

**FACULDADE PATOS DE MINAS  
CURSO DE FARMÁCIA**

**RAYANNE LAILA ALVES DIAS**

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE HEMOCULTURAS POSITIVAS PARA  
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE À MÚLTIPLAS DROGAS EM UM  
HOSPITAL GERAL DE PATOS DE MINAS - MG**

**PATOS DE MINAS  
2019**

**RAYANNE LAILA ALVES DIAS**

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE HEMOCULTURAS POSITIVAS PARA  
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE À MÚLTIPLAS DROGAS EM UM  
HOSPITAL GERAL DE PATOS DE MINAS - MG**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito para a conclusão do Curso de Farmácia e obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Ma. Adriele Laurinda Silva

**PATOS DE MINAS  
2019**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu força e coragem para não desistir diante das dificuldades, sempre guiando meu caminho.

Agradeço a minha família, em especial minha mãe Waldelina e meus avós Hilda e Antônio, pelo amor incondicional e apoio nos momentos difíceis.

Agradeço também aos mestres da Faculdade Patos de Minas, pelo apoio, incentivo, seriedade e compromisso empregados na minha formação acadêmica.

Aos meus colegas do curso de Farmácia, com os quais convivi durante cinco anos, compartilhando aprendizagem, realizações, incertezas e experiências.

À minha querida orientadora Ma. Adriele Laurinda Silva, que com apoio, paciência, compreensão e dedicação, me ajudou na realização deste trabalho.

Ao Hospital Regional Antônio Dias, especialmente os funcionários do Laboratório de Microbiologia, por terem possibilitado a realização desta pesquisa.

À todos vocês minha eterna gratidão!

*“Toda pessoa deveria ser aplaudida de pé pelo menos uma vez na vida, porque todos nós vencemos o mundo.”*

August Pullman

# AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE HEMOCULTURAS POSITIVAS PARA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE À MÚLTIPLAS DROGAS EM UM HOSPITAL GERAL DE PATOS DE MINAS - MG

Rayanne Laila Alves Dias\*

Adriele Laurinda Silva\*\*

## RESUMO

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar a prevalência de hemoculturas positivas para a bactéria *Klebsiella pneumoniae* resistente à múltiplas drogas (MDR) em um hospital geral de Patos de Minas, Minas Gerais. Trata-se um estudo epidemiológico com delineamento observacional, transversal e analítico dos resultados de hemoculturas emitidos pelo Laboratório de Microbiologia entre os anos de 2016 e 2018. A análise estatística determinou as frequências absoluta e relativa de todas as variáveis, onde foram aplicados testes Qui-quadrado a fim de comparar as frequências. Os resultados mostraram que *Klebsiella pneumoniae* esteve presente em 8,7% (n=41) das 473 hemoculturas positivas. *Klebsiella pneumoniae* apresentou maior prevalência nos pacientes neonatos (n=16), seguido pelos adultos do sexo masculino com (n=13) e feminino (n=12). Em relação ao setor hospitalar, a incidência foi numericamente maior no CTI neonatal com 36,59% (n=15). Entretanto em relação aos outros microrganismos, as hemoculturas positivas desta bactéria foram mais frequentes no bloco cirúrgico com 25% (n=1). *K.pneumoniae* apresentou resistência a ESBL (n=20), KPC (n=4) e CRE (n=1), sendo que 16 amostras não apresentaram nenhuma resistência. Comparando com os outros microrganismos, *K.pneumoniae* foi responsável por todas as cepas KPC e CRE, e por metade das cepas ESBL isoladas no hospital no período estudado. Conclui-se, que os resultados obtidos demonstram cada vez mais a necessidade dos hospitais e profissionais de saúde, em investirem em medidas de controle e prevenção dessa espécie, uma vez que, muitas cepas estão se tornando MDR aos fármacos mais utilizados clinicamente, deixando assim as opções terapêuticas escassas. Além disso, a disseminação desses microrganismos MDR podem causar um problema de saúde pública mundial.

**PALAVRAS-CHAVE:** Resistência a Múltiplos Medicamentos; Infecções relacionadas à assistência em saúde; Estudos Epidemiológicos; Infecções por *Klebsiella pneumoniae*; Hemoculturas.

---

\* Acadêmica do curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas, formando no ano de 2019. E-mail: rayannelaila@hotmail.com

\*\* Docente do curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas, com Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Uberlândia.  
E-mail: adrielle.silva@faculdadepatosdeminas.edu.br

## **EVALUATION OF PREVALENCE OF POSITIVE HEMOCULTURES FOR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTANT TO MULTIPLE DRUGS IN A GENERAL HOSPITAL FROM PATOS DE MINAS – MG**

### **ABSTRACT**

This research aimed to evaluate the prevalence of positive blood cultures for the multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDR) bacterium in a general hospital from Patos de Minas, Minas Gerais. This is an epidemiological study with observational, cross-sectional and analytical design of blood culture results issued by the Microbiology Laboratory between 2016 and 2018. Statistical analysis determined the absolute and relative frequencies of all variables, where Chi-square tests were applied to compare the frequencies. The results showed that *Klebsiella pneumoniae* was present in 8,7% (n=41) of the 473 positive blood cultures. *Klebsiella pneumoniae* was more prevalent in neonate (n=16) patients, followed by male (n=13) and female (n=12) adults. Regarding the hospital sector, the incidence was numerically higher in the neonatal ICU with 36,59% (n=15). However in relation to other microorganisms, positive blood cultures of this bacterium were more frequent in the operating room with 25% (n=1). *K.pneumoniae* showed resistance to ESBL (n=20), KPC (n=4) and CRE (n=1), with 16 samples showing no resistance. Comparing with the other microorganisms, *K.pneumoniae* was responsible for all KPC and CRE strains, and half of the ESBL strains isolated in the hospital during the study period. It is concluded that the results show increasingly the need for hospitals and health professionals to invest in control and prevention measures of this species, since many strains are becoming MDR to the most commonly used drugs, thus leaving scarce therapeutic options. In addition, the spread of these MDR microorganisms can cause a worldwide public health problem.

**KEYWORDS:** Multiple Drug Resistance; Healthcare-related infections; Epidemiological studies; *Klebsiella pneumoniae* infections; Blood cultures.

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção hospitalar (IH) é toda infecção adquirida após a internação hospitalar, seja esta uma internação recente ou então relacionada a algum procedimento realizado no hospital, podendo manifestar-se inclusive após a alta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004) . Atualmente, o termo infecção hospitalar tem sido substituído por Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), pois esta denominação abrange não só a infecção adquirida no hospital, mas também aquela relacionada a procedimentos feitos em ambulatório, durante cuidados domiciliares e à infecção ocupacional adquirida por profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, entre outros) (BRASIL, 2017).

