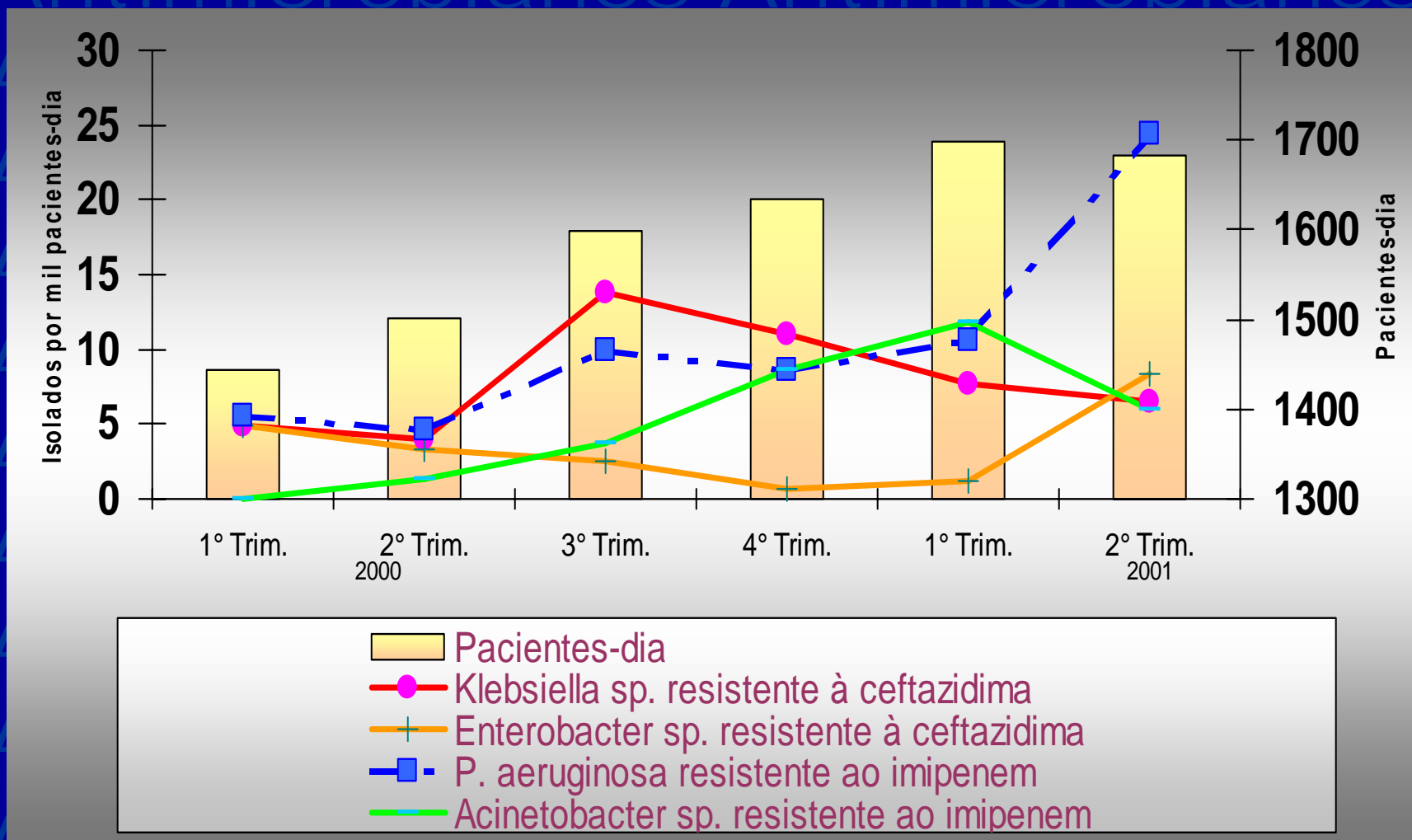
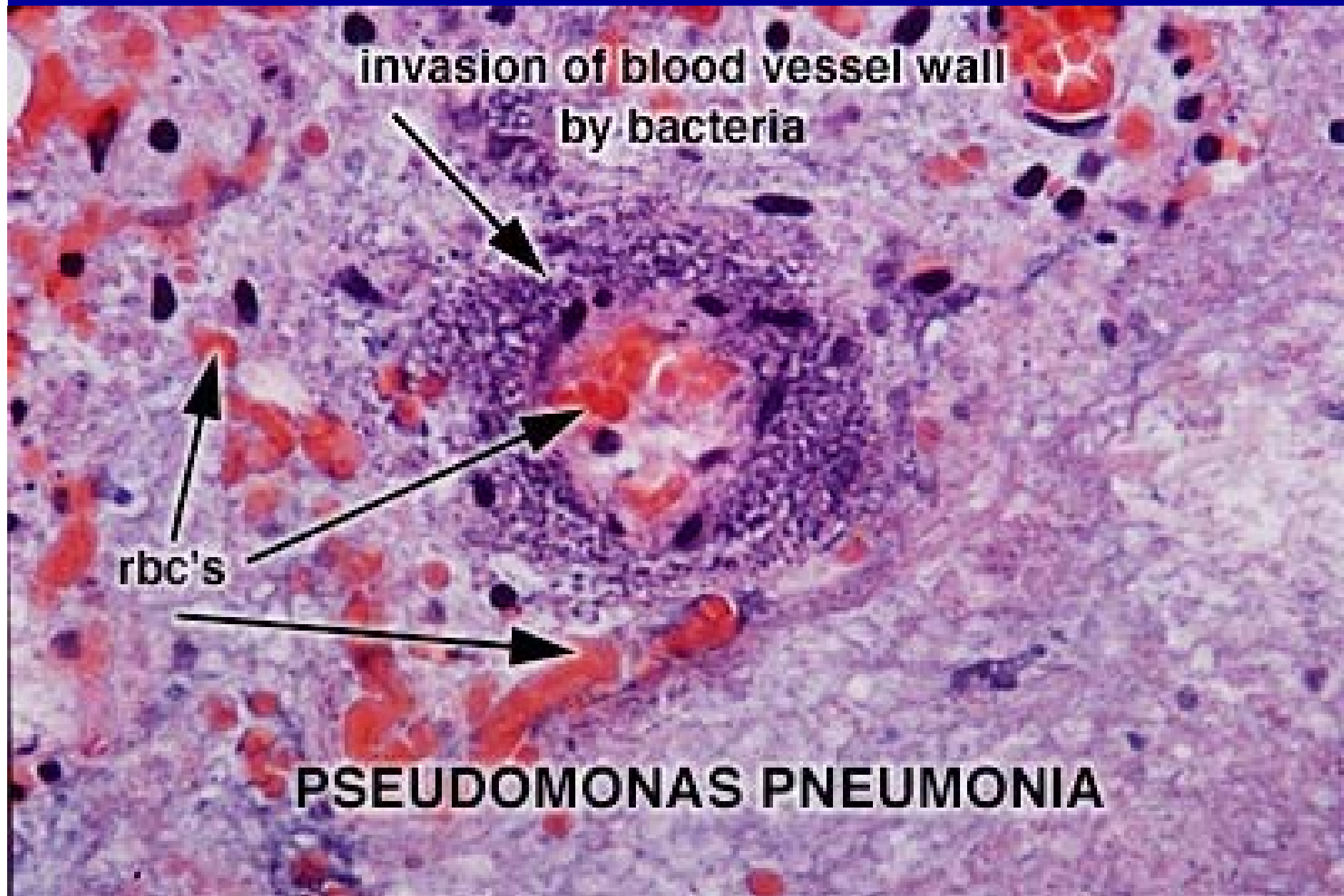


