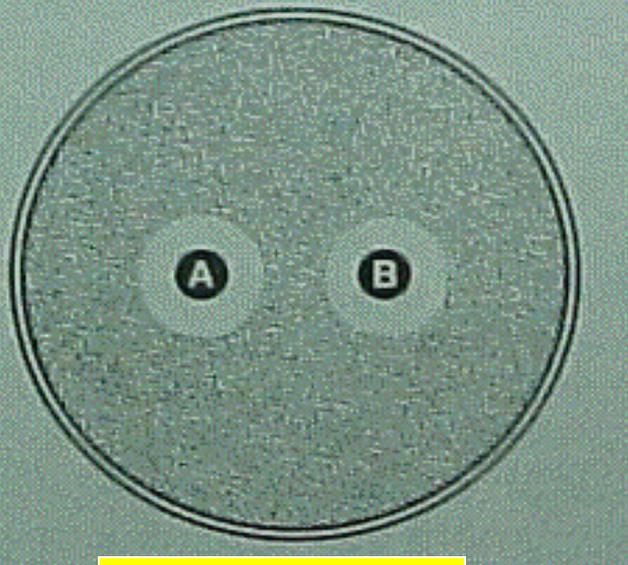
SOMENTE em alguns casos é recomendado o uso conjunto de antibióticos:

- Para o tratamento de doenças causadas por bactérias que têm metabolismo lento (como *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, que causam respectivamente **Tuberculose e Hanseníase (Lepra)**. Estas bactérias causam doenças crônicas (de longa duração). Este tratamento tem como objetivo evitar a seleção de isolados resistentes a um dos antibióticos ministrados.

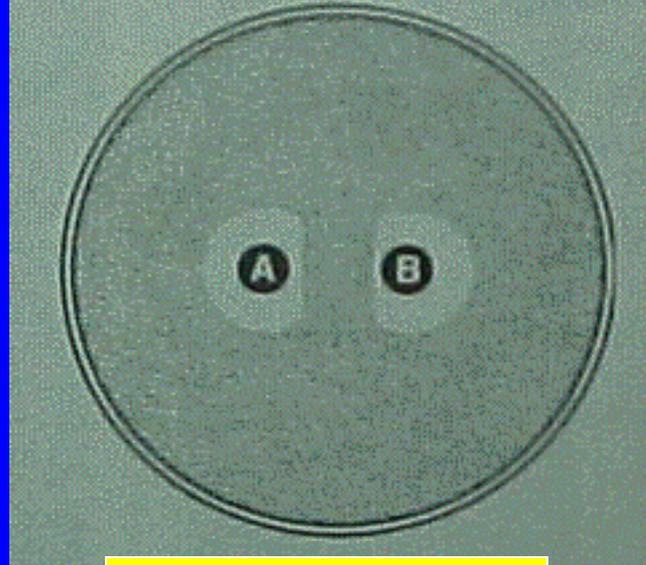
- Quando os antibióticos juntos apresentam um sinergismo e sua ação conjunta é mais eficaz para evitar o crescimento bacteriano.