Segundo a *World Health Organization* (WHO - Organização Mundial da Saúde, OMS), as infecções são responsáveis por 25% das mortes ocorridas no mundo, e 15% dos paciente sofrem dessas infecções. Em 1990, estimou-se que 16 milhões de pessoas morreram anualmente por infecções. Em 2010, o número de óbitos caiu para 15 milhões, com um declínio de apenas 1% ao ano. E para 2050, a OMS prevê 13 milhões de mortes atribuídas a essas causas, mesmo com diversas medidas para prevenção e profilaxia sendo recomendadas para estas condições (WORDL HEALTH ORGANIZATION, 2000 – 2016).

Cerca de 720.000 pessoas são infectadas em hospitais brasileiros por ano, e destas, 20% (144.000) evoluem para o óbito (ALMEIDA *et al.*, 2015). Estas infecções estão relacionadas ao prolongamento do tempo de hospitalização, incapacidade funcional do paciente e aumento dos custos com a assistência em saúde (KHAN; BAIG; MEHBOOB, 2017). As infecções mais prevalentes incluem infecções da corrente sanguínea associadas à cateter central, infecções do trato urinário, infecções do sítio cirúrgico e pneumonia associada à ventilação mecânica (CENTER DISEASE CONTROL, 2017) .

No Brasil, mais de 70% das bactérias que causam infecções hospitalares são resistentes a pelo menos um dos antimicrobianos comumente utilizados para o tratamento dos pacientes (BRASIL, 2017). A resistência microbiana é a capacidade de um microrganismo para resistir à ação de um agente antimicrobiano. Esta resistência representa uma grande ameaça à saúde pública mundial pois aumentam

a morbidade e mortalidade da população, além de impor enormes custos a todos os países (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2018).

Nos Estados Unidos da América (EUA), as infecções por Microrganismos Resistentes à Múltiplas Drogas (MDR) custam mais de vinte bilhões de dólares por ano e geram mais de 8 milhões de dias de internação hospitalar adicionais (CENTERS DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2009).

A *Klebsiella pneumoniae* está entre os patógenos causadores de um grande número de IRAS (TOLENTINO, 2009). Essa bactéria é conhecida por causar pneumonias comunitárias e hospitalares, infecções abdominais e do trato urinário, e sepse. As infecções cepas multirresistentes dessa espécie constitui um grande desafio clínico, com consequente impacto na saúde pública mundial (PATERSON; BONOMO, 2005; KEYNAN; RUBINSTEIN, 2007).

Portanto, este estudo se justifica pela necessidade de conhecer a prevalência associada as hemoculturas positivas de *Klebsiella pneumoniae* MDR no ambiente hospitalar. Baseado nisso, será possível a elaboração de formas de controle e prevenção das IRAS causadas por tais cepas. Isto poderá reduzir os casos de morbidade e mortalidade dos indivíduos infectados, reduzir o tempo de internação hospitalar e consequentemente os custos associados aos cuidados em saúde.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a prevalência de hemoculturas positivas para a bactéria *Klebsiella pneumoniae* resistente à múltiplas drogas (MDR) em um hospital geral de Patos de Minas, Minas Gerais.

## 2.2 Objetivos específicos

2.1.1 Enumerar todas as hemoculturas microbianas positivas e negativas efetuadas pelo laboratório de análises clínicas de um hospital geral dentre os anos de 2016 a 2018;

2.1.2 Descrever as frequências absolutas e relativas de culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* de acordo com o sexo do paciente, o ano e o setor de internação;

2.1.3 Descrever as hemoculturas positivas para resistentes e não resistentes à múltiplas drogas (MDR) *K.pneumoniae* a partir de seu perfil de resistência e sensibilidade microbiana, incluindo seus mecanismos de resistência;

2.1.4 Comparar as frequências de culturas positivas para *K.pneumoniae* em relação às outras hemoculturas positivas para diferentes microrganismos de acordo com o sexo do paciente, o ano e o setor de internação além de mecanismos de resistência microbiológica.

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 Delineamento do estudo e aspectos éticos

Este é um estudo epidemiológico com delineamento observacional, transversal e analítico para a avaliação da prevalência das hemoculturas positivas de *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes do Hospital Regional Antônio Dias (HRAD), referentes ao período compreendido entre janeiro de 2016 a dezembro de 2018.

A coleta de dados foi iniciada após à apreciação e aprovação dos Comitês de Ética e Pesquisa da Faculdade de Patos de Minas e Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), sob o CAAE 14320619.0.0000.8078 e 14320619.0.3001.5119, respectivamente.

### 3.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi retrospectiva, e as informações foram coletadas através de dados secundários, obtidos do caderno de registro de hemoculturas do laboratório de microbiologia do hospital, referentes ao período de 2016 a 2018. A partir do caderno de registro foram coletados os dados referentes às cepas isoladas, aos tipos de espécimes biológicos, aos perfis de resistência e de sensibilidade bem como o nome do paciente e seu setor de internação.

Portanto como critérios para inclusão nesta pesquisa foram considerados todos os pacientes que tiveram laudos positivos para hemoculturas de *Klebsiella pneumoniae* no período de 2016 a 2018. Em relação aos critérios de exclusão, não foram contabilizados os dados daqueles pacientes que apresentaram dados incompletos e inconsistentes no livro de registro do laboratório. Para cada paciente foi considerado apenas um tipo de espécime biológico.

As culturas realizadas pelo HRAD seguem as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) 2018, onde as bactérias são identificadas e isoladas bioquimicamente para posterior cultivo em ágar *Mueller Hinton*. Assim procedem na realização do perfil de sensibilidade conforme os diversos protocolos recomendados para cada espécie microbiana com seus respectivos testes com agentes antimicrobianos adequados. Para classificar as cepas resistentes à múltiplas drogas (MDR) foi considerado a resistência aos carbapenêmicos e aos demais antimicrobianos testados bem como pela confirmação genotípica ou fenotípica por laboratórios terceirizados pelo HRAD.

### 3.3 Análise estatística

A estatística deste estudo foi descritiva e inferencial. As variáveis dependentes da pesquisa foram as culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* resistente e não resistente à múltiplas drogas e seus mecanismos de resistência como, Betalactamases de Espectro Estendido (ESBL), *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE),

Enterobactérias produtoras de carbapenemases (EPC), Betalactamases do tipo AMPc (AMPc), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase resistente (KPC) e D-teste positivo (resistência à clindamicina e eritromicina). Já as variáveis independentes qualitativas foram: gênero do paciente (masculino, feminino e neonatos), ano de internação (2016, 2017 e 2018) e o setor de internação (Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Clínica Ortopédica, Centros de Terapias Intensivas adulto e infantil, Alojamento Conjunto, Pediatria, Blocos Cirúrgico e Obstétrico, Emergência e Ambulatório de retorno).

Inicialmente determinou-se a frequência absoluta e relativa de todas as variáveis e então foram aplicados testes do Qui-quadrado a fim de comparar estas frequências. Os dados foram planejados e os gráficos foram elaborados com a ajuda do programa *Excel* da *Microsoft*. Para todas análises estatísticas foram considerados o nível de significância de 5% (com grau de significação de  $p < 0,05$ ) e foram realizadas pelo auxílio do programa computacional SOFA (*Statistical Open for All*) versão: 1.4.6.

## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 Implicações clínicas e laboratoriais de *Klebsiella pneumoniae*

A família das Enterobactérias é responsável pela metade das IRAS, sendo o gênero *Klebsiella spp.* o segundo mais importante, com *Klebsiella pneumoniae* a espécie com maior importância clínica (MURRAY *et al.*, 2007; BRATU *et al.*, 2005). Essa espécie é definida como um bacilo gram-negativo (BGN), anaeróbico facultativo, encapsulado, imóvel (EDWARDS; EWING, 1986 apud PODSCHUN; ULLMANN, 1998).

Pode estar disseminada pelo meio ambiente, como nas superfícies da água e solo, e também alojada no trato gastrointestinal e nasofaringe dos humanos. A sua presença já foi detectada em isolados de culturas de fezes (77%), mãos (42%) e nasofaringe (20%), e em cerca de 5% da população normal pode ser observada no sistema respiratório (PODSCHUN; ULLMANN, 1998; ESCOBAR *et al.*, 1996).

Os indivíduos podem ser colonizados por meio do contato direto com os locais que o microrganismo se prolifera, sendo que, o organismo de pacientes com o sistema

imunológico debilitado torna-se uma porta de entrada eficaz para o crescimento bacteriano, causando infecções graves (DESIMONI; ESQUIVEL; MERINO, 2004; MARTINEZ et.al, 2004). A permanência da bactéria por muito tempo nas mãos e nos ambientes hospitalares se deve à presença de uma cápsula hidrofílica, formada por polissacarídeos (PODSCHUN; ULLMANN, 1998).

Essa bactéria é capaz de produzir pneumonias hospitalares e até mesmo comunitárias, infecções do trato urinário, infecções abdominais, bacteremias, sepse e infecções nosocomiais, que podem levar a morte (PATERSON; BONOMO, 2005; PODSCHUN; ULLMANN, 1998).

As infecções intra-abdominais referem-se a infecções localizadas no peritônio ou no espaço retroperitoneal. A peritonite é caracterizada como uma resposta inflamatória do revestimento peritoneal contra microrganismos, substâncias químicas, irradiação ou lesão por corpo estranho, pode ser classificada em primária ou secundária. Além disso está amplamente associada às infecções por diálise peritoneal (WELLS *et al.*, 2006).

A pneumonia é uma infecção do trato respiratório, que pode ter como patógenos, vírus, bactérias e/ou fungos. A identificação do agente causal dessa doença constitui fator importante para o tratamento adequado. Entretanto, quando a pneumonia tem origem bacteriana e em casos graves, o paciente começa a receber a antibioticoterapia empírica, até que os exames laboratoriais fiquem prontos. As pneumonias de origem bacteriana podem ser causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, e também pelos agentes oportunistas pós virais, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009).

A infecção do trato urinário (ITU) é definida como uma infecção que pode atingir qualquer parte do trato urinário. Pode vir acometer qualquer pessoa, independente de sexo e idade, porém é mais comum no sexo feminino. As ITU tem como agente etiológico principal as bactérias, mas também podem ser causadas por vírus, fungos e parasitas. As ITU bacterianas estão na maioria das vezes associadas a microrganismos gram-negativos, como a *Escherichia coli*. Entretanto, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia spp.* e *Pseudomonas aeruginosa* são bastantes isolados nessas infecções, porém sendo associadas a infecções hospitalares. Em casos graves as ITU desencadeiam uma septicemia (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009).

A sepse é considerada uma resposta sistêmica grave à uma infecção, sendo a causa mais comum de mortes relacionadas a IRAS. Qualquer tipo de microrganismo

pode provocar a sepse, porém, as bactérias gram-negativas são as maiores causadoras. Entre as doenças que podem desencadear uma sepse, destacam a pneumonia, ITU, colangite e celulite. O prognóstico da sepse torna-se pior nos casos em que os pacientes receberam tratamento com antimicrobiano, antimetabólicos ou corticoides, serem portadores de diabetes, insuficiência renal e/ou cardíaca, e se a infecção estiver relacionada à assistência à saúde (DAVID, 1998).

Um estudo feito no Hospital Getúlio Vargas localizado em Teresina, evidenciou que a *K.pneumoniae* foi a principal causadora de infecções na unidade de terapia intensiva (UTI) geral e UTI do serviço de pronto socorro, com respectivamente, 35,46% e 30,50% dos casos (MOURA *et al.*, 2007). A mesma bactéria foi confirmada em 4,6% das IRAS de uma UTI em Fortaleza (BARROS *et al.*, 2012). Outro estudo realizado em Fortaleza entre 2008 a 2011 na UTI de um hospital universitário, observou que 16,5% das IRAS estavam relacionadas a essa espécie, sendo o segundo microrganismo mais isolado (PEREIRA *et al.*, 2016).

Na Turquia em 2001, os sítios mais frequentes de IRAS no centro de terapia intensiva (CTI) foram a pneumonia (28%), infecção da corrente sanguínea (23,3%) e ITU (15,7%). Alguns fatores de riscos associados a essas infecções foram o uso de procedimentos invasivos, como ventilação mecânica, sonda vesical, tubo orotraqueal e sonda nasogástrica, profilaxia de úlceras de estresse, traumas múltiplos. Concomitantemente, a *Klebsiella pneumoniae* esteve presente em 16,1% dessas infecções, sendo a quarta bactéria mais isolada, ficando atrás da *Pseudomonas aeruginosas* (20,8%), *Staphylococcus aureus* (18,2%) e *Acinetobacter spp.* (18,2%) (ESEN; LEBLEBICIOGLU, 2004).

## 4.2 Mecanismos fisiopatológicos de resistência bacteriana

Atualmente, a resistência à múltiplas drogas (MDR) pelas bactérias gram-negativas principalmente da família das Enterobactérias, tem se tornado um grande desafio para a saúde pública mundial (MOXON; PAULUS, 2016). Vários estudos mostram que as infecções adquiridas no ambiente hospitalar estão relacionadas na sua grande maioria com isolados de *Klebsiella pneumoniae*, e o tempo de internação contribui diretamente para a colonização dos pacientes (MARRA *et al.*, 2011).

Segundo Lukac, Bonomo e Logan (2015), a principal resistência encontrada nas Enterobactérias é a produção das enzimas hidrolisadas de betalactamases. As betalactamases estão envolvidas na resistência a diversos antimicrobianos considerados clinicamente como os mais importantes, dentre eles podemos citar as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos.

As enzimas betalactamases podem ser divididas em três categorias consideradas importantes clinicamente: ESBL, betalactamases AmpC e EPC (MOXON; PAULUS, 2016).

As infecções por cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae* nas UTIs está diretamente correlacionada ao uso indiscriminado de antimicrobianos (BRANGER *et al.*, 1998) e tempo de internação prolongado (POLLACK *et al.*, 1972).

