

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Resistência antimicrobiana em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* em um hospital na cidade de Uberlândia, Minas Gerais

Ana Meline Almeida

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Uberlândia – MG
Julho – 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Resistência antimicrobiana em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* em um hospital na cidade de Uberlândia, Minas Gerais

Ana Meline Almeida

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges
Instituto de Ciências Biomédicas
Orientadora

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Uberlândia – MG
Julho – 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Resistência antimicrobiana em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* em um hospital na cidade de Uberlândia, Minas Gerais

Ana Meline Almeida

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges
Instituto de Ciências Biomédicas
Orientadora

Homologado pela coordenação do Curso
de Ciências Biológicas em __/__/__

Aprovado pela Banca Examinadora em: 25/07/2017
Nota: 100,0

Profa. Dra. Celine de Melo

Uberlândia – MG
Julho – 2017

Agradecimentos

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para minha formação. Em especial, agradeço a Lizandra Ferreira de Almeida e Borges (minha orientadora), por acreditar e me motivar durante a construção desse trabalho.

Agradeço à Universidade Federal de Uberlândia, onde me formei no curso de Letras e também finalizo o Curso de Ciências Biológicas.

Agradeço imensamente ao Programa Instituição de Bolsas de Iniciação à Docência (PIBID), que me apoia formalmente, desde 2014.

Não poderia deixar de agradecer aos muitos colegas que me apoiaram nos momentos mais difíceis, compartilhando informações, e aos que me convidaram para participar de palestras e visitas técnicas. Vocês são todos muito especiais e grande fonte de minha felicidade profissional.

Agradeço também ao André Pereira e ao Alexandre Vasconcelos pelo tempo dedicado à leitura crítica desse trabalho.

Não poderia esquecer de agradecer a minha família – minha mãe, irmãs e meus filhos –, pela paciência, carinho e dedicação que têm comigo. Tenham a certeza de que vocês são o que amo com mais ardor.

RESUMO

Klebsiella pneumoniae é um dos principais microrganismos que mais ocorrem nos hospitais, apresentando resistência a cerca de 95% dos fármacos atualmente utilizados. O objetivo do estudo foi investigar os padrões de resistência de amostras clínicas de *K. pneumoniae* em um hospital público no município de Uberlândia, Minas Gerais. Foram analisadas 42 amostras resistentes aos carbapenêmicos, entre 2013 a 2015, e considerados os padrões de resistência a outros antimicrobianos e suas classes, além de classificá-los em multirresistente (MDR) ou extensivamente resistente (XDR). Os resultados mostraram que a maioria das amostras provinha de locais fora da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), infecção urinária e resistência a fluorquinolonas e monobactâmicos. Além disso, observou-se 4% de resistência à Polimixina B e a maioria dos isolados mostraram-se extensivamente resistentes. Culturas isoladas revelaram-se resistentes aos principais antimicrobianos, particularmente nas UTIs e no ano de 2014. Sabe-se que muitos fatores diferentes afetam o desenvolvimento da resistência microbiana e, portanto, é necessário aumentar as medidas preventivas como rotina comum de assistência ao paciente, envolvendo uma efetiva desinfecção do ambiente, orientação contínua ao processo de higienização das mãos, além do controle apropriado dos antimicrobianos utilizados.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenêmicos, resistência

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO.....	01
2-OBJETIVOS.....	06
2.1-OBJETIVO GERAL.....	06
2.2-OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	06
3- METODOLOGIA	07
3.1-LOCAL DE ESTUDO.....	07
3.2-RECUPERAÇÃO DAS AMOSTRAS.....	07
3.3- ANTIBIOGRAMA.....	07
3.4- ANÁLISE DOS DADOS.....	08
3.5- ÉTICA DO ESTUDO.....	08
4-RESULTADOS.....	09
5-DISCUSSÃO.....	14
6-CONCLUSÃO.....	20
7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
8-ANEXO.....	26

1. INTRODUÇÃO

As bactérias gram negativas são assim denominadas pelo comportamento diante da coloração de Gram (JUNQUEIRA et al., 1997). Muitas destas estão classificadas dentro da família Enterobacteriaceae, também conhecidas como bacilos entéricos, cujos representantes estão entre os de maior importância médica, principalmente os anaeróbios facultativos, fermentadores da lactose, por serem patógenos oportunistas e responsáveis por várias doenças dentro e fora dos hospitais (RODRIGUES, 1997; WIENER et al., 1999).

Existem gêneros importantes, que pertencem a família Enterobacteriaceae, encontrados com frequência nas infecções em seres humanos, isolados de várias amostras biológicas. Destaca-se com mais frequência os gêneros *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Morganella* e *Salmonella* estando muito associados a infecções de corrente sanguínea, pneumonias hospitalares, infecção do trato urinário, infecções de pele e tecidos moles (FLUIT et al., 2001).

Os pacientes debilitados e imunocomprometidos são muito susceptíveis às infecções hospitalares por enterobactérias, principalmente após a realização de processos invasivos nos quais as mucosas são rompidas, e, geralmente, colonizadas por cepas ambientais ou endógenas (PITOUT, 2008; WINN et al., 2008). Fatores como idade avançada, hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e o uso irracional de antimicrobianos são de grande risco para a ocorrência de infecções oportunistas, que geram um aumento da taxa de mortalidade em pacientes infectados (GUPTA et al., 2011).

Dentre as bactérias da família Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae* é considerada um microrganismo que pode fazer parte da microbiota normal em humanos, mas é um problema frequente e de grande importância no ambiente hospitalar. Acomete principalmente o trato intestinal e respiratório, tendo como forma principal de transmissão as mãos dos profissionais de saúde (MOREIRA, 2011; SOARES, 2012; TZOUVELEKIS, 2012).

Segundo Seibert et al. (2014), a espécie *K. pneumoniae* é isolada com maior frequência entre os espécimes clínicos, em secreções traqueais, urina, hemocultura, fezes e líquido peritoneal, podendo causar pneumonia (pneumonia de Friedländer), meningite, infecções urinárias e até sepse.

Pacientes hospitalizados, principalmente em UTI, imunodeprimidos e em uso de dispositivos invasivos, como cateter, sonda, punção venosa periférica e outros, têm sido muito associados a infecções por microrganismos produtores da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) (MARCHAIM et al., 2008), responsável por expressar resistência a vários antimicrobianos (MOREIRA, 2011).