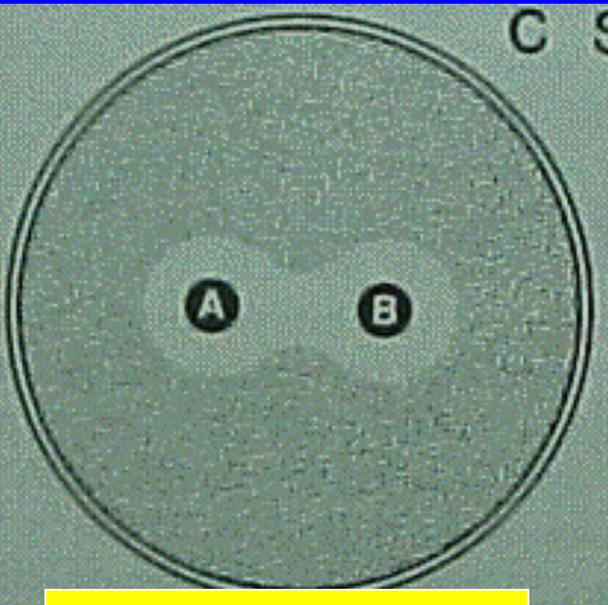
sinergismo



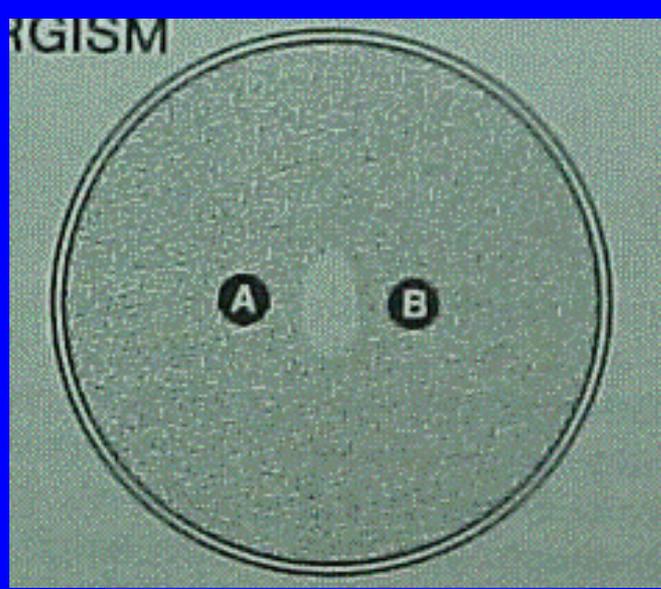
autonomia



antagonismo



sinergismo



sinergismo

Possíveis
efeitos de
Associações
de diferentes
Antibióticos

Resistência Bacteriana a Drogas

As bactérias podem adquirir resistência a um ou mais antibióticos por um dos seguintes mecanismos:

1. **Mutação do SITIO ALVO DE AÇÃO DO ANTIBIÓTICO**
2. **Aquisição de Plasmídeo** (que contem genes que quando expressos resultam na produção de enzimas que promovem a destruição de antibióticos)
3. **Bomba de efluxo** (decorre de mutação em genes reguladores resultando na alteração do transporte celular e, conseqüentemente, na extrusão de antimicrobianos em níveis elevados. Resulta na MULTI-Resistencia a vários Antibióticos - **MDR**).

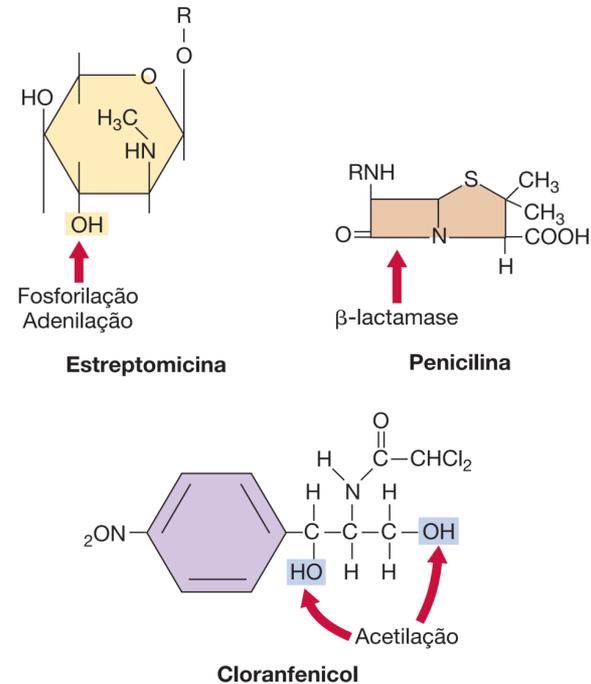
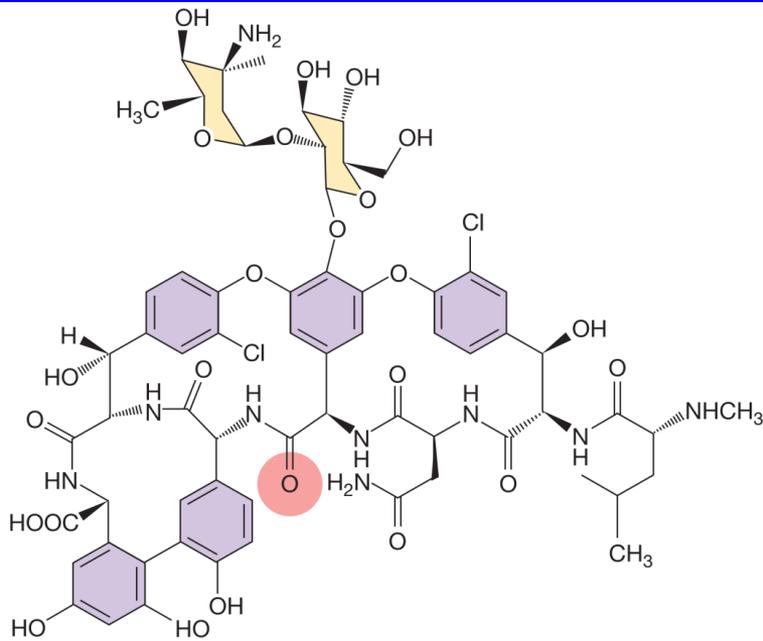


Figura 27.33 Sítios onde os antibióticos são modificados por enzimas codificadas por plasmídeos R. Os antibióticos podem ser seletivamente inativados por modificação química ou clivagem. Ver, na Figura 27.27, a estrutura completa da estreptomicina, e, na Figura 27.25, a da penicilina.



Em *Staphylococcus aureus* a resistência a metilina vem acompanhada de resistência a vários antibióticos.