#### **A. Betalactamases de espectro estendido (ESBL)**

As ESBL são enzimas que sofrem codificação por plasmídeos e tem grande variação, cerca de 370 tipos, sendo que, *Klebsiella spp.* configura como o principal produtor. Isso pode ser explicado pelo fato das bactérias desse gênero serem excelentes hospedeiros para plasmídeos, e também por serem o grupo dentre todas as Enterobactérias que mais permitiram a evolução dos genes codificadores dessas enzimas (STÜRENBURG *et al.*, 2005; LIVERMORE, 1995).

Os primeiro tipos de ESBLs detectados na bactéria em estudo, foram o SHV-2 e TEM-3. A enzima ESBL inativa várias classes de antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, como as penicilinas e cefalosporinas, tornando o microrganismo resistente aos antibióticos potentes e dificultando assim o tratamento (TOLENTINO, 2009; JAIN *et al.*, 2003).

#### **B. Betalactamases AmpC**

As enzimas  $\beta$ -lactamases AmpC são mediadas através de cromossomos ou também pode ser transmitidas por plasmídeo. Geralmente conferem a bactéria

resistência aos medicamentos da classe das cefalosporinas de 3ª geração e inibidores de  $\beta$ -lactamases (NORDMAN; MAMMERI, 2007).

As variações de AmpC que já foram isoladas em *Klebsiella pneumoniae* são, FOX e DHA. Segundo o autor, apenas AmpC mediada por plasmídeos pode ser encontrada nessa espécie, ao qual é facilmente encontrada associada a outros mecanismos de resistência aos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos (TOLENTINO, 2009).

Com o intuito de diminuir a propagação da resistência pelas AmpC mediadas por plasmídeos, é inquestionável que os ambientes hospitalares devem adotar medidas adequadas para o controle de infecções (MOXON; PAULUS, 2016), como por exemplo, assepsia das mãos e desinfecção adequada dos equipamentos e setores hospitalares.

### **C. Enterobactéria produtora de carbapenemase (EPC)**

As EPC são enzimas  $\beta$ -lactamases que adquiriram genes transmitidos em alguns casos por plasmídeos, e são responsáveis pela hidrolisação dos antimicrobianos carbapenêmicos (NORDMANN; DORTET; POIREL, 2012).

A hidrólise dos carbapenêmicos pode ser feita por várias enzimas de  $\beta$ -lactamase que são estruturalmente e funcionalmente distintas, onde Ambler e Bush-Jacob classificaram essas enzimas em grupos diferentes. Todas as enzimas são conhecidas por hidrolisar todas as classes de antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, como penicilinas, aztreonam, cefalosporinas e carbapenêmicos, e na maioria das vezes não sofrem inibição pelos inibidores de betalactamases (NORDMANN; NAAS; POIREL, 2011). Os carbapenêmicos, como meropenem, ertapenem e imipinem, possuem espectro de ação amplo, sendo muito utilizados no tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes, configurando como a última linha de tratamento (CAI *et al.*, 2012).

Um dos tipos mais conhecidos e importantes clinicamente é a KPC, que confere muita resistência bacteriana (NORDMANN; NAAS; POIREL, 2011). É caracterizada sendo uma enzima transmitida por plasmídeos, e que se espalhou rapidamente da *Klebsiella pneumoniae* para outros microrganismos da família das Enterobactérias, como *Escherichia coli* e *Enterobacter spp.* As bactérias que produzem KPC carregam

outros tipos de resistência, tornando essa enzima susceptível a resistência de outros fármacos antimicrobianos, e conseqüentemente dificultando o tratamento (NORDMANN; CUZON; NAAS, 2009). As patologias causadas por KPC geralmente atingem os pacientes hospitalizados, imunodeprimidos, ou que se submeteram a algum procedimento invasivo, como a colocação de cateter e sonda (MARCHAIM *et al.*, 2008).

A primeira cepa de KPC foi identificada em 1996 na Carolina do Norte (Estados Unidos) e se expandiu rapidamente pelo mundo (YIGIT *et al.*, 2001). As bactérias que produzem essa enzima são responsáveis por um número elevado de infecções, incluindo a sepse e conseqüentemente alto índice de óbitos dos pacientes. Esta enzima ainda é sensível à colistina, tigeciclina e aminoglicosídeo, porém algumas bactérias já se tornaram resistentes até a esses fármacos (MUNOZ-PRICE *et al.*, 2013).

#### **4.3 Mecanismos de identificação e caracterização de multirresistência da *Klebsiella pneumoniae***

Segundo Brasil (2013), a bactéria em questão, pode ter sua presença detectada através de algumas provas bioquímicas, sendo elas: reação de oxidase negativa, fermentação da glicose, redução do nitrito à nitrato, lisina positiva, citrato negativo, indol negativo, tríplex açúcar ferro positivo com produção de gás, ornitina negativa, metabolização da lactose, uso do citrato como fonte de carbono, hidrólise da ureia, formação de gás ou não.

As bactérias que produzem ESBL devem ser identificadas por um teste inicial, com posterior confirmação caso seja positivo. A técnica de disco difusão em ágar Mueller Hinton, é realizado para identificação da *K.pneumoniae*, utilizando discos contendo, 10 µg de cefpodoxima ou 30 µg de fármacos como ceftazidima e aztreonam. Após aproximadamente 18 horas em uma temperatura variando de 33°C a 37°C, o halo deve ser analisado. Caso haja formação do halo para, cefpodoxima ≤ 17mm, ceftazidima < 22mm, aztreonam < 27mm, deve-se realizar o teste confirmatório para a presença da bactéria. Para o teste confirmatório utiliza-se um disco com ceftazidima 30µg e outro de ceftazidima + ácido clavulânico na concentração de

30/10µg, juntamente com cefotaxima 30µg e cefotaxima + ácido clavulânico 30/10µg. A resistência da bactéria é confirmada se houver um aumento de  $\geq 5$ mm no halo do antibiótico associado ao ácido clavulânico em relação ao obtido no antimicrobiano sem associação (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE, 2014).

A possibilidade da presença de  $\beta$ -lactamases do tipo AmpC deve ser considerada mesmo a bactéria mostrando sensibilidade para as cefalosporinas de 3ª geração, pois a produção das AmpC pode ser contida. A produção de AmpC deve ser avaliada se a bactéria apresentar resistência às cefalosporinas de 3ª geração na ausência do inibidor de  $\beta$ -lactamase, como o ácido clavulânico (JACOBY, 2009). Esse padrão pode ser observado em outros mecanismos de resistência, e testes confirmatórios tornam-se necessários. No entanto, não há uma metodologia padrão para a confirmação das  $\beta$ -lactamases AmpC, porém pode ser realizado o teste de difusão em disco utilizando cefoxitima e ácido clavulânico (POLSFUSS *et al.*, 2011).