K. pneumoniae, produtora desta carbapenemase, vem sendo estudada há algumas décadas e foi identificada pela primeira vez nos Estados Unidos em 1996, na Carolina do Norte (SEIBERT et al., 2014). Tornou-se um problema de saúde pública e seu fator de virulência se deve ao fato dessa bactéria ser capaz de transmitir o gene que codifica esta enzima, localizado em plasmídeo, e outras enzimas que também conferem resistência aos antimicrobianos (MOREIRA, 2011; FIGUEIRAL, 2015).

KPC é uma carbapenemase da classe A, uma serina beta-lactamase, detectada, até o momento, com mais frequência em cepas de *K. pneumoniae*. A ação dessa enzima consiste em provocar a hidrólise da maioria dos Beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, que são muito usados em hospitais no caso de infecções por microrganismos multirresistentes (YIGIT et al., 2001; MOREIRA, 2011).

Os microrganismos multirresistentes são aqueles resistentes a quase todas as classes de antimicrobianos testados em exames microbiológicos. Segundo Magiorakos et al. (2012), foram definidas três categorias para resistência adquirida, para bactérias multirresistente (MDR), extensivamente resistente (XDR) e pan-resistentes (PDR). O MDR foi definido como não susceptibilidade adquirida a pelo menos um agente em três ou mais categorias antimicrobianas, o XDR foi definido como não susceptibilidade a pelo menos um agente em todas as categorias

de antimicrobianos com menos dois ou menos (ou seja, isolados bacterianos permanecem suscetíveis a apenas um ou duas categorias) e PDR foi definida como não susceptibilidade a todos os agentes em todas as categorias antimicrobianas.

A multirresistência bacteriana está associada a utilização empírica inadequada de antibióticos (irregularidade, subdosagem, baixa absorção dos medicamentos, dentre outros fatores), possibilitando às bactérias a transmissão da resistência adquirida e acumulada a diferentes classes de antimicrobianos (MCGEER, 2004; GAITE, 2008).

Os Beta-lactâmicos respondem por mais de 65% das prescrições empregadas no tratamento de infecções por organismos produtores de KPC (ANDERSON et al., 2001; BUSH, 2012; GEORGIOU; MARIA, 2014). Esse grupo está entre a classe dos melhores agentes antimicrobianos e são os fármacos mais escolhidos devido a sua eficácia e segurança clínica por terem alta toxicidade seletiva e por terem, também, sua atividade estendida ou restaurada por manipulações em sua estrutura química (CHANT et al., 2013). São quatro os principais subgrupos disponíveis para uso clínico: penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e os carbapenêmicos (ESSACK, 2001).

Dentre os Beta-lactâmicos, os carbapenêmicos são os mais eficientes no tratamento de infecções graves por bactérias resistentes a outros fármacos (NORDMANN et al., 2011). Esta classe de antimicrobiano demonstra atividade de amplo espectro tanto para gram positivas quanto para gram negativas e, devido a sua estabilidade frente às Beta-lactamases, os carbapenêmicos apresentam grande eficácia no controle de infecções causadas por enterobactérias, quando comparados a outros Beta-lactâmicos. Devido a esse fato é importante o controle de seu uso (NICOLAU, 2008).

As carbapenemases que ocorrem mais frequentemente em enterobactérias, sendo predominantes nos gêneros *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Proteus* e *Morganella*, são codificadas por genes dos grupos *blaKPC*, *blaIMP*, *blaVIM*, *blaNDM* e *blaOXA*, sendo a KPC o mecanismo mais emergente (YIGIT et al., 2001;

SEIBERT et al., 2014). No Brasil, já foram reportados isolados de *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Serratia marcescens* carreando o gene *blaKPC*, mostrando a disseminação da enzima entre espécies diferentes (SOARES, 2012).

São denominadas como cepas de enterobactérias produtoras de ESBL (*Extended spectrum Beta lactamase producing*) as que habitualmente apresentam resistência também a outras classes de antimicrobianos tais como as fluorquinolonas, aminoglicosídeos, inibidores da síntese de folatos, tetraciclina e cloranfenicol (PITOUT, 2008). Devido a este perfil de resistência ampliado, os carbapenêmicos, que são resistentes à ação das enzimas ESBL, passaram a ser muito utilizados, permitindo a seleção de cepas resistentes aos carbapenêmicos (DESHPANDE et al., 2006). Em associação com as ESBLs, as Beta-lactamases de classe C (AmpC), também são fatores que conferem maior resistência aos antimicrobianos, além de hidrolisar os carbapenêmicos, ainda provocam alterações nos canais de porina (SOARES, 2012).

A partir de 2009, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) passou a recomendar a pesquisa da enzima KPC em isolados de enterobactérias com resistência a cefalosporinas de terceira geração e sensibilidade diminuída a carbapenêmicos, preconizando, assim, o teste de Hodge modificado, embora seja sabido que a confirmação do diagnóstico se dê por meio de técnicas moleculares, como PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) para o gene *blaKPC* (SOARES, 2012; FIGUEIRAL; FARIA, 2015).

Desde 2009 houve muitos registros de casos de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemases em muitos estados brasileiros. O Distrito Federal foi onde houve maior ocorrência, seguido de São Paulo e Minas Gerais. Em 2010 já acometia também Santa Catarina e Mato Grosso. Atualmente a ocorrência é endêmica em todo o país, impelindo os hospitais a isolarem os pacientes e desinfetarem suas dependências com maior frequência (RIBEIRO et al., 2015).

A velocidade com que as bactérias desenvolvem resistência aos antibióticos é maior do que a velocidade com que novos fármacos são elaborados. Isto nos leva a pensar que em breve não teremos mais antibióticos disponíveis para o tratamento de determinadas infecções, por isso é importante que os profissionais de saúde executem corretamente as medidas de controle e prevenção de infecção hospitalar, como também o uso consciente de antibióticos (FIGUEIRAL; FARIA, 2015).

Vários estudos comprovam a resistência de *K. pneumoniae* em cerca de 95% dos fármacos existentes no mercado. Este fato ocorre em geral pelo uso prolongado ou inadequado de antimicrobianos, que poderá resultar na proliferação de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemases e outras Beta-lactamases, assim como a seleção de outros importantes patógenos no ambiente hospitalar.