A **Vancomicina** surgiu e até hoje se apresenta como um dos poucos antibióticos para tentativa terapêutica de tratamento contra **MRSA** (*Staphylococcus aureus* Resistente a metilina)



Vancomicina

Figura 27.36 Vancomicina. A resistência intermediária à estrutura parental da vancomicina surgiu em anos recentes. No entanto, a modificação na posição ilustrada em vermelho, pela substituição do grupo metileno (=CH₂) pelo oxigênio carbonil restaura parte da atividade perdida. Assim como a penicilina, a vancomicina atua prevenindo a ligação cruzada do peptidoglicano e é mais efetiva contra patógenos Gram-positivos.

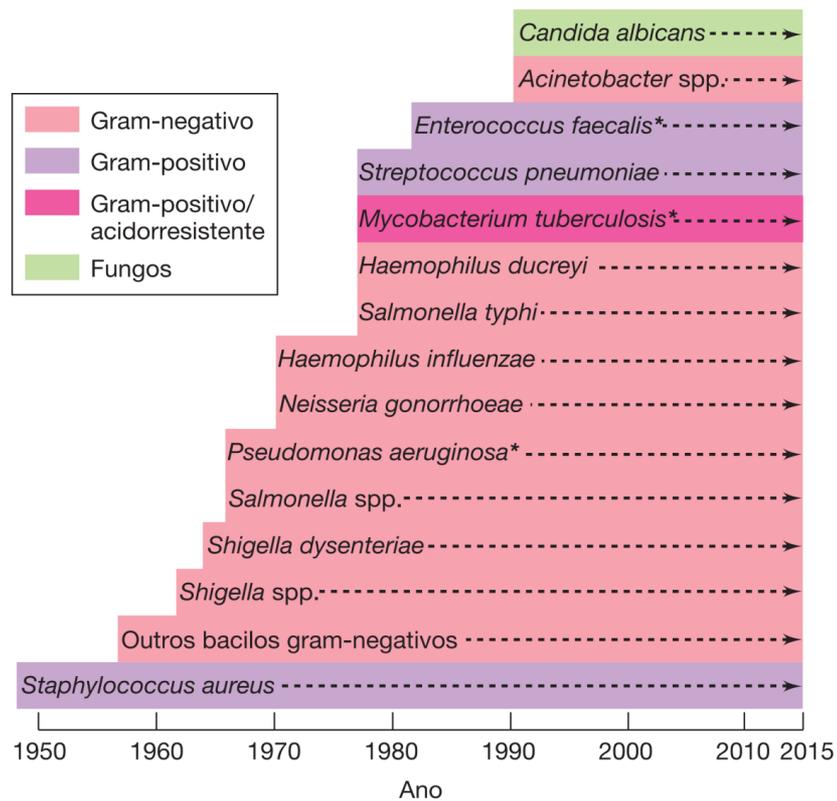


Figura 27.35 O surgimento da resistência aos fármacos antimicrobianos em alguns patógenos de seres humanos. Os asteriscos indicam que algumas linhagens destes patógenos atualmente não podem ser tratadas com os fármacos antimicrobianos conhecidos.

FONTE: MICROBIOLOGIA DE BROCK, 14ª, edição, 2016.

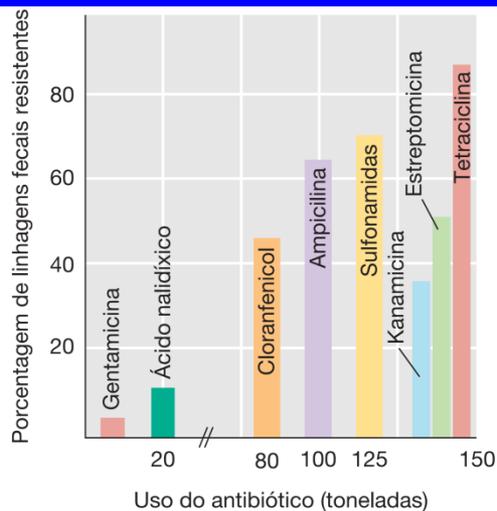
Questões para Estudo Revisão do Entendimento



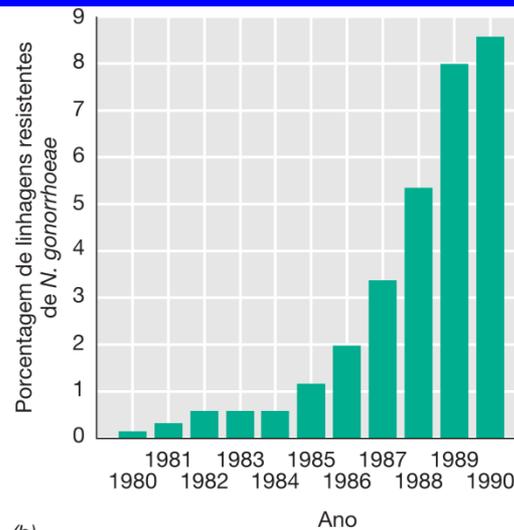
1. Qual a diferença entre antisséptico/ desinfetante/ antibiótico?
 2. Cite 3 qualidades essenciais de um bom antibiótico.
 3. Qual a diferença entre um antibiótico **bacteriostático**, um antibiótico **bactericida** e um antibiótico **bacteriolítico**? Todo antibiótico bactericida é bacteriolítico? Comete, brevemente, como eles são eficazes contra as bactérias.
 4. Construa uma Tabela apresentando os antibióticos e os principais alvos que agem nas bactérias.
 5. O que é Antibiograma e para que ele pode ser empregado?
 6. O que é MIC?
 7. Quais são os mecanismos pelos quais as bactérias adquirem resistência aos antibióticos?
- 6. Veja na Aula de Genética: Como um gene que confere resistência a um determinado antibiótico pode ser transferido de uma bactéria para outra e quais são as implicações deste fato.**