Ocorrência de organismos resistentes

UTI do HSPE





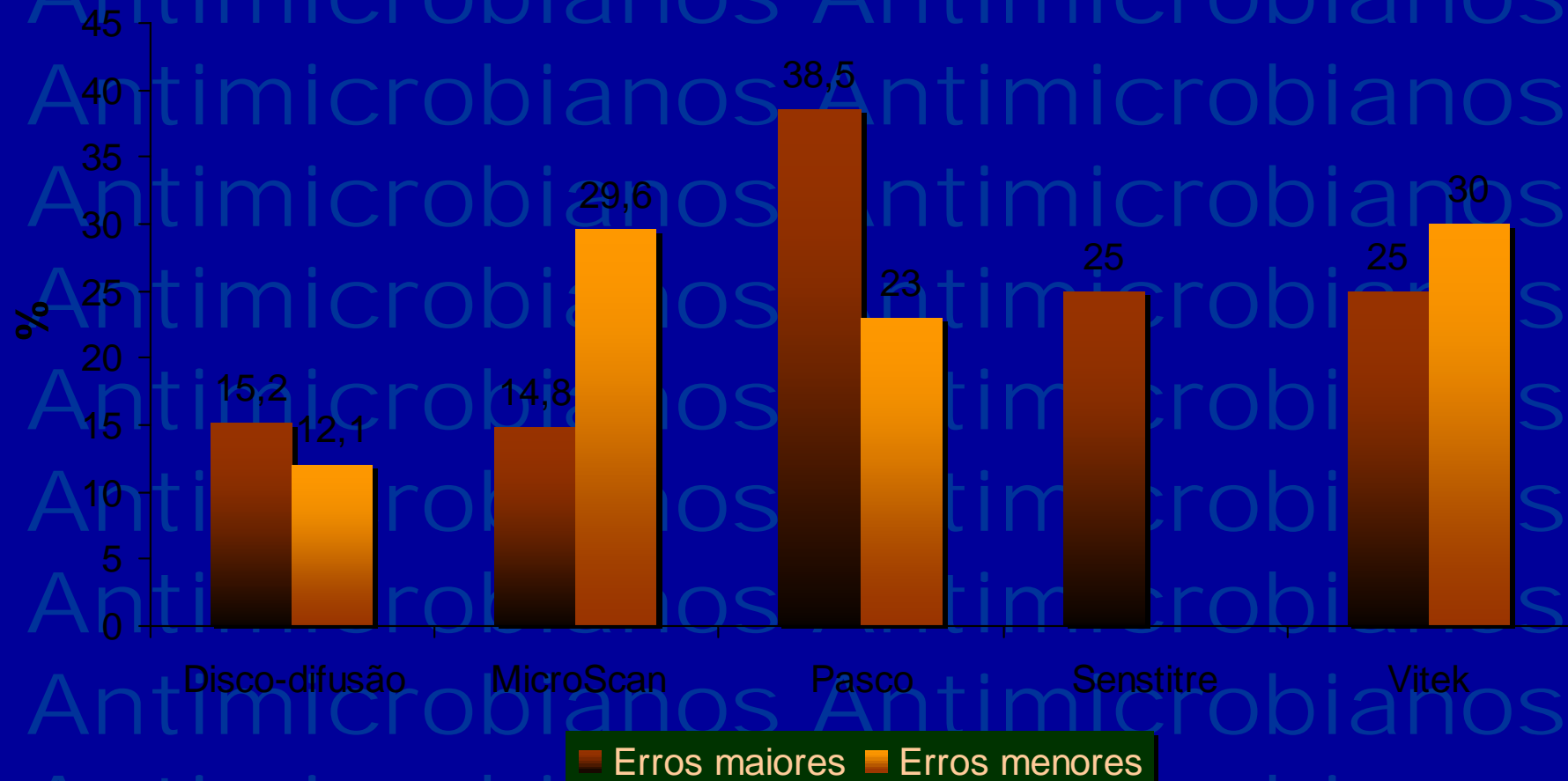
invasion of blood vessel wall
by bacteria

rbc's

PSEUDOMONAS PNEUMONIA

Antimicrobianos Antimicrobianos

Detecção de resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa*



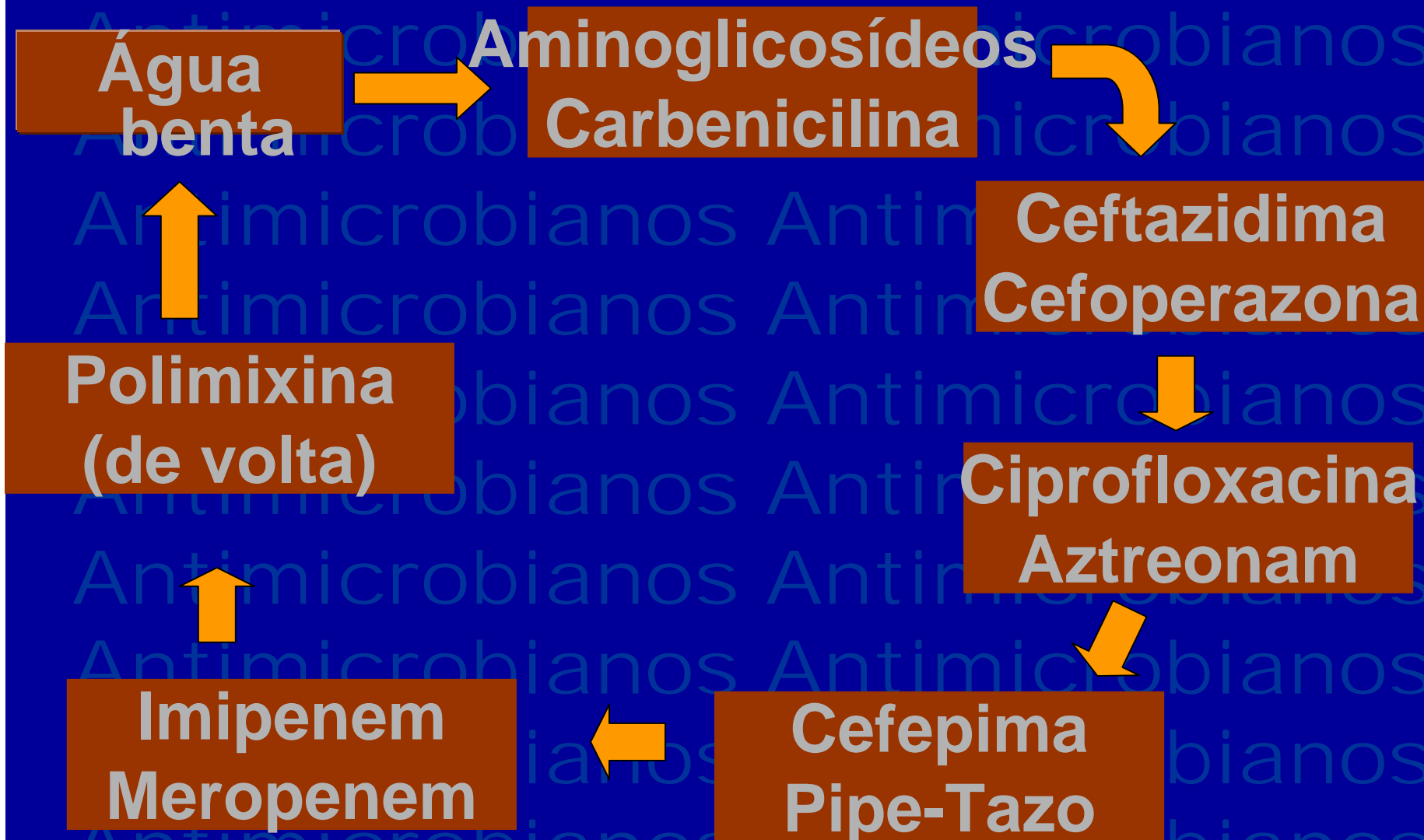
Steward - *J Clin Microbiol* 2003; 41(1): 351-8