Por isso é necessário que haja uma ação imediata e medidas efetivas para evitar surtos durante a terapia em pacientes internados, como isolamento do paciente, desinfecção e esterilização dos materiais utilizados e do ambiente e, ainda, a conscientização da equipe para a lavagem correta e frequente das mãos. Assim é de grande relevância analisar o perfil de resistência deste microrganismo evitando, assim, sua disseminação e permitindo seu controle.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Investigar o perfil de resistência de amostras clínicas de *Klebsiella pneumoniae* em um hospital municipal na cidade de Uberlândia, Minas Gerais.

2.2. Objetivos Específicos

- Verificar a distribuição das amostras de *K. pneumoniae* quanto aos espécimes clínicos.
- Analisar a distribuição das amostras de *K. pneumoniae* quanto ao local de internação e dados demográficos dos pacientes.
- Avaliar o perfil de resistência das amostras de *K. pneumoniae* quanto as classes e antimicrobianos, classificando em multirresistente, extensivamente e pan-resistente.

3. METODOLOGIA

3.1. Local de estudo

O Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia está localizado na região sul da cidade de Uberlândia, Minas Gerais. Teve o início das suas atividades em 03 de janeiro de 2011, com atendimento geral de média e alta complexidade, com capacidade para 40 leitos de UTI adulto, 10 leitos de UTI Neonatal, 15 leitos de Cuidados Intermediários Neonatal, 22 leitos de Maternidade, 52 leitos de Clínica Cirúrgica, 79 leitos de Clínica Médica, 20 leitos de Semi Intensiva, 11 leitos de Recuperação Pós Anestésica (centro cirúrgico), 9 leitos de Recuperação Pós Anestésica Unidade Cirúrgica Ambulatorial, totalizando 258 leitos. Sua estrutura é composta por 4 salas no Centro Obstétrico, 6 salas no Centro Cirúrgico e 3 salas da Unidade de Cirurgia Ambulatorial.

3.2. Recuperação das amostras

As amostras de *K. pneumoniae*, todas resistentes aos carbapenêmicos, foram recuperadas do laboratório credenciado pelo hospital juntamente com os antibiogramas no período de 2013 a 2015. Estas estão congeladas à -20° C em caldo BHI (*brain heart infusion*) mais glicerol no Laboratório de Microbiologia de Ensino (LEMI), do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM), da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

3.3. Antibiograma

Foram realizados pelo laboratório credenciado pelos métodos de Kirby-Bauer e Maldi-Tof® para os antimicrobianos seguintes: Amicacina, Ciprofloxacina, Gentamicina, Polimixina B, Tobramicina, Trimetoprima/Sulfa, Amoxicilina/Ác. Clavulânico, Ampicilina, Aztreonam,

Cefazolina, Cefepime, Cefoxitima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Clorafenicol, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Piperacilina/Tazobactam, Tetraciclina e Ticarcilina/Ác. Clavulânico.

3.4. Análise dos dados

Para este estudos os dados do perfil de resistência e sensibilidade de cada amostra frente aos antimicrobianos, idade do paciente, sexo, data da coleta, localização da internação e espécime clínico, foram foram tabulados em uma planilha do Excel[®] (Microsoft), onde foram analisados o.

As amostras foram classificadas quanto ao perfil de resistência em MDR (resistência a um ou mais agente em três ou mais categorias de antimicrobianos), XDR (resistência a um ou mais agente em todas as categorias de antimicrobianos, exceto em uma ou duas) e PDR (resistência a todos os agentes antimicrobianos), segundo MAGIORAKOS et al. (2012).

A análise estatística foi aplicada conforme a necessidade utilizando o intervalo de confiança de 95%, $P \leq 0,05$, utilizando o BioEstat 5.0.

3.5. Ética do estudo

O presente projeto faz parte de um trabalho de epidemiologia de bactérias multirresistentes no Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro e é aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o nº 463.877 (Anexo).

4 . RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram analisadas 42 amostras de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos que estavam mais presentes em pacientes com idade entre 51 a 75 anos e no ano de 2015, inclusive ano de maior recuperação das amostras fora da UTI. Já no ano de 2014 havia mais amostras na UTI, com significância estatística (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das variáveis demográficas de 42 amostras de *Klebsiella pneumoniae* em um hospital na cidade de Uberlândia, Minas Gerais.

Variáveis	UTI N = 10 (%)	Não UTI N = 32 (%)	P	Total N = 42 (%)
Sexo				
Feminino	7 (70,0)	18 (56,3)	0,68	25 (59,5)
Masculino	3 (30,0)	14 (43,8)	0,68	17 (40,5)
Idade				
0 – 25 anos	0	0	-	0
26 – 50 anos	3 (30,0)	5 (15,6)	0,58	8 (19,0)
51 – 75 anos	2 (20,0)	21 (65,6)	0,03*	23 (54,8)
≥ 76 anos	5 (50,0)	6 (18,8)	0,12	11 (26,2)
2013	1 (10,0)	0	0,53	1 (2,4)
2014	5 (50,0)	4 (12,5)	0,03*	9 (21,4)
2015	4 (40,0)	28 (87,5)	0,008*	32 (76,2)

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

* : $P \leq 0,05$

As amostras de *K. pneumoniae*, estavam mais frequentemente causando Infecção da Corrente Sanguínea, na UTI e em Cultura de Vigilância fora desta, com significância estatística ($P \leq 0,05$). Embora houvesse mais casos de Infecção Urinária no quadro geral (23,8%), (Tabela 2). Do total de amostras, 50% representam colonização do paciente por serem culturas de vigilância, e estas mais presentes fora da UTI.

Tabela 2 – Distribuição do sítio de infecção e colonização de 42 amostras de *Klebsiella pneumoniae* em um hospital na cidade de Uberlândia, Minas Gerais.

Sítio/Infecção	UTI N = 10 (%)	Não UTI N = 32 (%)	P	Total N = 42 (%)
Infecção da Corrente Sanguínea	4 (40,0)	2 (6,3)	0,03*	6 (14,3)
Pneumonia	1 (10,0)	0	0,53	1 (2,4)
Infecção de sítio cirúrgico	0	4 (12,5)	0,54	4 (9,5)
Infecção Urinária	5 (50,0)	5 (15,6)	0,07	10 (23,8)
Cultura de Vigilância	0	21 (65,6)	0,001*	21 (50,0)

* : $P \leq 0,05$

Houve maior resistência a Tobramicina (87,5 %) e Ticarcilina + Ác. Clavulâmico (100,0 %) fora da UTI. Já em amostras dentro da UTI, a maior resistência era ao Levofloxacino (50,0 %) e a Cefalotina (40,0 %). Foram encontradas duas amostras (4,8%), do total de 42, com resistência a Polimixina B, como mostra a Tabela 3. As amostras da UTI, além da resistência aos carbapenêmicos, eram também resistentes às fluorquinolonas e monobactâmicos.