A seguir são apresentadas informações complementares a tema
Agentes Antibacterianos.

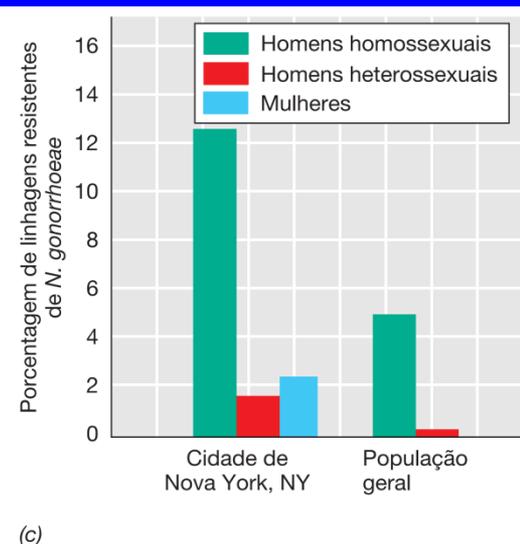
Convido a todos a verem



(a)



(b)



(c)

Figura 27.34 Padrões de resistência a fármacos observados em patógenos. (a) Relação entre o uso do antibiótico e a porcentagem de bactérias resistentes ao antibiótico, isoladas de pacientes diarreicos. Os agentes utilizados em maior quantidade, conforme indicado pela quantidade produzida comercialmente, correspondem àqueles aos quais linhagens resistentes ao fármaco são mais frequentes. (b) Porcentagem de casos relatados de gonorreia, provocados por linhagens resistentes aos fármacos. O número real de casos de resistência a fármacos relatados em 1985 foi de 9.000. Esse número

aumentou para 59.000, em 1990. Mais de 95% dos casos relatados de resistência aos fármacos são decorrentes de linhagens de *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de penicilina. Desde 1990, a penicilina não é mais recomendada para o tratamento da gonorreia, em razão do surgimento da resistência a ela. (c) Prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à fluoroquinolona em determinadas populações dos Estados Unidos, em 2003. A fluoroquinolona ciprofloxacino não é mais recomendada como fármaco principal de escolha para o tratamento de infecções por *N. gonorrhoeae*.