Pseudomonas aeruginosa

Bombas de eflujo

Antimicrobiano	MexAB-OprM	MexCD-OprJ	MexEF-OprN	MexXY-OprM
Ticarcilina	R	s/R	s/R	s/R
Piperacilina	s/R	s/R	s/R	s/R
Ceftazidima	s/R	s/R	s/R	s/R
Cefepima	s/R	R	R	s/R
Aztreonam	s/R	s/R	s/R	s/R
Imipenem	S	S	S	S
Meropenem	R	s	s	s
Ciprofloxacina	R	R	R	R

História muito resumida das drogas anti-pseudomonas
Com a cronologia imprecisa



Prevalência

Situação

Resistência aos
carbapenêmicos

Brasil

15-35%

Sentry geral

37,5%

Sentry AL

25,7%

Surveillance Network USA 2000

14,2%

22,5%(UTI)

Reino Unido 1999

8,1%

15,6% (UTI)

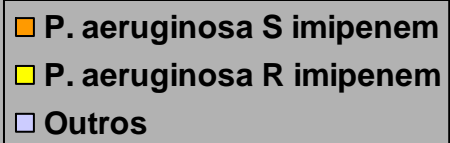
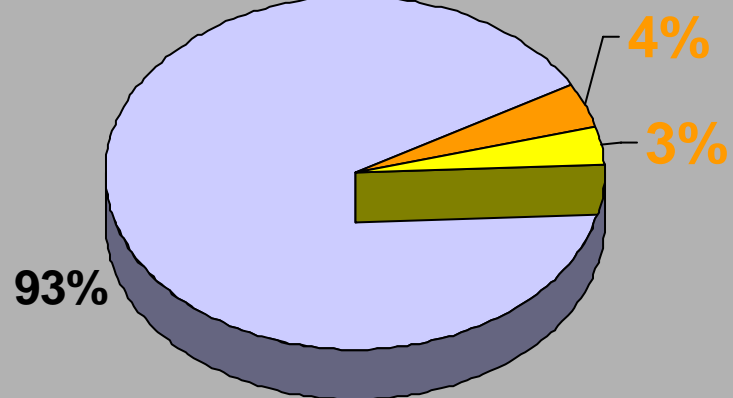
Sensibilidade de *P. aeruginosa*
isolados em hemoculturas

Antimicrobiano	%S de acordo com S imipenem	
	Sensíveis	Resistentes
Ceftazidima	82,1	13,4
Cefepima	88,1	23,1
Gentamicina	88,1	15,8
Amicacina	88,1	23,1
Ciprofloxacina	87,1	12,1
Pip-Tazo	85,1	18,3
Polimixina	100	100

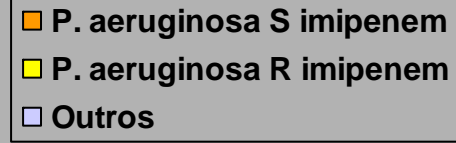
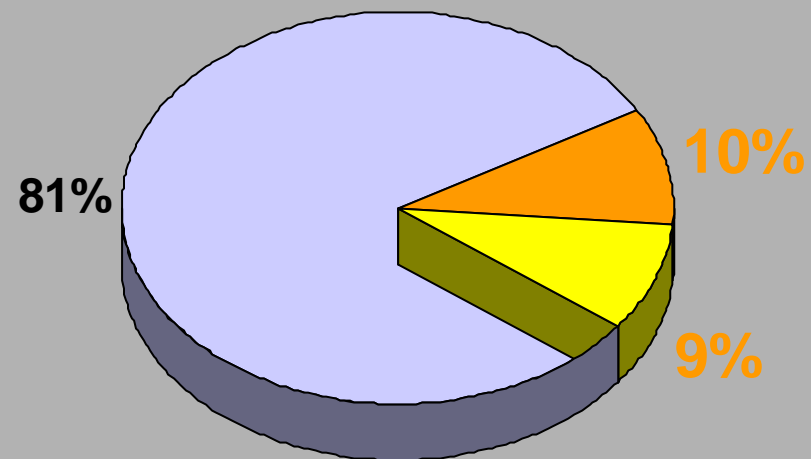
Reis, UNIFESP - 2003

Hemoculturas HSPE 2002

Hospital todo (n=2459)



UTI adulto (n=360)



P. Aeruginosa no HSPE/2002

- **188 hemoculturas positivas**
 - 78 isolados resistentes (42,8%)
- **Excluídos UTI e Queimados**
 - 25/62 R (40,3%)
- **UTI adulto**
 - 67 isolados no total
 - 25 resistentes (47,9%)

Sensibilidade de *P. aeruginosa*
isolados em hemoculturas no HSPE

Antimicrobiano	%S de acordo com S imipenem	
	Sensíveis	Resistentes
Ceftazidima	53,7	31,4
Cefepima	40	26,9
Gentamicina	31,9	15,4
Amicacina	50,8	41,2
Ciprofloxacina	51,9	23,9
Pip-Tazo	68,3	43,6
Polimixina	100	100

P. aeruginosa



Beta lactamase

Porinas

Efluxo



Hiper-expressão
AMP-C

Metaloenzimas

Freqüentemente há associação de dois ou mais destes mecanismos

Beta-lactamase AmpC

Uso de betalactâmicos
Indutores (cefoxitina e imipenem)

Mutação no gene regulatório
AmpD



Aumento da expressão do
Gene AmpC

Metalobetalactamases

- **Metalobetalactamases**
 - grupo 3 de Bush
 - geralmente cromossomiais; ocasionalmente em plasmídeos.
 - Detectadas com frequência em integrons.
- **Metalo: possuem íons zinco no seu sítio ativo.**
- **3 subgrupos.**

Metalobetalactamases

- 3 subgrupos: 3a , 3b e 3c
- 3a⇒ *Bacillus cereus* II , Ccra , IMI-1 , I1 e I2
- 3b⇒enzimas de *Aeromonas* spp
 - verdadeiras carbapenemases
 - hidrolisam carbapenems com alta especificidade .
- 3c⇒ *Legionella gormanii*.