Tabela 3 – Perfil de resistência às categorias e antimicrobianos de 42 amostras de *Klebsiella pneumoniae* em um hospital na cidade de Uberlândia, Minas Gerais.

Antimicrobiano	UTI N = 10 (%)	Não UTI N = 32 (%)	P	Total N = 42 (%)
Aminoglicosídeos	8	30		38
Amicacina	3 (30,0)	10 (31,3)	0,75	13 (31,0)
Tobramicina	4 (40,0)	28 (87,5)	0,008*	32 (76,2)
Gentamicina	8 (80,0)	28 (87,5)	0,50	36 (85,7)
Fluorquinolonas	10	31		41
Ciprofloxacina	9 (90,0)	31 (96,9)	0,96	40 (95,2)
Norfloxacino	5 (50,0)	6 (18,75)	0,12	11 (26,2)
Levofloxacino	5 (50,0)	1 (3,1)	0,001*	6 (14,3)
Inibidores do ác. fólico	6	17		23
Trimetropim/Sulfa	6 (60,0)	17 (53,1)	0,98	23 (54,8)
Penicilinas (Betalactâmicos)	9	32		41
Ampicilina	9 (90,0)	32 (100)	0,53	41 (97,6)
Cefalosporinas	9	32		41
Cefalotina	4 (40,0)	1 (3,1)	0,009*	5 (11,9)
Ceftriaxona	9 (90,0)	32 (100)	0,53	41 (97,6)
Cefoxitina	8 (80,0)	29 (90,6)	0,72	37 (88,1)
Cefepime	9 (90,0)	32 (100)	0,53	41 (97,6)
Cefazolina	8 (80,0)	31 (96,9)	0,26	39 (92,9)
Ceftazidima	5 (50,0)	23 (71,9)	0,36	28 (66,7)
Betalactâmicos + inibidor	9	32		41
Amoxilina + Ác. Clavulânico	9 (90,0)	32 (100)	0,53	41 (97,6)
Piperacilina + Tazobactam	8 (80,0)	32 (100)	0,08	40 (95,2)
Ticarcilina + Ác. Clavulânico	5 (50,0)	32 (100)	0,0002*	37 (88,1)
Carbapenens	10	32		42
Imipenem	9 (90,0)	29 (90,6)	0,57	38 (90,5)
Meropenem	10 (100)	29 (90,6)	0,76	39 (92,9)
Ertapenem	9 (90,0)	32 (100)	0,53	41 (97,6)
Monobactâmicos	10	29		39
Aztreonam	10 (100)	29 (90,6)	0,76	39 (92,9)
Fenicol	4	19		23
Cloranfenicol	4 (40,0)	19 (59,4)	0,47	23 (54,8)
Tetraciclina	4	11		15
Tetraciclina	4 (30,0)	11 (37,5)	0,95	15 (35,7)
Polimixina	1	1		2
Polimixina B	1 (10,0)	1 (3,1)	0,96	2 (4,8)

*: $P \leq 0,05$

Classificando quanto ao tipo de resistência, todas as amostras ou eram MDR (43,0%) ou XDR (57,0%) e não houve nenhuma amostra PDR (Tabela 4). Na UTI as amostras XDR foram mais prevalentes, porém encontrou-se duas amostras resistentes à Polimixina B, sensíveis à Amicacina, Gentamicina, Tobramicina, Trimetroprima + Sulfa, e Tetraciclina.

Tabela 4 – Classificação da resistência das amostras de *Klebsiella pneumoniae* frente às categorias de antimicrobianos.

Classificação	UTI N = 10 (%)	Não UTI N = 32 (%)	P	Total N = 42 (%)
MDR	4 (40,0)	14 (43,8)	0,87	18 (42,9)
XDR	6 (60,0)	18 (56,3)	0,87	24 (57,1)
PDR	0	0	-	0

MDR: não susceptibilidade a ≥ 1 agente em ≥ 3 categorias antimicrobianas; XDR: não susceptibilidade a ≥ 1 agente em todas as categorias antimicrobianas, exceto ≤ 2 categorias; PDR: não susceptibilidade a nenhum agente antimicrobiano.

*: $P \leq 0,05$

Analisando as 42 amostras de *K. pneumoniae*, houve mais mulheres infectadas por microrganismos multirresistentes, porém as demais variáveis foram com distribuição semelhante quanto a classificação, mas destaca-se as infecções de sítio cirúrgico mais por microrganismos multirresistentes, porém as outras eram iguais (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição das variáveis conforme a classificação de resistência das amostras de *Klebsiella pneumoniae*.

Classificação	MDR N = 18 (%)	XDR N = 24 (%)	PDR	P	Total N = 42 (%)
Sexo					
Feminino	14 (77,2)	11 (45,8)	0	0,01*	25 (59,5)
Masculino	4 (22,3)	13 (54,2)	0	0,07	17 (40,5)
Idade					
0 – 25 anos	0	0	0	-	0
26 – 50 anos	5 (27,7)	3 (12,5)	0	0,39	8 (19,0)
51 – 75 anos	9 (50,0)	14 (58,3)	0	0,82	23 (54,8)
≥ 76 anos	4 (22,3)	7 (29,2)	0	0,87	11 (26,2)
2013	0	1 (4,2)	0	0,88	1 (2,4)
2014	5 (27,8)	4 (16,6)	0	0,62	9 (21,4)
2015	13 (72,2)	19 (79,2)	0	0,87	32 (76,2)
Infecção da Corrente Sanguínea	2 (11,1)	4 (16,7)	0	0,94	6 (14,3)
Pneumonia	0	1 (4,2)	0	0,88	1 (2,4)
Infecção de sítio cirúrgico	4 (22,2)	0	0	0,05*	4 (9,5)
Infecção Urinária	4 (22,2)	6 (25,0)	0	0,87	10 (23,8)
Cultura de Vigilância	9 (50,0)	13 (54,2)	0	0,96	21 (50,0)

MDR: não susceptibilidade a ≥ 1 agente em ≥ 3 categorias antimicrobianas; XDR: não susceptibilidade a ≥ 1 agente em todas as categorias antimicrobianas, exceto ≤ 2 categorias; PDR: não susceptibilidade a nenhum agente antimicrobiano.