Agentes Antifúngicos

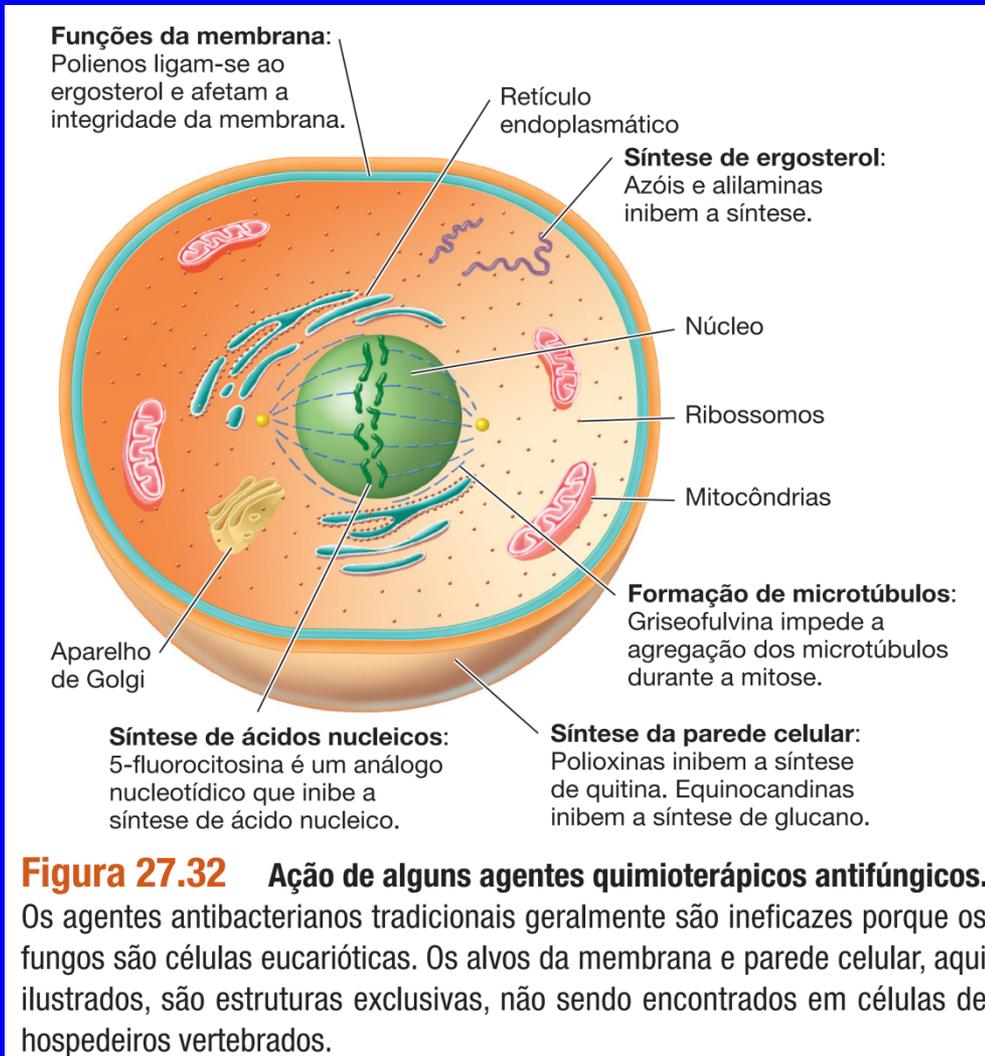
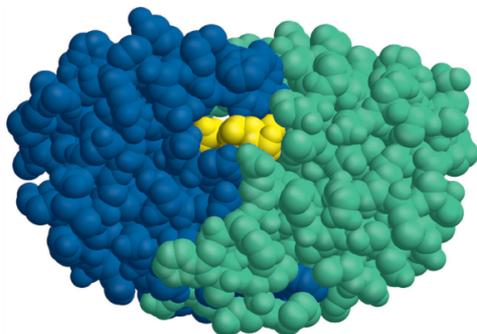


Figura 27.32 Ação de alguns agentes quimioterápicos antifúngicos.

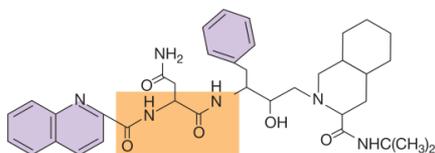
Os agentes antibacterianos tradicionais geralmente são ineficazes porque os fungos são células eucarióticas. Os alvos da membrana e parede celular, aqui ilustrados, são estruturas exclusivas, não sendo encontrados em células de hospedeiros vertebrados.

Porque é muito mais difícil obter uma ação antifúngica em comparação a uma ação antibacteriana?

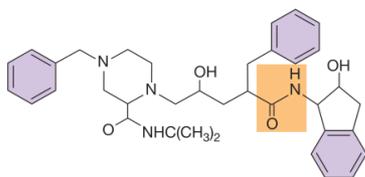
Agentes Antivirais



(a) Protease do HIV



Saquinavir



Indinavir

(b)

Figura 27.37 Fármacos anti-HIV gerados por computador. (a) O homodímero da protease do HIV. As cadeias polipeptídicas individuais estão ilustradas em verde e azul. Um peptídeo (em amarelo) encontra-se ligado ao sítio ativo. A protease do HIV cliva uma proteína precursora do HIV, uma etapa necessária à maturação viral. O bloqueio do sítio da protease pelo peptídeo apresentado inibe o processamento do precursor e a maturação do HIV. Esta estrutura é derivada de informações disponibilizadas no Protein Data Bank. (b) Estes fármacos anti-HIV são análogos de peptídeos, referidos como inibidores de protease, desenvolvidos computacionalmente para bloquear o sítio ativo da protease do HIV. As regiões destacadas em laranja apresentam as regiões análogas às ligações peptídicas nas proteínas.

2. Resistência Bacteriana a Drogas

2. Casos:



Estimativa de Pacientes com Infecção Hospitalar nos Hospitais das Capitais Brasileiras

Região	Taxa Paciente *IH	Pacientes Internados **SUS (Nº)	Estimativa Pacientes IH (Nº)
Norte	11,5	831.533,0	95.626
Nordeste	13,1	3,489.808,0	457.165
C. Oeste	7,2	816.523,0	58.790
Sudeste	16,4	4.654.354,0	763.314
Sul	9	1.980.149,0	178.213
Brasil	13,09	11.772.367,0	1.541.002

Fonte: COCIN/SPS/MS 1998 *IH - Infecção Hospitalar
**SUS - Sistema Único de Saúde

Prevalência de Infecções Hospitalares por Região:

- Sudeste: 16,4% - (37 hospitais);
- Norte: 11,5% - (8 hospitais);
- Nordeste: 13,1% - (27 hospitais);
- Sul: 9,0% - (15 hospitais);

Centro Oeste: 7,2% - (12 hospitais).