Produção de metalobetalactamases

Tipo	Local/Ano de isolamento	Resistência
IMP-1	Japão, 1991 amplo espectro e	Cefalosporinas de carbapenems
VIM-1	Itália, 1997 exceção	Todos betalactâmicos com ao aztreonam
VIM-2	França exceção	Todos betalactâmicos com ao aztreonam
SPM-1	Brasil, 2002 exceção	Todos betalactâmicos com ao aztreonam

Antimicrobianos Antimicrobianos

Antimicrobianos **Metaloenzimas** Antimicrobianos

Antimicrobianos **Detecção** Antimicrobianos

- **Antibiograma**
- **Métodos específicos**
 - **Fita com EDTA ou 2-mercaptopropiônico**
- **PCR**

Metaloenzimas

Sensibilidade ao Aztreonam



Reis, UNIFESP - 2003

Tratamento experimental de pneumonia causada por
P. aeruginosa produtora de VIM-2

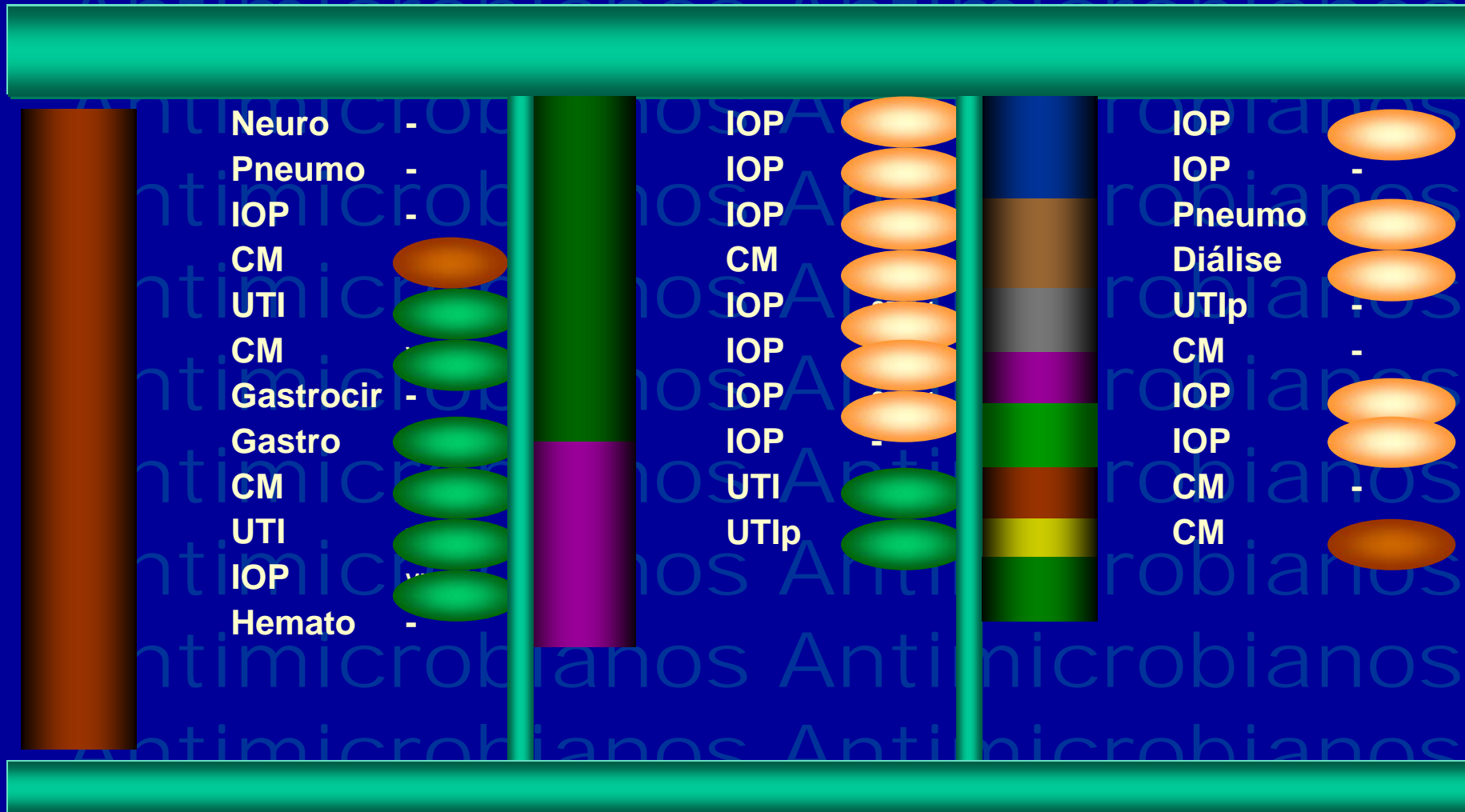


Bellais - Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(6): 2032

Posso usar aztreonam?

- Não há dados clínicos sólidos
- A sensibilidade pode ser tanto verdadeira, como artefato

Análise de *P. aeruginosa* R em isolados de hemoculturas



***P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos**

- **Meropenem**
- **Polimixina**
- **Aztreonam**
- **Ciprofloxacina**

Pseudomonas aeruginosa

Colistina aerossolizada

Diagnóstico	S adicional	Colistina	Antimicrobiano EV	Resposta
Pneumonia	(1) Nenhum	150mg 2x	Ceftazidima	Favorável
+ DPOC	(2) CTZ, AZT	Aztreonam		
SARA	Gentamicina	100mg 2x	Gentamicina	Favorável
Bronquite	Pip, CTZ, AZT	150mg 2x	Ceftazidima	Favorável