*: $P \leq 0,05$

5 . DISCUSSÃO

Dentre as bactérias pertencentes à família Enterobacteriaceae, *K. pneumoniae* é um bacilo gram negativo de importância médica que pertence à microbiota normal do trato intestinal de humanos e animais (MURRAY et al., 2011; TOLENTINO, 2015). Esse microrganismo tem a facilidade de provocar infecções oportunistas, como pneumonia, bacteremias e enterites, acometendo principalmente pacientes imunocomprometidos, àqueles internados, principalmente os em UTI, e que apresentam susceptibilidade ao microrganismo, quando em idade avançada, diabetes ou alcoolismo (LEVINSON, 2010; VERDI et al., 2016). Neste estudo, foram recuperadas 42 amostras de *K. pneumoniae*, entre os anos de 2013 a 2015, sendo 10 (24%) nas UTIs.

Seus fatores de virulência, como a presença de cápsula polissacarídica, sistema de captação de ferro, adesinas fimbriais, lipopolissacarídeo, e a sua rápida adaptação e produção de enzimas que inibem a ação dos antimicrobianos, tornam-na uma ameaça preocupante no ambiente hospitalar (MURRAY et al., 2011; TORTORA et al., 2012).

Existe uma alta prevalência dos representantes da família Enterobacteriaceae, tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade. *K. pneumoniae* é um dos principais microrganismos presente no hospital e, por isso, é causa de grande preocupação na saúde, por sua capacidade de produzir enzimas hidrolíticas capazes de inativar os antimicrobianos da classe dos Beta-lactâmicos, como por exemplo os de espectro estendido (ESBL). Alguns estudos comprovam esse como sendo o mecanismo mais importante na resistência bacteriana (AMBLER, 1969; FAGALAS, 2009).

Neste estudo, foi registrado entre 80 a 90% de resistência aos Beta-lactâmicos na UTI e 100% de resistência fora desta. Os resultados do presente estudo contrastam com aqueles descritos por Jones et al. (2013), que mostram um número de cepas de *K. pneumoniae* que apresentam o fenótipo típico de produção de ESBLs em 52,4%, sugerindo um aumento

considerável nos últimos três anos. Encontram-se neste estudo cerca de 60% (25/42) com este possível fenótipo, sem confirmação molecular.

Foi evidenciado também, neste estudo, que 24% dos isolados causavam infecções do trato urinário (ITU). Em um estudo no Hospital Geral de Fortaleza, este microrganismo também foi recuperado em maior número no mesmo sítio (MENEZES et al., 2007). Outro estudo, realizado na Universidade Estadual da Paraíba, entre 2006 e 2008, mostrou que das 1.957 uroculturas realizadas, a frequência de isolados de *K. pneumoniae* foi de 9,9%, sendo o terceiro microrganismo mais isolado. Esse dado demonstrou que ITUs são uma das patologias mais prevalentes e a maior causa de evolução para sepse em pacientes hospitalizados (COSTA et al., 2010). No hospital de estudo, este microrganismo é o quarto mais isolado (dados não mostrados) e vale ressaltar que metade das amostras analisadas são provenientes de colonização, que aumenta o risco de uma infecção.

São quatro os principais mecanismos de resistência em *K. pneumoniae*: (i) produção de enzimas Beta-lactamases, com destaque para KPC causadora de resistência aos antibióticos carbapenêmicos; (ii) alteração de permeabilidade da membrana externa devido à modificação da estrutura ou número de porinas; (iii) expressão e aumento de atividade de bombas de efluxo; e (iv) alteração do sítio alvo do antimicrobiano, sendo o primeiro o mecanismo mais frequente (PATERSON et al., 2005). É comprovado que a enzima KPC pode ser produzida por outros microrganismos da família Enterobacteriaceae. Essa enzima não só promove resistência a todos os Beta-lactâmicos, mas também a outras classes de antimicrobianos, como aminoglicosídeos e fluorquinolonas (QUEIROZ et al., 2012).

A resistência bacteriana é um importante problema de saúde pública (DIENSTMANN et al., 2010; MOREIRA; FREIRE, 2011). Estudos realizados entre 2009 e 2011 encontraram mais de 70% de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases (KPC) (DIENSTMANN et al., 2010). Novamente neste hospital já foi relatado cerca de 91% de isolados deste microrganismo carregando esta enzima (dados não mostrados).

Estas carbapenemases são enzimas sintetizadas por microrganismos gram negativos, que são consideradas as principais causas de infecções resistentes. Essas enzimas são proteínas de 293 aminoácidos, com sequência característica de Beta-lactamases da classe A (YIGIT et al., 2001). Por estar localizada em plasmídeos que carregam o gene *blaKPC*, esta enzima tem um grande potencial de disseminação e podem ser encontrados outros genes que conferem resistência a outros antimicrobianos, como quinolonas e aminoglicosídeos (MOREIRA; FREIRE, 2011; TOLENTINO, 2015).

O ambiente hospitalar participa como selecionador de microrganismos resistentes, devido ao uso contínuo de antimicrobianos, por apresentar indivíduos susceptíveis à infecção e inúmeros procedimentos invasivos (NOGUEIRA et al., 2009). Estudos que avaliem indicadores de prevalência e tipo de infecção, patógenos envolvidos e perfis de sensibilidade desses agentes tornam-se extremamente relevantes. O estudo realizado traz *K. pneumoniae* como um importante patógeno de infecções, principalmente em indivíduos com idade avançada, em infecções graves, resistente às cefalosporinas ou mesmo multirresistentes, em UTI. Esses dados apresentam uma relação com os resultados alcançados no trabalho de Costa et al. (2010), em que foi detectado um alto índice de pacientes acometidos por estas infecções, em indivíduos acima de 60 anos.

A ocorrência de infecções hospitalares depende do tipo de assistência oferecida para relacionar sua prevalência ao sexo e a idade, porém os idosos são mais vulneráveis às infecções, pelas alterações fisiológicas, cirúrgicas ou estarem em UTI (NOGUEIRA et al., 2009). Em adultos jovens do sexo masculino, as ITUs são raras, porém após os 60 anos a incidência é maior devido a quadros relacionados a hiperplasia prostática, estreitamento uretral e outras anormalidades anatômicas (COSTA et al., 2010).

O tratamento utilizado em infecções por *K. pneumoniae* pode ser variado, incluindo Ampicilina, Beta-lactâmicos combinados com inibidor, as cefalosporinas, os monobactâmicos, os carbapenêmicos, aminoglicosídeos, tetraciclina e fluorquinolonas (VERDI et al., 2016).