A pesquisa de KPC deve ser realizada se a bactéria apresentar alguma resistência para os medicamentos pertencentes à classe das cefalosporinas de 3ª geração e sensibilidade reduzida para os carbapenêmicos. A técnica empregada é a do disco-difusão, nestes, vão conter os fármacos carbapenêmicos (imipenem, meropenem, ertapenem) e as cefalosporinas de 3ª geração. A confirmação se dá pelo teste Hodge modificado (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE, 2014).

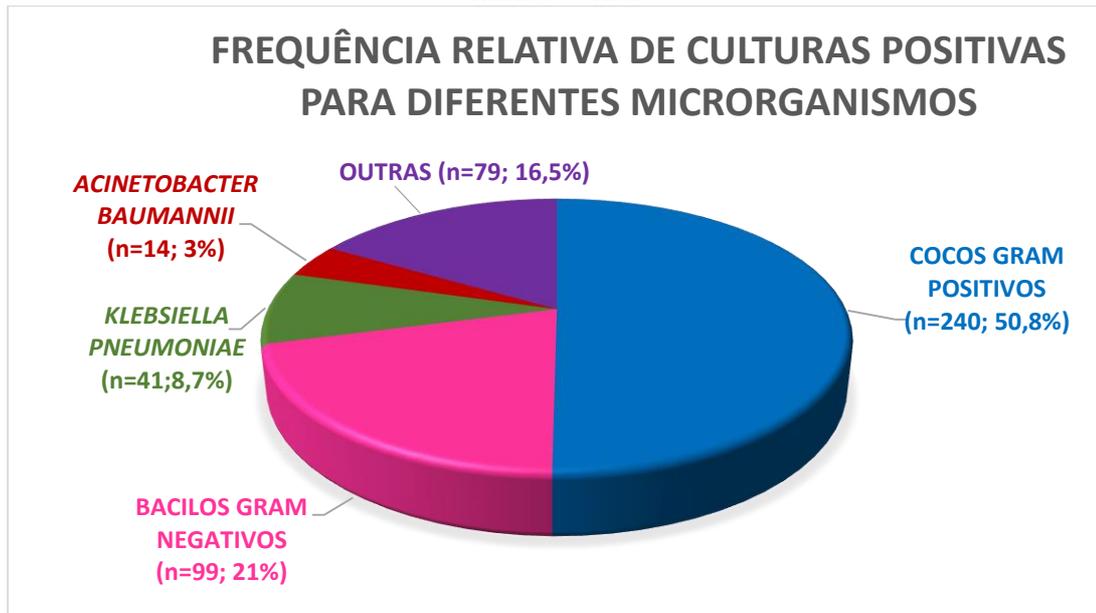
## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Descrição das culturas microbianas, dos setores de internação, do sexo do paciente, do ano e da identificação de resistência microbiana**

Nos três anos avaliados, foram realizadas 2.768 hemoculturas microbianas pelo laboratório de Análises Clínicas deste hospital geral. Destas, 17,08% (n=473) foram positivas para algum tipo de microrganismo. E dentre as que foram positivas,

8,7% foram identificadas como *Klebsiella pneumoniae*, conforme demonstrado na figura 01.

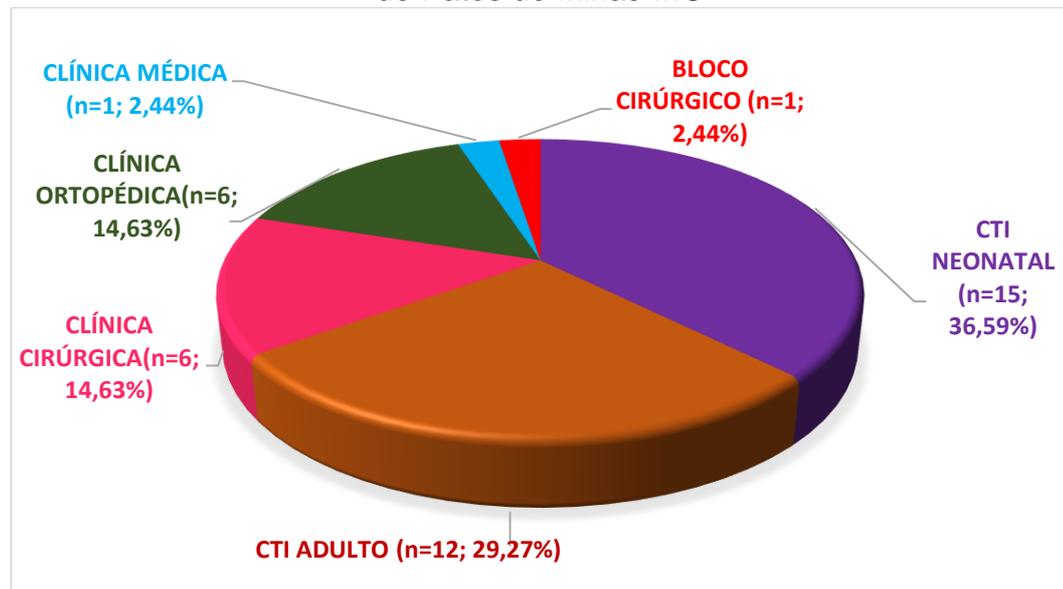
Figura 01 – Frequências relativas de culturas positivas para diferentes microrganismos dentre os anos de 2016 a 2018 de um hospital geral de Patos de Minas – MG



Fonte: Autor.

Em relação ao setor do hospital, houve 6 casos de hemoculturas positivas nas clínicas cirúrgica e ortopédica, 1 caso na clínica médica e bloco cirúrgico, 12 casos no Centro de Terapia Intensiva Adulto e 15 casos no CTI Neonatal. Assim sendo, o CTI Neonatal foi o setor que mais apresentou índices de hemoculturas positivas para *K.pneumoniae* com 36,59%, seguido por CTI Adulto (29,27%), clínica cirúrgica (14,63%), clínica ortopédica (14,63%), clínica médica (2,44%) e bloco cirúrgico (2,44%), de acordo com a figura 02.