Prevalência de Infecção Hospitalar por natureza dos hospitais:

- Público: 18,4%;
- Filantrópico: 10,1%;
- Ensino: 11,8%;
- Privados sem fins lucrativos: 10,0%;
- Privativos com fins lucrativos: 10,2%;
- Misto: 15,0%.

Tempo médio de internação no SUS: 6 dias tempo médio de internação dos pacientes com IH: 21,7 dias.

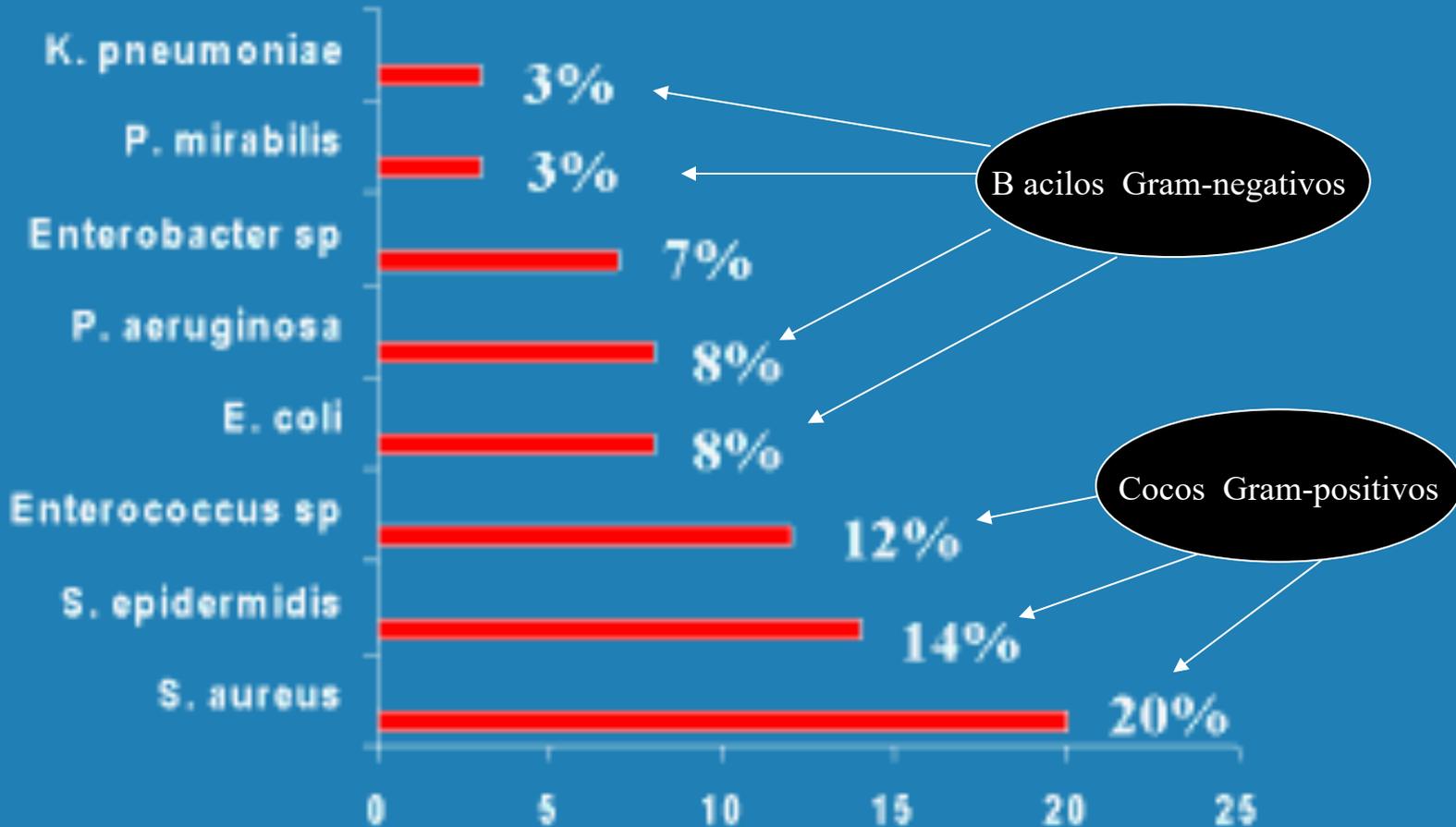
* Trabalho realizado pela COCIN/SPS/MS em 1994 e publicado na Revista do Controle de Infecção Hospitalar, nº 2, ano 2, 1995.