Neste estudo, mais de 90% dos isolados apresentaram resistência aos cinco primeiros grupos de antimicrobianos.

Atualmente são denominadas de fluorquinolonas, as quinolonas com acréscimo de uma molécula de flúor, isto a partir da década de 1980 (VILA et al., 1994). Dentre as quinolonas, a Ciprofloxacina e a Norfloxacina são as que mais têm resultados no tratamento de infecções por Enterobacteriaceae (LOCKHART, 2007; LUZZARO, 2008). Neste estudo, a resistência a esses dois antimicrobianos foi em torno de 50%. Na Índia também foram relatadas taxas de resistência parecidas, mostrando que houve uma evolução nos mecanismos de defesa dos microrganismos.

Foi verificado, ainda, que das três fluorquinolonas usadas para combater as cepas de *K. pneumoniae*, houve resistência maior à Ciprofloxacina, com 90% de isolados resistentes na UTI e 96,9% fora dela. Já com o uso de Norfloxacina e Levofloxacina houve 50% de resistência dentro da UTI. Esses dados confirmam a alta incidência de resistência às quinolonas, também verificada nos resultados de Costa et al. (2010).

Mecanismos de resistência vêm sendo desenvolvidos pelas enterobactérias pelo uso inadequado e sem controle das quinolonas, como genes cromossômicos codificados para redução da permeabilidade da membrana e a hiperexpressão de bombas de efluxo, além dos mecanismos de resistência codificados por genes localizados em plasmídeo (VILA et al., 1994; RUIZ, 2003).

Nos últimos anos, após o surgimento de bactérias multirresistentes, principalmente nas UTIs, houve novamente o interesse pelo uso das polimixinas no tratamento de infecções causadas por estirpes gram negativas resistentes. Seu uso foi mais restrito e deixou de ser usado rotineiramente nos hospitais pelos seus efeitos adversos, como a nefrotoxicidade e neurotoxicidade (MENDES, 2009). Em concentrações adequadas, as polimixinas tem ação eficaz contra vários bacilos gram negativos incluindo espécies de *Klebsiella* spp., *Escherichia*

coli, *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., com ação bactericida atuando na membrana externa e citoplasmática (ELIAS, 2010).

A Polimixina B está entre as drogas mais recentes usadas, em pacientes infectados em hospitais, que possuem a capacidade de sensibilizar, de forma satisfatória, os bacilos de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases. Esse uso frequente é devido à disseminação de bacilos gram negativos resistentes aos principais fármacos, como Imipenem e outros carbapenêmicos (GASPAR et al., 2015). Neste estudo houve a resistência à Polimixina B em uma das cepas de *K. pneumoniae* (10%) dentro da UTI e uma fora desta unidade (3,1%), a primeira isolada de urina e a segunda de uma cultura de vigilância, identificadas no mesmo ano e mês, com diferença de três dias. Este fato, supõe a transmissão cruzada de microrganismos resistentes no ambiente hospital, além disso, a confirmação da resistência às polimixinas por cepas resistentes aos carbapenêmicos.

As formas de manuseio de equipamentos e a falta de cuidado, como a higienização incorreta das mãos e desinfecção do material de apoio pela equipe, pode contribuir com as taxas de infecção hospitalar. A resistência aos antimicrobianos é motivo de preocupação entre microbiologistas e médicos, pois vem se tornando um grande problema na terapêutica anti-infecciosa (MENEZES, 2007; TOLENTINO, 2015; VERDI et al., 2016).

É comprovado que muitos fatores contribuem para o desenvolvimento de resistência microbiana e, por isso, é preciso intensificar sua prevenção incorporando práticas corretas às rotinas de assistência ao paciente. Essas práticas envolvem a intensificação da desinfecção do ambiente, orientação continuada e vigilância de processo de higienização das mãos pelos profissionais de saúde e acompanhantes dos pacientes, seguindo as orientações e medidas protocoladas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e, principalmente, o isolamento dos pacientes colonizados.

A CCIH possui um papel de grande relevância nas decisões para o controle das infecções hospitalares, tanto no que tange a orientação de atividades de educação continuada

quanto no uso correto, adequado e controle de antimicrobianos utilizados (NOGUEIRA et al., 2009). A assistência ao paciente é melhor assegurada, por manter a competência da equipe a partir das atividades de uma educação continuada efetiva, principalmente às equipes das UTIs (KRISTJANSON et al., 1989).

K. pneumoniae foi o segundo microrganismo mais persistente nos hospitais brasileiros entre os anos de 2006 a 2008. E com isso tornou-se importante causa de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), associada ao seu processo de resistência aos antimicrobianos (VERDI et al., 2016). Torna-se, assim, de fundamental importância que se estabeleçam prioridades nas ações de prevenção e controle das IRAS, como a implementação de medidas e políticas que padronizem os procedimentos, além da divulgação para identificação de problemas e riscos de infecção e de constante trabalho de educação continuada; dessa forma, fica garantido que se obtenha sucesso na prevenção das IRAS (BRASIL, 2017).

6 . CONCLUSÃO

Foi verificado que os isolados de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, também apresentaram-se resistentes a outros antimicrobianos, com destaque as fluorquinolonas e cefalosporinas na Unidade de Terapia Intensiva.

No geral, os principais isolados de infecção foram as do trato urinário, porém, destaca-se a ocorrência de infecções de corrente sanguínea na UTI. Além disso, no ano de 2014, houve o maior número de isolados dentro desta unidade.

As amostras mostraram-se mais extensivamente resistentes, e destaca-se que cerca de 5% de resistência à Polimixina B.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBLER, R. P.; MEADWAY, R. J. Chemical structure of bacterial penicillinases. **Nature**, v. 222, n. 5188, p. 24-26, abr, 1969.

ANDERSSON, I.; TERWISSCHA VAN SCHELTINGA, A. C.; VALEGÅRD, K. Towards new β -lactam antibiotics. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 58, n. 12, p. 1897-1906, nov, 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Anvisa, 2017.

BUSH, Karen; FISHER, Jed F. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. **Annual review of microbiology**, v. 65, p. 455-478, out, 2011.

BRADFORD, P. A.; BRATU, S.; URBAN, C.; VISALLI, M.; MARIANO, N.; LANDMAN, D.; QUALE, J. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenemhydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 Betalacmases in New York City. **The Clinical of Infection Disease**. V.39, n.1, p.55-60, jul, 2004.