Hamer - Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 328

Testes de sensibilidade

- **Betalactâmicos: nenhuma correlação entre disco difusão e MIC**

Acinetobacter baumannii

Associação entre polimixina e rifampicina

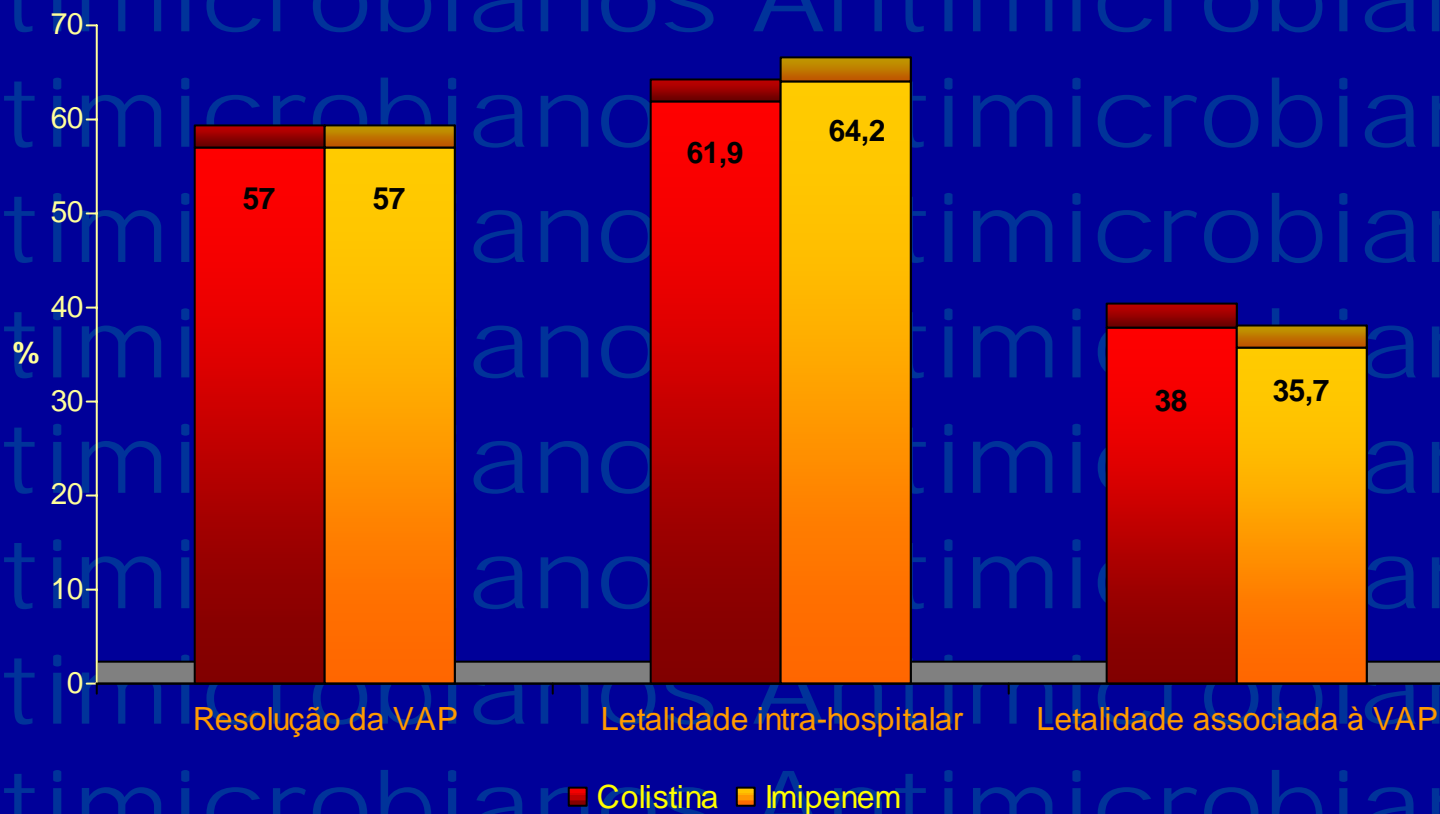
- **39 isolados multirresistentes**
- **Todos sensíveis à colistina**
- **15,2% sensíveis à rifampicina**
- **Sinergismo em 24h: 66,7%**

Acinetobacter baumannii
Tratamento do VAP com tetraciclinas EV

- 7 episódios de VAP
- Doxiciclina ou minociclina EV
- Sucesso em 6 pacientes

VAP - *Acinetobacter baumannii*

Imipenem versus colistina



Garnacho-Montero - CID 2003; 36: 1111

***Acinetobacter sp.* resistente aos carbapenêmicos**

- **Imipenem**
- **Polimixina**
- **Gatifloxacina ou moxifloxacina**
- **Sulbactam**

Pontos de corte para Enterobactérias

País	Ponto de corte			
	Cefotaxima (mg/L)		Ciprofloxacina (mg/L)	
	S	R	S	R
BSAC (UK)	2	4	1	2
CA-SFM (França)	4	>32	1	>2
CRG (Holanda)	4	>16	1	>2
DIN (Alemanha)	2	16	1	4
NCCLS (EUA)	8	64	1	4
NWGA (Noruega)	1	32	0.12	4
SRGA (Suécia)	0.5	2	0.12	2

Resistência natural

Antimicrobiano	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Ampicilina	R	R	R	
Amicacina		R	R	
Gentamicina				
Ticarcilina	R			
Cefalosporina 1a.			R	R
Cefoxitina		R	R	
Cefuroxima		r	r	
Tetraciclina				R
Cloranfenicol				
Polimixina				R*

Enterobacter aerogenes

Antimicrobiano	Caso 1	Caso 2
Ampicilina	R	R
Amoxi-clav	R	R
Cefalotina	R	R
Cefoxitina	S	R
Ceftazidima	S	R
Ceftriaxona	S	R
Cefepima	S	S
Pip-Tazo	S	R
Ciprofloxacina	S	R
Imipenem	S	S