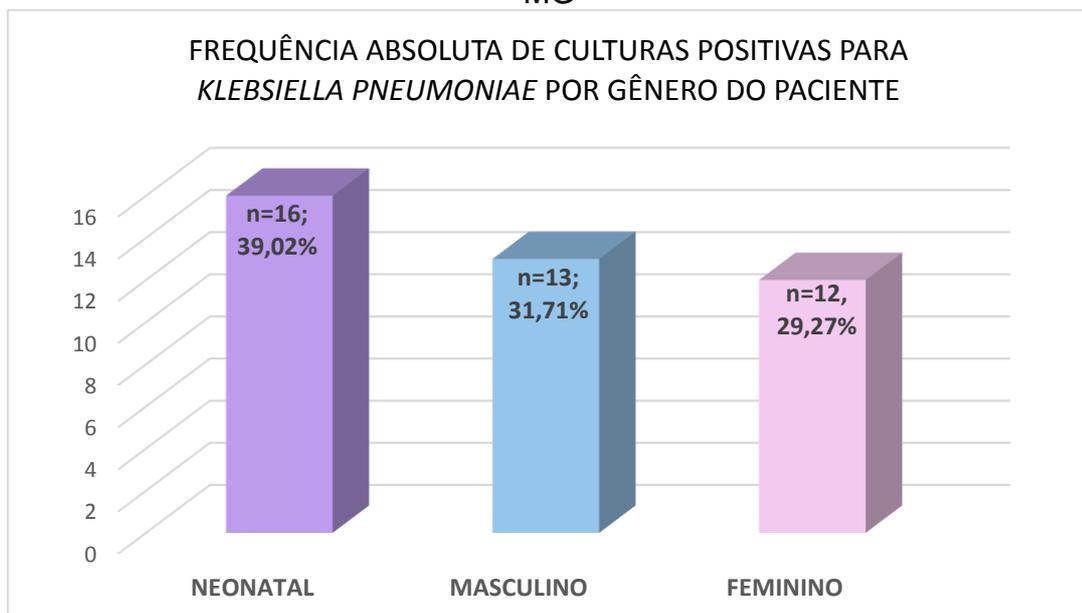
Figura 02 - Frequência relativa de hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* por setor hospitalar dentro os anos de 2016 a 2018 de um hospital geral de Patos de Minas-MG



Fonte: Autor.

*Klebsiella pneumoniae* apresentou a frequência absoluta de 16 casos em pacientes neonatos, 13 casos em pacientes do sexo masculino e 12 casos em pacientes do sexo feminino, conforme a figura 03.

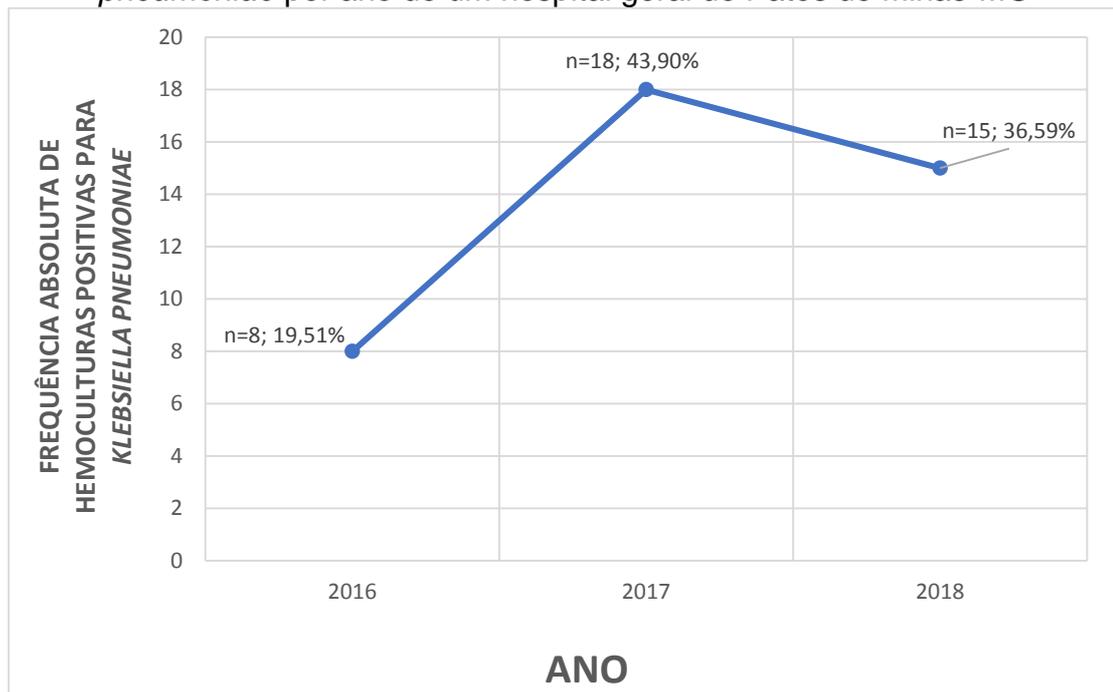
Figura 03 - Frequência absoluta de culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* por gênero dentro os anos de 2016 a 2018 de um hospital geral de Patos de Minas-MG



Fonte: Autor.

Dentre o período avaliado de janeiro de 2016 a dezembro de 2018, a frequência absoluta de hemoculturas positivas para *K.pneumoniae* foi maior em 2017 com 18 casos, seguido pelo ano de 2018 com 15 casos e 2016 com 8 casos, como demonstrado na figura 04.

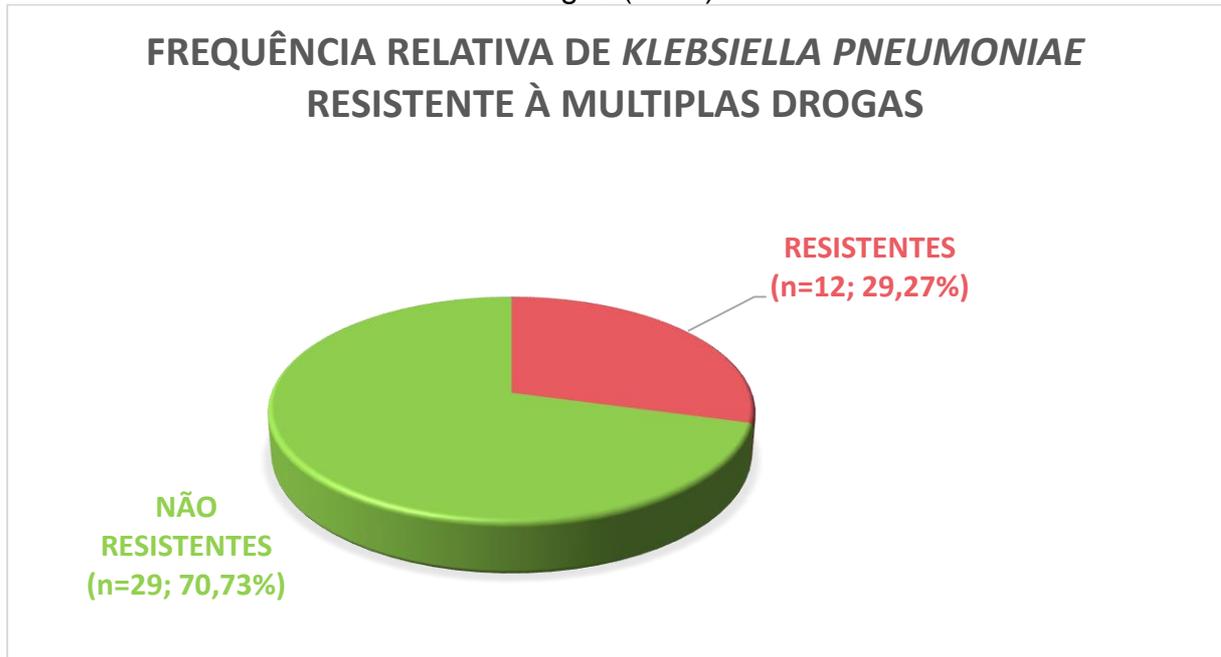
Figura 04 - Frequência absoluta de hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* por ano de um hospital geral de Patos de Minas-MG



Fonte: Autor.