CABRAL, A B. **Caracterização genética de isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antibióticos β -lactâmicos de última geração provenientes de Recife-PE**. 2011. 135 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.

CHANT, C.; LEUNG, A.; FRIEDRICH, J. O. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 17, n. 6, p. R279, nov, 2013.

COSTA, L. C.; BELÉM, L. F.; SILVA, P. M. F.; PEREIRA, H. S.; JÚNIOR, E. D. S.; LEITE, T. R.; PEREIRA, G. J. S. Infecções urinárias em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 42, n. 3, p. 175-180, jun, 2010.

DIENSTMANN, R.; PICOLE, S. U.; MEYER, G.; SCHENKEL, T.; STEYER, J. Avaliação Fenotípica da Enzima *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de Ambiente Hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial**, v.46. n.1, p. 23-27, fev, 2010.

ELIAS, L. da S. **Fatores de risco associados à mortalidade de pacientes tratados com polimixina B endovenosa**. 2010. 78f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.

ESSACK, S. Y. The development of β -lactam antibiotics in response to the evolution of β -lactamases. **Pharmaceutical research**, v. 18, n. 10, p. 1391-1399, out, 2001.

FALAGAS, M. E.; KARAGEORGOPOULOS, D. E. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. **Journal of Hospital Infection**, v. 73, n. 4, p. 345-354, jul, 2009.

FIGUEIRAL, A. C. D.; FARIA, M.G.I. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase: UM PROBLEMA SEM SOLUÇÃO?. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 9, n. 1, p. 45-48, dez-fev, 2015.

FLUIT, A. C.; SCHMITZ, F.-J.; VERHOEF, J. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 188-191, abr, 2001.

GAITE, F. Barcenilla et al. Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 21, n. 1, p. 9-13, jul, 2008.

GASPAR, G. G.; BELLISSIMO-RODRIGUES, F.; ANDRADE, L. N. D.; DARINI, A. L.; MARTINEZ, R. Induction and nosocomial dissemination of carbapenem and polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 4, p. 483-487, jul-ago, 2015

GEORGIOS, M.; MARIA, B. Beta-lactamase and Carbapenemase Detection Methods: An Overview of Recent Patents. **Recent patents on anti-infective drug discovery**, v. 9, n. 1, p. 1-5, jun, 2014.

GUPTA, N.; LIMBAGO, B. M.; PATEL, J. B.; KALLEN, A. J. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. **Clinical infectious diseases**, v. 53, n. 1, p. 60-67, jul, 2011.

HOSOGLU, S.; GUNDES, S.; KOLAYLI, F.; KARADENIZLI, A.; DEMIRDAG, K.; GUNAYDIN, M.; ALTINDIS, M.; CAYLAN, R.; UCMAK, H. Extended-spectrum Beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkish hospitals. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 25, n. 4, p. 346-350, maio, 2007.

JONES, R. N.; GUZMAN-BLANCO, M.; GALES, A. C.; GALLEGOS, B.; CASTRO, A. L. L.; MARTINO, M. D. V.; VEGA, S.; ZURITA, J.; CEPPARULO, M.; CASTANHEIRA, M. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 6, p. 672-681, jul, 2013.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. Ed. 7. São Paulo: Guanabara, 1997, 299 p.

KRISTJANSON, L. J.; SCANLAN, J. M. Assessment of continuing nursing education needs: a literature review. **The Journal of Continuing Education in Nursing**, v. 20, n. 3, p. 118-123, maio, 1989.

LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2010, 664 p.

LOCKHART, S. R.; ABRAMSON, M. A.; BEEKMANN, S. E.; GALLAGHER, G.; RIEDEL, S.; DIEKEMA, D. J.; QUINN, J. P.; DOERN, G. V. Antimicrobial Resistance among Gram-Negative Bacilli Causing Infections in Intensive Care Unit Patients in the United States between 1993 and 2004. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 10, p. 3352-3359, out, 2007.

LUZZARO, F. Fluoroquinolones and Gram-negative bacteria: antimicrobial activity and mechanisms of resistance. **Le Infezioni in Medicina**, v. 16, n. Suppl 2, p. 5-11, abr, 2008.

MAGIORAKOS, A.P.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R.B.; CARMELI, Y.; FALAGAS, M.E.; GISKE, C.G.; HARBARTH, S.; HINDLER, J.F.; KAHLMEYER, G.; OLSSON-LILJEQUIST, B.; PATERSON, D.L.; RIC, L.B.; STELLING, J.; STRUELENS, M.J.; VATOPOULOS, A.; WEBER, J.T.; MONNET, D.L.; Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v.18, n.3, p.268-281, jul, 2012.

MARCHAIM, D.; NAVON-VENEZIA, S.; SCHWABER, M. J.; CARMELI, Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 4, p. 1413-1418, jan, 2008.

MCGEER, A. News in antimicrobial resistance: documenting the progress of pathogens. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 25, n. 02, p. 97-98, fev, 2004.

MELLO, M. R. S. **Detecção da atividade da enzima carbapenemase em Enterobacteriaceae e Pseudomonas aeruginosa isoladas em clínicas veterinárias do Distrito Federal, Brasil**. 2014. 26 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Animal) – Universidade de Brasília, Brasília, out, 2014.

MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 752-759, jul, 2009.

MENEZES, E. A., SÁ, K. M., CUNHA, F. A., ÂNGELO, M. R. F., OLIVEIRA, I. R. N., & SALVIANO, M. N. C. Frequência e percentual de suscetibilidade de bactérias isoladas em pacientes atendidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Geral de Fortaleza. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.43, n.3, p.149-55, jun, 2007.

MOREIRA, V. C.; FREIRE, D. *Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos. In: MOSTRA DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA DA PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU DA PUC GOIÁS, 6, 2011, Goiânia. **Anais...** Goiânia, GO: Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2011. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/VANESSA%20CARVALHO%20MOREIRA.pdf>>. Acesso em: 19 de ago. 2016.

MURRAY, P. R.; PFOLLER, M. A.; ROSENTHAL, K. S. **Microbiologia Médica**. 6ª edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2011, 948 p.

NORDMANN, P.; NAAS, T.; POIREL, L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Emerging Infectious Disease journal-CDC**, v. 17, n.10, p. 1791-1798, out, 2011.

NICOLAU, D. P. Carbapenems: a potent class of antibiotics. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 9, n. 1, p. 23-37, jan, 2008.

