

RESUMO DE TESE

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO HOSPITALAR E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS E AO TELURITO EM *ENTEROBACTERIACEAE*, COM REFERÊNCIA ESPECIAL A *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF HOSPITAL INFECTION AND ITS RESISTANCE BOTH TO ANTIMICROBIALS AND TO TELLURITE IN *ENTEROBACTERIACEAE* WITH SPECIAL REFERENCE TO *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

As prevalências de *Klebsiella pneumoniae* em fezes de pacientes hospitalizados e ambulatoriais foram similares. A média de marcadores de resistência não determinou diferença significativa para os dois ambientes.

Em outra abordagem verificamos, entretanto, que a prevalência de enterobactérias fecais resistentes ao íon telurito foi maior entre pacientes internados há mais de uma semana do que entre aqueles com menos de uma semana. Na segunda etapa de internação o número de marcadores de resistência por cepa foi maior, além de detectarmos uma modificação no espectro de espécies resistentes ao telurito. Sugerimos que tais fenômenos representem a pressão de colonização de germes hospitalares sobre a flora fecal de pacientes hospitalizados. A utilização de meios seletivos, contendo antimicrobianos, no estudo dos processos de colonização pode trazer contribuições para o conhecimento dos mesmos processos.

As modificações da microbiota intestinal determinam alterações nas espécies microbianas associadas a infecções hospitalares assim como nos seus perfis de resistência. Pudemos mostrar que cepas de *K. pneumoniae* isoladas de infecções urinárias adquiridas no ambiente hospitalar apresentavam codificação plasmidial para a multirresistência a antimicrobianos e a íons telurito e mercúrico. Detectamos plasmídios únicos de alto peso molecular transferíveis por conjugação.

Entre cepas de *K. pneumoniae* isoladas de surto de infecção nosocomial encontramos uma heterogeneidade - detectada pela biotipagem - e uma diversidade de plasmídeos codificando a multirresistência. O não achado de plasmídio único levou-nos a sugerir que o problema da

The prevalence of *Klebsiella pneumoniae* in faeces of asymptomatic in-patients and out-patients was the same. In addition, the average of resistance markers found in strains from both environments did not show any significant difference.

However, the prevalence of tellurite-resistant enterobacteria isolated from faeces of in-patients admitted longer than one week was significantly higher than the one found in the first week of admission. In the second turn of the hospitalization the number of resistance markers per strain was higher and a different set of tellurite-resistant bacterial species arose. We suggest these facts are best explained by the colonization pressure of the hospital bacteria on the intestinal environment of in-patients. Further application of selective media with added antimicrobial drugs may help a better understanding of the mechanisms of bacterial colonization.

The modifications of the intestinal microbiota results in a changing in the microbial species associated with nosocomial-acquired infections as well as with their multiresistance. We could demonstrate that *K. pneumoniae* strains isolated from urinary infections acquired in the hospital environment were multiresistant to antibiotics and to the tellurite and mercuric ions. Single high molecular weight plasmids which could be transferred by conjugation were found.

Among *K. pneumoniae* isolated from nosocomial infections a populational heterogeneity (assessed by biotyping) and a plasmidial heterogeneity were detected. As a single plasmidial species was not found. It is suggested that the subject of the bacterial multiresistance should be focused considering the selective mechanisms which

multirresistência bacteriana seja enfocado considerando-se os mecanismos de seleção que operam no ambiente hospitalar. Mostramos que uma história de hospitalização prévia está associada significativamente a infecção por bactérias multirresistentes (mais do que cinco marcadores de resistência). Tal fato decorrente de colonização prévia e da persistência de cepas nosocomiais multirresistentes no trato intestinal dos pacientes.