Grupo 1

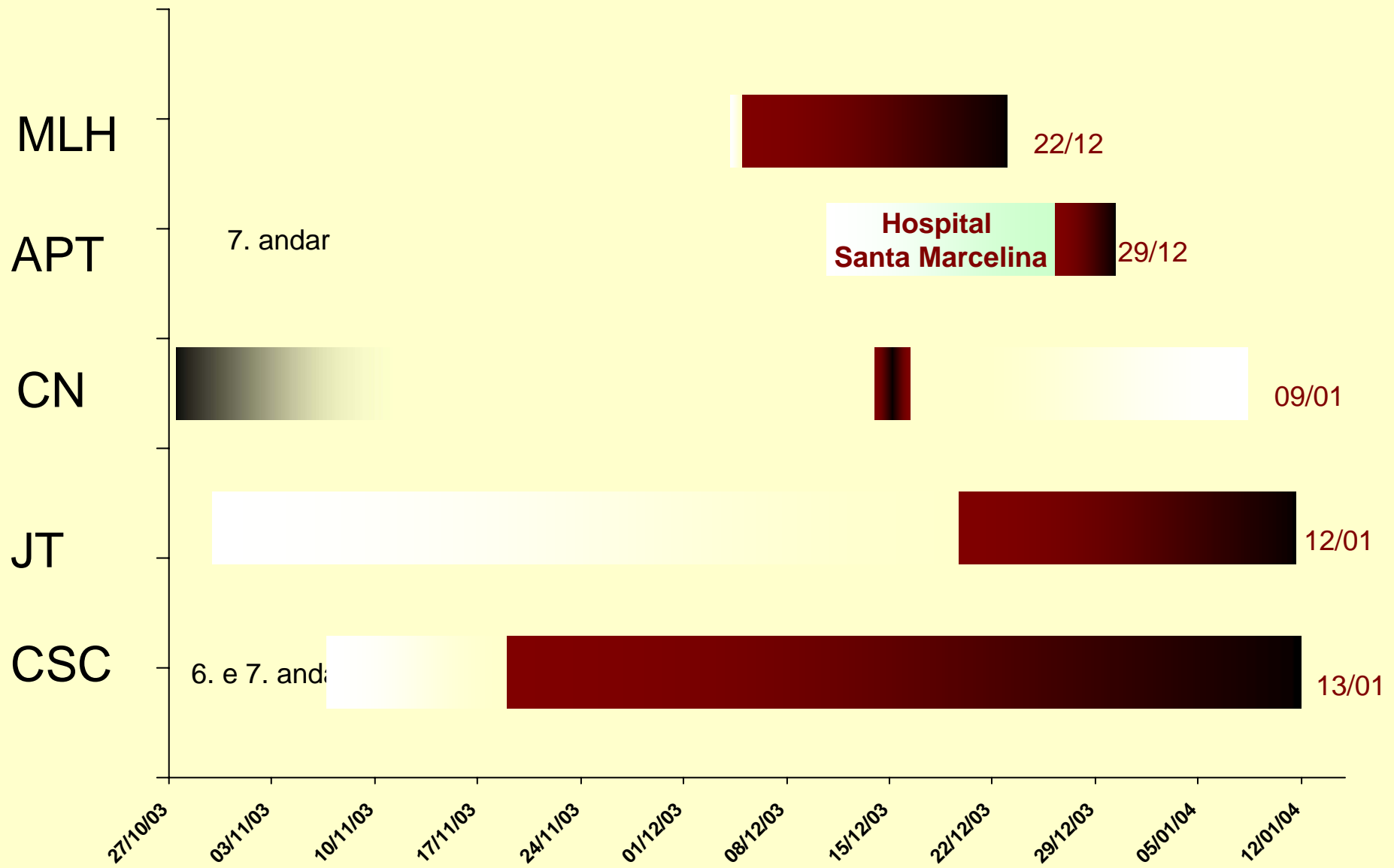
E. coli, Shigella, Proteus mirabilis, Salmonella

Antimicrobiano	Natural	Hiperprodução de AMP-C	TEM-1, TEM-2 SHV-1	ESBL	IRT
Ampicilina	S	R	R	R	R
Amicacina	S	R	S	S/r	R
Ticarcilina	S	R	R	R	R
Pip-tazo	S	R	S	S	R
Cefalosporina 1a.	S	R	R	R	S
Cefoxitina	S	R	S	S	S
Cefuroxima	S	R	S	R	S
Cefalosporina 3a.	S	R	S	R	R
Cefalosporina 4a.	S	S	S	S/R	S
Carbenicilina	S	S	S	S	S

Grupo 2

Klebsiella

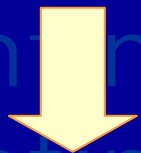
Antimicrobiano	Natural	K1	Hiperexpressão de SHV-1	ESBL	IRT
Ampicilina	R	R	R	R	R
Amicacina	S	R/s	r	S/r	R
Ticarcilina	R	r	R	R	R
Pip-tazo	S	S	S/r	S	R
Cefalo 1a.	S/r	R	R	R	S
Cefoxitina	S	S	S	S	R
Cefuroxima	S	r	S	R	S
Cefalo 3a.	S	S/r	S	R	R
Cefalo 4a.	S	S	S	S/R	S
Carbenicilina	S	S	S	S	S



S. aureus

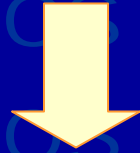


- Alta prevalência na comunidade
- Baixa mobilidade do gene



Disseminação lenta na comunidade

P. aeruginosa



- Baixa prevalência na comunidade
- Alta mobilidade do gene (mesma espécie)



Disseminação lenta na comunidade

Klebsiella pneumoniae



- Alta mobilidade do gene
- Transmissão para *E. coli*



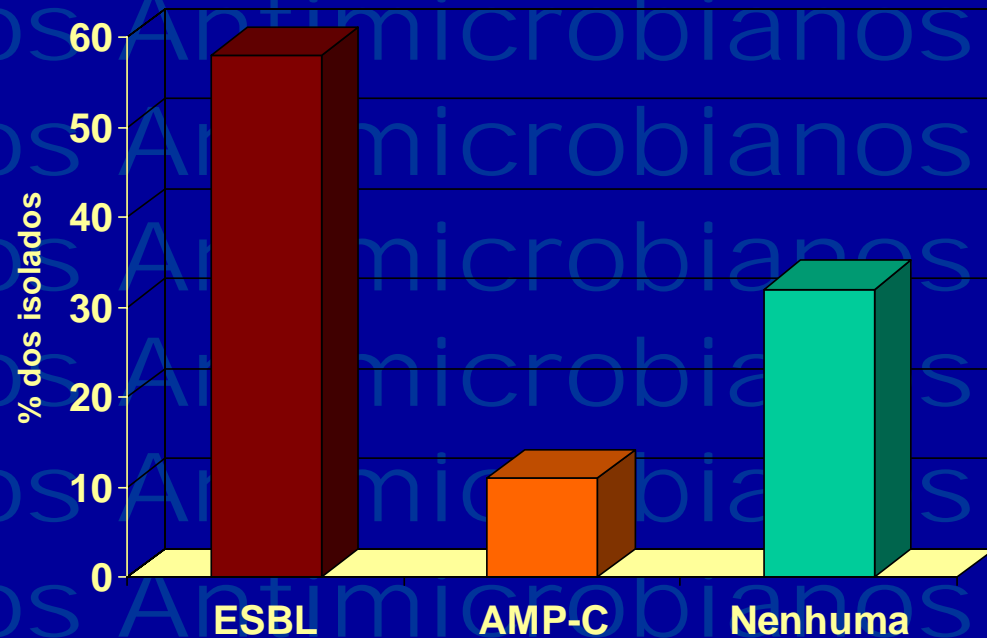
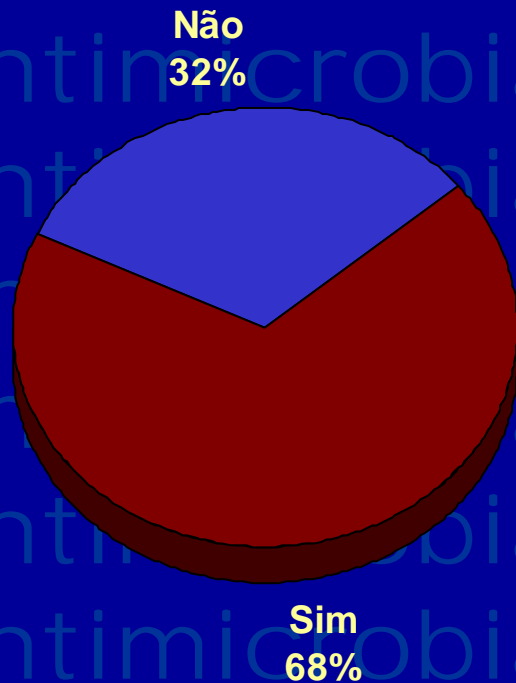
Provável disseminação menos lenta na comunidade