NOGUEIRA, P. S. F.; MOURA, E. R. F.; COSTA, M. M. F.; MONTEIRO, W. M. S.; BRONDI, L. Perfil da Infecção Hospitalar em um Hospital Universitário. **Revista Enfermagem Universidade do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v.17, n. 1, p. 96-101, jan/mar, 2009.

PATERSON, D. L.; ROSSI, F.; BAQUERO, F.; HSUEH, P.; WOODS, G. L.; SATISHCHANDRAN, V.; SNYDER, T. A.; HARVEY, C. M.; TEPPLER, H.; DINUBILE, M. J.; CHOW, J. W. *In vitro* Susceptibilities of Aerobic and Facultative Gram-negative Bacilli Isolated from Patients with Intra-abdominal Infections Worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.55, n.6, p. 965-973, abr, 2005.

PITOUT, J. D. D. Multiresistant Enterobacteriaceae: New threat of an old problem. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 6, n. 5, p. 657-669, out, 2008.

QUEIROZ, G. M.; SILVA, L. M.; PIETRO, R. C. L. R.; SALGADO, H. R. N. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 2, p. 132-8, mar./abr, 2012.

RIBEIRO, A. S.; VITA, A. R. P.; TRAVENZOLI, A. E. A.; FIGUEIREDO, I. S.; VIANA, L. S.; MOLICA, L. F.; ARTHUSO, M. V.; DURAN, M. B.; MAGALHÃES, R. P.; SALVIANO, T. M.; OLIVEIRA, M. E. *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases e sua importância no ambiente hospitalar-revisão de literatura. **Revista de Ciências**. v. 6, n. 2, 2015.

RODRIGUES, E. A. C. Histórico das infecções hospitalares. In: Rodrigues, E.A.C. **Infecções Hospitalares: Prevenção e Controle**. São Paulo: Sarvier, p. 3-27, 1997.

RUIZ, J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 5, p. 1109-1117, abr, 2003.

SEIBERT, G.; HORNER, R.; MENEGHETTI, B. H.; RIGHI, R. A.; FORNO, N. L. F. D.; SALLA, A. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. **Einstein**, v. 12, n. 3, jun, 2014.

SOARES, V. M. Emergência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 4, p. 251-253, ago, 2012.

TOLENTINO, F. M. Investigação de genes de resistência às quinolonas e aminoglicosídeos em *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases do tipo KPC em hospitais do estado de São Paulo. 2015. 150 f. Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. São José do Rio Preto.

TORTORA, G. J.; CASE, C. L.; FUNKE, B. R. **Microbiologia**. 10ª Edição. Porto Alegre: Artmed Editora, 2012, 967 p.

TZOUVELEKIS, L. S.; MARKOGIANNAKIS, A.; PSICHOGIOU, M; TASSIOS, P. T.; DAIKOS, G. L. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 4, p. 682-707, out, 2012.

THOMSON, K. S. Controversies about Extended-Spectrum and AmpC Beta-Lactamases. **Emerging Infectious Diseases**, v. 7, n. 2, p. 333-336, mar-abr, 2001.

VERDI, C. M.; ZIMMERMANN, C. E. P.; ANDRADE, E. N. C.; LEDUR, P. C.; VELASQUEZ, P. G. Detecção Laboratorial dos mecanismos de resistência da *Klebsiella Pneumoniae*: uma revisão. **Revista Saúde Integrada**, v.9, n. 17, p. 16-27, maio, 2016.

VILA, J.; RUIZ, J.; MARCO, F.; BARCELO, A.; GONI, P.; GIRALT, E.; ANTA, T. J. Association between double mutation in gyrA gene of ciprofloxacin resistant clinical isolates of *Escherichia coli* and minimal inhibitory concentration. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n?, p. 2477-2479, out, 1994.

WIENER, J.; QUINN, J. P.; BRADFORD, P. A.; GOERING, R. V.; NATHAN, C.; BUSH, K.; WEINSTEIN, R. A. Multiple Antibiotic-Resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in Nursing Homes. **Jama**, v. 281, n. 6, p. 517-523, fev, 1999.

YIGIT, H.; QUEENAN, A. M.; GREGORY, J. A.; DOMENECH-SANCHEZ, A.; BIDDLE, J. W.; STEWARD, C. D.; ALBERTI, S.; BUSH, K.; TENOVER, F. C. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and chemotherapy**, v. 45, n. 4, p. 1151-1161, abr, 2001.

WINN, W.C.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; KONEMAN, E.; PROCOP, G.; SCHRECKENBERGER, P.; WOODS, G. **Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas colorido**. 6ª edição. São Paulo: Guanabara-Koogan, 2008.

8. ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EPIDEMIOLOGIA DE MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES NO HOSPITAL E MATERNIDADE MUNICIPAL DR. ODELMO LEÃO CARNEIRO, NA CIDADE DE UBERLÂNDIA, MG

Pesquisador: Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 16186213.8.0000.5152

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 463.877

Data da Relatoria: 22/11/2013

Apresentação do Projeto:

Segundo apresenta o protocolo: "A emergência e a disseminação de microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos tem se tornado um problema comum de saúde pública em instituições de saúde. Além disso, o surgimento alarmante de bactérias multirresistentes pode conduzir a casos clínicos não tratáveis e ao aumento os custos, devido a necessidade de hospitalização prolongada e de uso de drogas mais caras. A epidemiologia auxilia a vigilância destes microrganismos no ambiente hospitalar, contribuindo para a determinação das fontes de contaminação, rastreamento das amostras pertencentes ao mesmo perfil fenotípico, genotípico e evolução das síndromes infecciosas, viabilizando assim a determinação de microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos epidêmicos ou endêmicos nos hospitais. Portanto, este trabalho tem como objetivo avaliar a incidência de microrganismos multirresistentes, bem como o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, na etiopatogenia das infecções nas diferentes unidades de um hospital municipal na cidade de Uberlândia, MG.

Este estudo será realizado a partir das culturas bacterianas positivas e perfil de suscetibilidade e resistência aos antimicrobianos, além de pesquisa dos mecanismos de resistência das amostras de *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus* spp.; *Klebsiella pneumoniae* e outras *Enterobactérias*; *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Com este estudo espera-se propor

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatórios Parciais ao CEP/UFU: dezembro de 2014; dezembro de 2015; dezembro de 2016; dezembro de 2017.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: dezembro de 2018.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.