Escherichia coli e *K. pneumoniae* isoladas de pacientes hospitalizados e ambulatoriais foram estudadas no tocante aos marcadores de resistência provavelmente associados a plasmídios. Para cepas de pacientes ambulatoriais verificamos uma independência relativa na associação dos marcadores, se ajustando a equação de Poisson modificada (obtida com a exclusão das cepas sem marcadores de resistência). Para as cepas hospitalares as associações foram dependentes, como consequência da seleção no ambiente nosocomial. Uma alta associação foi detectada para *K. pneumoniae*, um importante agente de infecção urinária hospitalar. Para *E. coli*, verificamos em dois anos, ajuste das frequências a distribuição de Poisson sugerindo um caráter randômico de associação dos marcadores de resistência.

Quando excluímos os padrões contendo marcadores para gentamicina, amicacina e cefalosporina verificamos uma tendência a associações randômicas expressas pelo melhor ajuste de Poisson. Estes resultados estão de acordo com o importante papel destes marcadores na seleção de cepas bacterianas no ambiente hospitalar. Para estes marcadores em particular foram determinadas equações de distribuição de frequências de caráter combinatório.

Constatamos também que a distribuição dos marcadores individuais de resistência para cepas ambulatoriais pode ser considerada como a de Poisson. Se assumimos a ocorrência de associações independentes para os marcadores de resistência, uma distribuição do mesmo tipo ocorre para as associações dos marcadores em diferentes números. Cerca de dois terços dos pares de marcadores de resistência analisados mostraram associações independentes. O mesmo ocorreu para padrões de cepas hospitalares de *E. coli* que não expressavam marcadores de resistência para gentamicina, amicacina e cefalosporina.

are operative in the hospital environment. Its role in the bacterial selection was assessed by studying urinary infections occurring in patients previously admitted in a hospital. The history of previous hospitalisation was shown to be significantly associated to infection by multiresistant bacteria (more than five resistance markers). This is due to the previous colonization and the persistence of multiresistant nosocomial bacteria in the patient's intestinal tract.

Escherichia coli and *K. pneumoniae* isolated from in-patients and out-patients were surveyed for resistance markers probably associated with plasmids and their resistance patterns were compared. For out-patients strains we verified a relative independence in the association of resistance markers, as established by a modified Poisson's equation, obtained without the inclusion of non-resistant strains in the calculations. On the other association, as a consequence of the bacterial selection that occurs at the nosocomial environment. A strong association was detected for *K. pneumoniae*, a increasingly important agent of urinary infections acquired in the hospital. For *E. coli* we verified for two years, an almost complete adjustment to the Poisson's equation suggesting a random association for the resistance markers.

When those resistance patterns that include gentamycin, amikacin and cephalosporin were excluded it was verified a trend towards a random association as suggested by a better adjustment to the Poisson's equation. These results are consistent with an important role for those resistance markers in the selection of bacterial strains at the nosocomial environment. For those markers an association of combinatory nature was detected.

We also verified that the distribution of the individual resistance markers for community could be assumed as a typical Poisson's distribution. If one assumes an independent association for the resistance markers a distribution of the same kind should be expected for the associations of different numbers of markers. Two thirds of the pairs of resistance markers examined showed an independent association. The same was found for patterns derived of hospital *E. coli* which did not express resistance markers for gentamicin, amikacin and cephalosporin.

As frequências obtidas para os marcadores individuais foram utilizadas para a predição de frequência de padrões de resistência de *E. coli* isoladas de infecção urinária de pacientes ambulatoriais. Verificamos que as frequências calculadas para dois terços dos padrões de resistência se ajustavam aquelas encontradas no estudo dos antibiogramas.

The frequencies obtained for individual markers were to predict for the resistance patterns exhibited by *E. coli* from urinary infections that arose in the community. We verified that frequencies found for two-thirds of the resistance patterns agreed with the results of the antibiogram.

José Augusto Adler Pereira

Tese apresentada ao Instituto de Microbiologia da
Universidade Federal do Rio de Janeiro para
obtenção do Título de Doutor.
Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 1990.