***Klebsiella pneumoniae* CBP-R**

- **Estudo em laboratório**
- **Expôs dois isolados de *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenêmicos**
- **Selecionou solados com sensibilidade diminuída ao meropenem, mas não ao imipenem**
- **Sugere redução da permeabilidade**

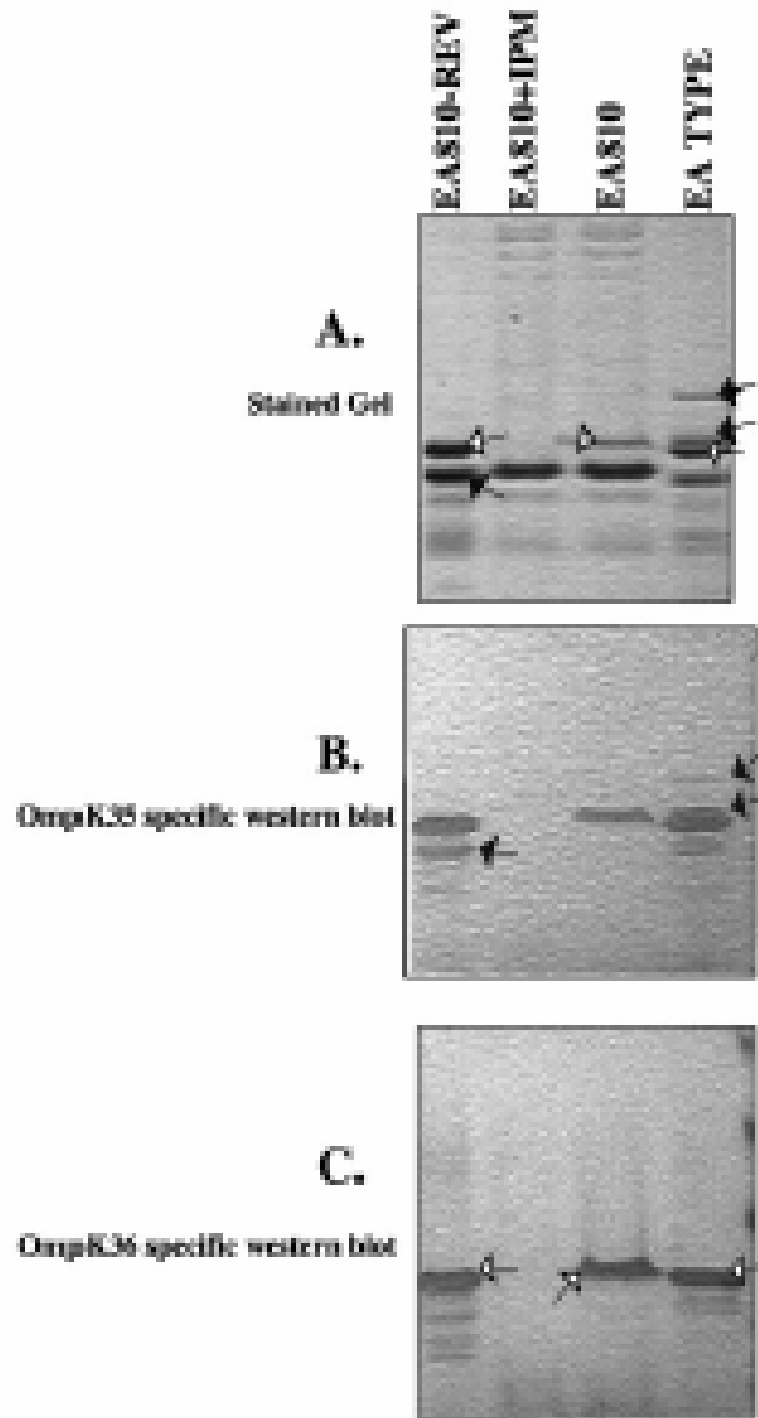
***K. pneumoniae* produtora de β -lactamase
com ação sobre antimicrobianos de
maior espectro**

Produção de enzima



24 hospitais
n=408

Moland - AAC 2002



YIGIT - ANTIMICROBIAL AGENTS
AND CHEMOTHERAPY, Dec. 2002,
p. 3817–3822

Autor	Porina	β lactamase	PipTazo	Aztreonam	MIC IMP	MRP	CFX	CAZ	CPM
Bradford AAC 1997	OMP k42	ACT-1	>512	16-32	8-16		32-128	32-128	2-16
Cao JAC 2000	OMP k41		>256	>256	16	32	32		
Yigit AAC 2001	?	KPC-1 Inib.CLAV	8		16	16	32	32	
Crowley AAC 2002 S: Amica, genta, cipro	OMP k36	SHV	>256	>256	8	16	>256	>256	
Yigit AAC 2003 <i>K. oxytoca</i>	?	KPC-2	>128	>64	32	32	>32	>64	>32
Poirel AAC 2004	?	OXA-48	512	512	64	64		512	32

Functional classification of β -lactamases

Bush-Jacoby-Medeiros	Bush 1989	Richmond-Sykes class	Mitsuhashi-Inoue type	Molecular class	Preferred substrates	Inhibited		
						CAB	EDTA	
1	1	Ia, Ib, Id	CSase	C	Cephalosporins	-	-	AmpC
2a	2a	Not included	PCase V	A	Penicillins	+	-	G+
2b	2b	III	PCase I	A	Penicillins cephalosporins	+	-	TEM-1/2 SHV-1
2be	2b9	Not included	CXase	A	Penicillins,narrow extended cephalosporins monobactams	+	-	TEM3-26 SHV2-6
2br	Not incl	Not included	Not included	A	Penicillins	±	-	TEM-30-36
2c	2c	II, V	PCase IV	A	Penicillins, carbe	+	-	PSE-1-4
2d	2d	V	PCase II, III	D	Penicillins,oxa	±	-	OXA-1-10
2e	2e	Ic	CXase	A	Cephalosporins	+	-	
2f	Not incl	Not included	Not included	A	Penicillins, cephalosporins, carbapenems	+	-	NMC-A
3	3	Not included	Not included	B	Most b-lactams, carbapenems	-	-	+ <i>S.maltophilia</i> , <i>B.fragilis</i>
4	4	Not included	Not included N	Dc	Penicillins	-2	-	? <i>P.cepacia</i>