Infecções Hospitalares mais prevalentes:

- Respiratória: 28,9%;
- Cirúrgica: 15,6%;
- Pele: 15,5,%;
- Urinária: 11%;

45,5% dos pacientes com traqueostomia portavam Infecção Hospitalar respiratória

MICROBIOLOGIA



Fonte: NNIS 1986-1996



**CONSENSO SOBRE
O USO RACIONAL DE
ANTIMICROBIANOS**

Resistência aos macrolídeos: cepas comunitárias

A eritromicina ou os mais novos macrolídeos como azitromicina ou claritromicina são antibióticos amplamente empregados em infecções bacterianas das vias aéreas. Os dados europeus revelavam um aumento da resistência do *Streptococcus pneumoniae* a estas drogas foi confirmado por estudo realizado em Pittsburgh, no qual 38% das cepas eram resistentes. Durante os dois primeiros anos do estudo, esta resistência não foi detectada, surgindo em janeiro de 2.001, aumentando em curto espaço de tempo. Esta resistência era a altos níveis do antibiótico e não era cruzada com a clindamicina, que se manteve ativa. Todos os casos foram de um único clone, *emmB*, e a resistência estava relacionada a um mecanismo de efluxo do antibiótico. O CDC está estudando o problema, mas estes dados comprometem a padronização grupo de antibióticos nestas infecções, sem estudo de seu padrão local de sensibilidade.

O *S. pneumoniae* é a principal causa de pneumonia comunitária e está associado a uma letalidade de 15 a 20% quando acompanhada de bacteremia secundária. Os beta-lactâmicos são a primeira opção para o tratamento, sendo substituídos pelos macrolídeos nos pacientes alérgicos. Infelizmente, a resistência vem aumentando para estes dois grupos de antimicrobianos, de acordo com os testes *in-vitro*. Porém, esta resistência é de baixo nível, com MIC próximo do ponto de corte dos testes de acordo com as recomendações do NCCLS, havendo sucesso no tratamento com os macrolídeos mesmo quando os testes indicam resistência. A equipe do Dr. Farrell do *GR Micro Ltd*, Londres, Inglaterra, detectou um novo padrão de resistência em cepas da Coréia do Sul, no qual os dois mecanismos estão envolvidos concomitantemente, alteração no alvo e efluxo do antibiótico. Deste modo esta resistência passa a ser de alto nível, podendo agora representar um sério problema para o tratamento destas infecções.

Apresentações:

1. Martin J, Wald E, Barbadora K, Green M. Very high frequency of erythromycin resistance (ER) in pharyngeal isolates of group A streptococcus (GAS) in elementary school children. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.

2. Farrell JD, Morrissey I, Bakker S, Felmingham D. Determination of macrolide resistance (Macr) mechanisms in *Streptococcus pneumoniae* (SPN) isolated in the PROTEKT 2000 study. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.

Resistência antibiótica (relacionado ao capítulo 85)

Enterococo resistente a vancomicina em hospitais brasileiros

Dois estudos foram apresentados no ICAAC abordando este tema. O primeiro Enterococo resistente à vancomicina (VRE) identificado em hospitais brasileiros foi encontrado em Curitiba no ano de 1.996 e foi o *E. faecium*, portador do gene *vanD2*. Até o ano 2.000 o VRE só havia sido encontrado também em São Paulo, mas nesse mesmo ano foi observado no Rio de Janeiro e em Porto Alegre. No Rio, os casos ficaram limitados a um surto em uma única unidade hospitalar, mas em Porto Alegre foram isolados **trinta e dois casos** em diferentes hospitais, sugerindo disseminação inter-institucional. As cepas isoladas nestes surtos pertenciam a dois clones distintos, mas em todos estes casos foi identificado o gene *vanA*.

Estudo apresentado pela equipe do Dr. Cordeiro avaliou 32 cepas isoladas de cinco diferentes hospitais de São Paulo, obtidas entre fevereiro e abril de 2.000. A resistência a vancomicina foi confirmada pelo E-test e o gene envolvido foi também o *vanA*. As cepas pertenciam a quatro subtipos distintos e todas eram sensíveis a linezolida, estreptomicina, ampicilina e doxiciclina. Eram resistentes a vancomicina, teicoplanina, gentamicina em altas doses, eritromicina e rifampicina. Os resultados sugerem disseminação das cepas dentro do hospital e para outras instituições e cidades. Apresentações:

1. Teixeira L. M., D'azevedo P., Dias C. G., Sukiennik T., Hentges J. D., Gonçalves A. L., Merquior V. L. C., Carvalho M. G. S. Genetic Relationship of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Strains Carrying the *vanA* Gene Isolated in Porto Alegre City, Brazil. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.
2. Cordeiro J. C., Silbert S., Reis A. O., Castanheira M., Sader H. S. Inter-Hospital Dissemination of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* (VREf) in Brazil. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.

Resistência antibiótica

(relacionado ao capítulo 85)

Enterococo resistente à linezolida

Outro ponto bastante preocupante é a facilidade para o desenvolvimento e disseminação da resistência do enterococo à linezolida. Nos pacientes utilizando o medicamento ela surge por pressão seletiva, mas também parece ser facilmente transmissível apesar do uso de medidas de Isolamento (quarto privativo, luvas e aventais) e Precauções Padrão. A equipe de Immaculada Herrero da Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, recomenda prudência no emprego deste antibiótico. Novos antibióticos estão sendo pesquisados, destacando-se a oritavancina, tigiliciclina e daptomicina.