A figura 05 mostra que a espécie bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* apresentou 12 cepas resistentes à múltiplas drogas (MDR) no intervalo de 2016 a 2018. No mesmo período foram detectadas 29 cepas não-MDR. Portanto as cepas não-MDR apresentaram a frequência relativa de 70,73%, sendo superior as cepas MDR, que obteve 29,27%.

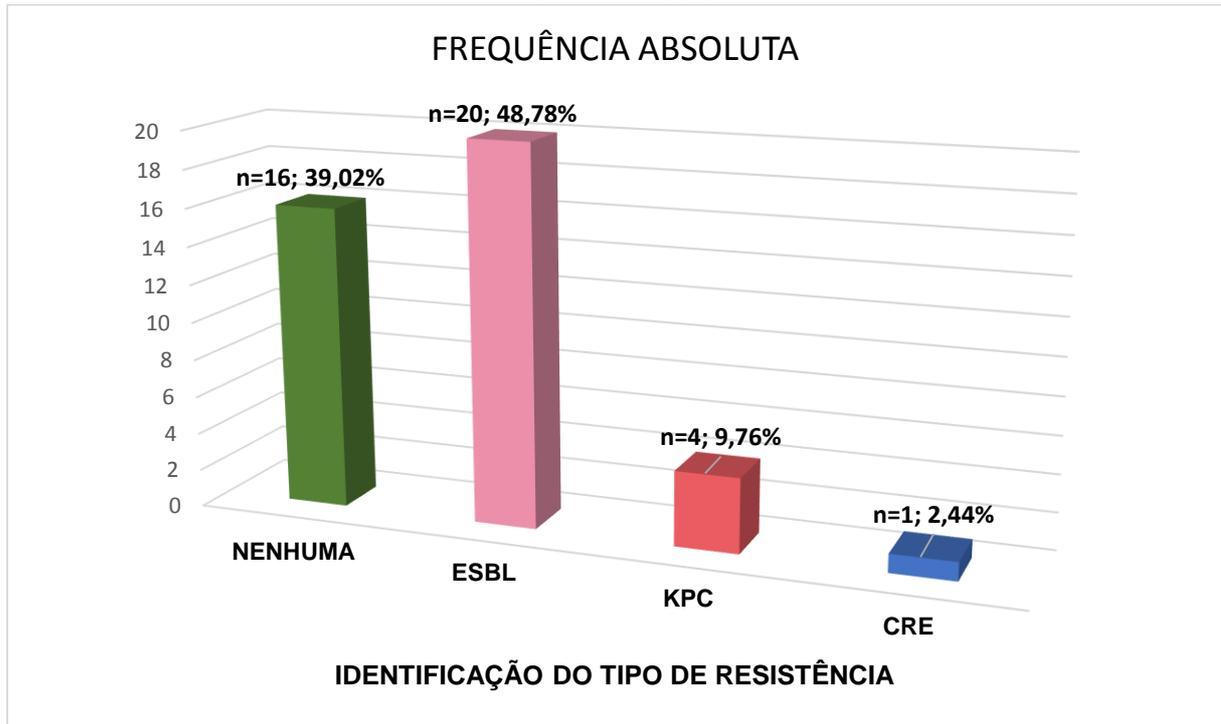
Figura 05 - Frequência relativa de *Klebsiella pneumoniae* resistente à múltiplas drogas (MDR)



Fonte: Autor.

O presente estudo também avaliou a presença de resistência apresentado por *Klebsiella pneumoniae*, conforme a figura 06. Dentre as 41 hemoculturas positivas, 16 cepas da espécie bacteriana não apresentaram nenhuma resistência, e 25 cepas foram resistentes. Dessas, foram encontrados ESBL em 20 cepas, KPC em 4 cepas e CRE em 1 cepa.

Figura 06 - Frequência absoluta de *Klebsiella pneumoniae* em relação ao mecanismo de resistência



Fonte: Autor.

## 5.2 Comparação entre as hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* e para outros microrganismos com as variáveis independentes da pesquisa

Das hemoculturas realizadas em 2016, 6,11% (n=8) foram positivas para *K.pneumoniae* e 93,89% (n=123) para outros microrganismos. Já em 2017, o percentual de identificação de *K.pneumoniae* aumentou para 11,64% (n=18) e em 2018 reduziu para 7,73% (n=15). Porém o teste do qui-quadrado não demonstrou diferenças estatísticas nas frequências anuais de culturas positivas para *K.pneumoniae* em comparação aos outros microrganismos ( $p>0,05$ ) – conforme a tabela 01.

Em relação ao gênero do paciente, as culturas positivas para *K.pneumoniae* foram estatisticamente mais frequentes nos neonatos (15,09%; n=16) em comparação às culturas positivas por outros microrganismos (84,91%; n=106) com grau de significação  $p<0,05$ . Pois *K.pneumoniae* foi identificada em apenas 6,40% (n=13) das

hemoculturas positivas realizadas de pacientes do sexo masculino e em 7,36% (n=12) dos pacientes do sexo feminino, como demonstrado na tabela 01.

As hemoculturas positivas para *K.pneumoniae* foram mais frequentes em amostras advindas do bloco cirúrgico (25%; n=1), em relação às hemoculturas positivas para outros microrganismos (75%; n=4), em comparação aos demais setores hospitalares. Seguidas pela Clínica Ortopédica (23,08%; n=6), CTI neonatal (15,79%; n=15), Clínica cirúrgica (13,33%; n=6), CTI adulto (8,03%; n=12) e Clínica Médica (1,56%; n=1). Embora *K.pneumoniae* tenha sido numericamente mais frequente no CTI neonatal, ao comparar com as hemoculturas positivas para outros microrganismos, esta bactéria foi mais frequente no bloco cirúrgico ( $p<0,05$ ), de acordo com a tabela 01.

A tabela 01 também demonstra o perfil de resistência bacteriana à antimicrobianos. Dos microrganismos classificadas como resistentes à múltiplas drogas (MDR), 26,09% (n=12) foram identificados como *K.pneumoniae* e 73,91% (n=34) como outros tipos de microrganismos. Já em relação aos microrganismos que não foram identificados como MDR, apenas 8,29% (n=29) eram *K.pneumoniae*. Isto é, *K.pneumoniae* foi estatisticamente mais prevalente dentre os microrganismos MDR do que dentre os não MDR ( $p<0,05$ ).

Em relação aos mecanismos de resistências, apenas 5,69% (n=16) dos microrganismos não tiveram mecanismos identificados ou que não foram efetuados testes, tiveram hemoculturas positivas para *K.pneumoniae*. Porém, 50%(n=20) dos microrganismos produtores de ESBL eram *K.pneumoniae*. Além do mais, todos os microrganismos produtores de carbapenemases (KPC) e de CRE também foram identificados como *K.pneumoniae*. Sendo assim, metade das cepas classificadas como ESBL e todas classificadas como KPC e CRE foram *K.pneumoniae* ( $p<0,05$ ).