Bush AAC 1995; 39(6):1211

Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos

- *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*
 - Desde 1987
 - Surto de grande porte: UK, 1993
- *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*
- *Salmonella*
- *Citrobacter*

Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos
**Porque é necessária a associação de uma
enzima à deficiência de porinas?**
Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos
Antimicrobianos Antimicrobianos

Klebsiella pneumoniae CBP-R

- **3 isolados resistentes**
- **Relação com uso prévio de cefotetan**
- **Perda de porina OMP 42kDA**
- **Associado com produção de β lactamase ACT-1**
 - AMP-C plasmideal
- **Comparou com isolados produtoras de ACT-1 que não possuíam deficiência de porina**
- **Não encontrou resistência alta ao imipenem**

***Klebsiella pneumoniae* CBP-R**

- 2 isolados com MIC aumentado
- Deficiência de porinas de 35 e 36kDA
- Estudo *in vitro*
- Inserção de genes
 - Inserção de derivados de ESBL SHV e TEM: aumenta o MIC mas não há resistência franca
- Análise
 - Inserção de derivados de AMP-C
 - Depleção de porinas

Klebsiella pneumoniae CBP-R

Strain	Plasmid	Enzyme	MIC (mg/ml) at the indicated inoculum (CFU/ml):							
			FOX, 10 ⁹ 10 ⁷	FEP 10 ⁵	10 ⁷	IPM 10 ⁵	10 ⁷	MEM	CIP, 10 ⁵	
C1-AC233	pMG233	AmpC	>256	1	>256	64	64	16	16	8
C1-AC245	pMG245	AmpC	>256	1	>256	32	64	16	16	4
C1-AC248	pMG248	AmpC	>256	2	>256	32	64	4	16	8
C1-AC252	pMG252	AmpC	>256	2	32	1	2	2	4	32
C2-AC248	pMG248	AmpC	>256	8	32	64	64	16	16	0,5
C2-AC250	pMG250	AmpC	>256	2	16	16	32	4	8	0,5
C2-AC252	pMG252	AmpC	>256	4	32	32	2	0,5	2	4

***Klebsiella pneumoniae* CBP-R**

Strain	Enzyme	MIC (mg/ml)		MEM	
		IPM	BRL	BRL	
		<u>Não</u>	<u>Sim</u>	<u>Não</u>	<u>Sim</u>
C1-AC233	AmpC	64	1	16	2
C1-AC248	AmpC	64	4	16	2
C1-AC252	AmpC	32	2	4	2

'BRL - Inibidor de beta-lactamase

Klebsiella pneumoniae CBP-R

Strain	Enzyme	MIC (mg/ml)			
		IPM		MEM	
		OmpK36		OmpK36	
		Sim	Não	Sim	Não
C1-AC248	AmpC	2	32	0.25	16
C2-AC248	AmpC	0.5	64	0.25	16

Martinez-Martinez - AAC 1999

Klebsiella pneumoniae CBP-R

- **β -Lactamase**
 - Aumenta o MIC, não necessariamente confere resistência de alto nível
 - Altamente prevalente e móvel
- **↓ Expressão de porinas**
 - Por si só suficiente para conferir resistência de alto nível
 - Constitutiva/indutiva?
- **Do ponto de vista de seleção, a associação provavelmente confere mais estabilidade à cepa**

***Klebsiella pneumoniae* CBP-R**

- ***Klebsiella oxytoca***
- **Um isolado**
- **KPC-2**
- **Grupo 2F/Classe A**
- **Inibida por clavulanato**
- **Localizada em transposon**

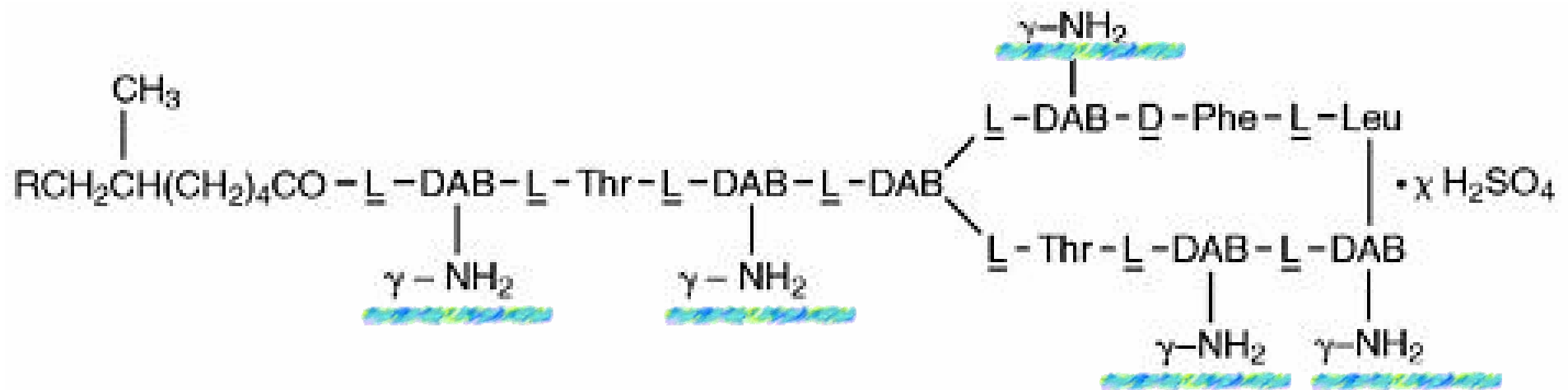


Polimixina

Pseudomonas aeruginosa

Uso de polimixina

- **23 pacientes criticicamente enfermos**
- **18 VAP, 5 infecções intra-abdominais**
- **7 óbitos**
- **Resposta clínica favorável em 14 (61%)**



Polymyxin B₁ (R=CH₃)

Polymyxin B₂ (R=H)

DAB=α,γ-diaminobutyric acid

Polimixina

- 5 grupos amino
- Ligam-se aos fosfolípidos das membranas
- Ligam-se aos tecidos e apresentam pequena concentração livre

*Craig & Kunin – J Pharmacol Experim Ther 1973;
184:757*

Kunin & Bugg – J Infect Dis 1971; 124: 394

Kuntzman e cols - Ann N Y Acad 1973, 226:131-47

Polimixinas

- **Polimixina B**
 - **Maior eficácia**
 - **Menor toxicidade**

Polimixinas

- Qual é o papel da polimixina?

Prevenção

- **Vale a pena isolar sem cultura de vigilância?**
- **Qual o papel do controle de antimicrobianos?**
- **Vale a pena restringir classes específicas?**