Apresentações:

Herrero IA, Issa N, Piper K, et al. Nosocomial spread of linezolid-resistant vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (LRVREF): a new threat. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois

Resistência antibiótica (relacionado ao capítulo 85)

Resistência às quinolonas

A infecção do trato urinário está em segundo lugar dentre os processos infecciosos nos Estados Unidos, respondendo por cerca de sete milhões de episódios anuais. **A *E. coli* responde por 50 a 80% dos casos e o *Staphylococcus saprophyticus* representa de 5 a 15% dos episódios entre mulheres jovens. A droga de escolha para casos comunitários é o cotrimoxazol, sendo substituído por uma quinolona quando a resistência excede 20%. Entretanto, estudos recentes do *National Health Research Institute* de Taiwan e da *Universidad de La Rioja*, Logroño (Espanha) sugerem a emergência de alto nível de resistência a estes antibióticos e pode comprometer esta opção terapêutica.**

Estudos por biologia molecular dos mecanismos de resistência, empregando métodos do PCR, para determinar a seqüência de DNA nas cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacina (11,3% de alto nível e 21,7% de baixo nível) identificadas em 44 hospitais de Taiwan, permitiram determinar o loco genético envolvido **na mutação, que produz topoisomerasas com ligação reduzida às quinolonas**. O mecanismo de ação das quinolonas é sobre a DNA girase e a topoisomerase. Sobre a primeira enzima já eram conhecidas mutações que induziam baixo nível de resistência, que se associadas seqüencialmente à mutação na segunda enzima, levam ao desenvolvimento de alto nível de resistência, fazendo com que se redimensione a importância clínica da resistência de baixo nível a estes antibióticos.

A resistência às quinolonas tem aumentado acentuadamente nos últimos anos, principalmente da *E. coli* e da *K. pneumoniae*, que representam acima de 25,0% das infecções hospitalares. Equipe da universidade da Pensilvânia comparou 123 pacientes com infecções resistentes a estes antibióticos a um grupo de 70 pacientes com infecções susceptíveis. As principais topografias envolvidas nas infecções resistentes foram urinária (68,0%) e corrente sanguínea (13,0%). Os fatores de risco independentes foram (os números entre parênteses correspondem ao *Odds Ratio* e ao intervalo de confiança): uso recente de quinolonas (5,25; 1,81-15,26); internação prévia em unidades para pacientes crônicos (3,65; 1,64-8,15); uso recente de aminoglicosídeos (8,86; 1,71-45,99); idade avançada (1,03; 1,01-106). Assim, os esforços para controlar a resistência às quinolonas devem focar a redução do uso inapropriado destes antibióticos e dos aminoglicosídeos

Resistência antibiótica (relacionado ao capítulo 85)

Retorno à era pré-antibiótica: *Pseudomonas* resistente aos carbapenens, cefalosporinas, penicilinas, quinolonas e aminoglicosídeos.

Pseudomonas aeruginosa produtora de carbapenemase foi primeiramente detectada no Japão, mas rapidamente se disseminou para vários países. Na Universidade de Pittsburgh estas bactérias produzem a enzima VIM-1, que media a resistência ao imipenem e meropenem. Estas bactérias também são resistentes a piperacilina, ceftazidima, cefepime, ciprofloxacina e aos aminoglicosídeos. Eles foram isolados em casos de colangite, pneumonia, infecção do acesso vascular e do trato urinário. Os casos foram medicados com colistina, único antibiótico susceptível, porém, pacientes desenvolveram durante a terapêutica. O prognóstico foi altamente desfavorável, com evolução para infecção crônica endovascular (endocardite, aneurisma micótico e infecção da prótese vascular).

Apresentações:

1. Chen FJ, McDonald LC, Ho M, Lo HJ. Molecular epidemiology of ciprofloxacin reduced susceptible *Escherichia coli*: a herald for emerging resistance. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois
2. Saénz Y, Zarazaga M, Briñas L, Tenorio C, Portillo A, Torres C. Mutations in *gyrA*, *gyrB* and *parC* genes in nalidixic acid resistant *Escherichia coli* isolates obtained from food and from human and animal fecal samples. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.
3. Lautenbach E., Fishman N. O., Bilker W. B., Castiglioni A., Metlay J. P., Edelstein P. H., Strom B. L. Impact of the Long-Term Care Facility (LTCF) on the Emergence of Fluoroquinolone (FQ) Resistance in Nosocomial *Escherichia coli* (EC) and *Klebsiella pneumoniae* (KP) Infections. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.
4. Paterson D. L., Cornaglia G., Mazzariol A., Lamonaca V., Gruttadauria S., Marino I. A True Return to the Pre-Antibiotic Era? Endovascular Infections as Sequelae of Bacteremia with *Pseudomonas aeruginosa* Producing VIM-1, Resistant to Carbapenems, Cephalosporins, Penicillins, Quinolones and Aminoglycosides. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.