**Tabela 01** – Comparação entre as hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* e para outros microrganismos com as variáveis independentes

Variável Independente		IDENTIFICAÇÃO MICROBIANA						Estatística Inferencial	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Outros microrganismos		Total		X <sup>2</sup>	Valor p
		n	%	n	%	n	%		
ANO	2016	8	6,11	123	93,89	131	100	2,96	0,227
	2017	18	11,64	129	88,36	147	100		
	2018	15	7,73	179	92,27	194	100		
GÊNERO	Neonatos	16	15,09	90	84,91	106	100	7,181	0,03*
	Masculinos	13	6,40	190	93,60	203	100		
	Feminino	12	7,36	151	92,64	163	100		
SETOR HOSPITALAR	CTI neonatal	15	15,79	80	84,21	95	100	29,358	0,001*
	CTI adulto	12	8,03	126	91,97	138	100		
	Clínica Cirúrgica	6	13,33	39	86,67	45	100		
	Clínica Ortopédica	6	23,08	20	76,92	26	100		
	Clínica Médica	1	1,56	63	98,44	64	100		
	Bloco Cirúrgico	1	25,00	3	75,00	4	100		
MDR	Sim	12	26,09	34	73,91	46	100	24,86	0,001*
	Não	29	8,29	321	91,71	350	100		
	Não testado	0	0,00	76	100	76	100		
MECANISMOS DE RESISTÊNCIA	ESBL	20	50,00	20	50,00	40	100	171,75	0,001*
	KPC	4	100,00	0	0,00	4	100		
	CRE	1	100,00	0	0,00	1	100		
	Nenhum mecanismo	16	5,69	265	94,31	281	100		

\*Apresentaram diferenças estatísticas.

Fonte: Autor.

## 6 DISCUSSÃO

O exame laboratorial de hemoculturas detecta a presença de patógenos na corrente sanguínea, conhecido como bacteremia. A bacteremia é uma das complicações mais relevantes no processo infeccioso e está diretamente relacionada

ao aumento da mortalidade (ARAÚJO, 2012). No ambiente hospitalar a bacteremia está associada ao aumento do tempo de internação do paciente, tendo como consequência direta o aumento do custo de tratamento (ALAHMADI *et al.*, 2011).

No hospital de estudo, foram encontradas no período avaliado cerca de 473 hemoculturas positivas, ou seja, 17,08%. Em contraste com este estudo, Dallacorte *et al* (2016) detectou no período de três anos 613 hemoculturas positivas, correspondentes a 12,12%.

A frequência de hemoculturas com *Klebsiella pneumoniae* foi de 8,7% (n=41), corroborando com o estudo realizado em 2016, que detectou em um dos hospitais pesquisados a presença de 7,02% (n=43) (DALLACORTE *et al.*, 2016). Em um estudo realizado em cinco hospitais sentinelas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que tinha como objetivo avaliar a presença de Enterobactérias em hemoculturas, a bactéria em estudo teve a presença confirmada em 41% das culturas totais, tornando-se o principal patógeno isolado (SEKI, 2012).

Em relação ao gênero do paciente, esta bactéria esteve mais prevalente nos pacientes neonatos, totalizando 15,09% (n=16 casos). O maior índice apresentado por esses pacientes, pode ser explicado por possuírem ainda o sistema imunológico imaturo. Além disso, podem ser fatores de risco a prematuridade dos recém nascidos, necessidade de internação em CTI, uso de procedimentos invasivos e tempo de hospitalização.

Em contraposição, no Ceará, a bactéria foi encontrada em 10,7% dos recém nascidos internados em CTI neonatal (SOUSA *et al.*, 2019). Em outro estudo brasileiro, a presença dessa espécie em pacientes neonatos foi ainda maior, observaram que essa bactéria esteve presente em 25,9% (n=15) do número de hemoculturas (OLIVEIRA; VERONESI; GOULART, 2012).

A incidência encontrada por Al-Hasan *et al* (2010) em relação a colonização da bactéria em questão entre homens e mulheres, foram de 12,6% e 8%, respectivamente. Entretanto, a prevalência no HRAD foi inferior em relação aos homens (6,40%), ao contrário das mulheres (7,36%) que obtiveram valores próximos nos dois estudos.

As hemoculturas positivas de *Klebsiella pneumoniae* no HRAD tiveram frequência relativa superior no CTI neonatal (36,59%), quando comparados com os demais setores Com relação aos demais setores hospitalares, obteve-se: CTI Adulto (29,27%), clínicas cirúrgica e ortopédica (14,63%), clínica médica e bloco cirúrgico

(2,44%). Como podemos observar, as unidades de terapia intensiva do HRAD foram os locais com maior frequência absoluta de crescimento bacteriano, os pacientes internados nesses setores geralmente são expostos ao uso prévio de antimicrobianos, necessidade de procedimentos invasivos, tempo de internação prolongado e exposição a múltiplas infecções.

De acordo com Klein (2014), no Espírito Santo em 2011, foram encontrados 33 hemoculturas com *K.pneumoniae* em diversos setores hospitalares. Os setores com maior incidência foram o pronto socorro (14 casos), CTI adulto (9 casos), CTI neonatal (5 casos) e clínica médica (2 casos). Portanto, a pesquisa no HRAD obteve números maiores em relação aos mesmos setores hospitalares estudados.

Vários estudos atualmente tem mostrado que as bactérias gram-negativas estão frequentemente associadas à resistência a fármacos antimicrobianos (CASTANHEIRA *et al.* 2014). Além disso, as Enterobactérias estão constantemente envolvidos na produção de ESBL e KPC, causando preocupações sérias (CASTANHEIRA *et al.*, 2014).

Na pesquisa realizada no HRAD, verificou que *K.pneumoniae* apresentou 16 cepas sem nenhuma resistência, mas também apresentou 20 cepas de ESBL, 4 cepas de KPC e 1 cepa de CRE. Em relação aos outros patógenos isolados em hemoculturas neste hospital, *Klebsiella pneumoniae* foi a única que apresentou resistência a KPC e CRE, sendo também responsável pela metade das cepas ESBL. O alto índice de resistência apresentado pela bactéria no hospital é preocupante, visto que a mesma tem apresentado resistência aos antimicrobianos mais potentes clinicamente e que possuem amplo espectro de ação, como os carbapenêmicos.

Neste estudo, a proporção de hemoculturas para *K pneumoniae* MDR foi maior (26,09%) em relação às não MDR (8,29%) em comparação aos demais microrganismos identificados ( $p < 0,05$ ). Portanto, comparativamente, as *K. pneumoniae* MDR foram os microrganismos mais prevalente dentre os microrganismos produtores de multirresistência no hospital de estudo. Dado esse muito alarmante e perigoso, visto que as bactérias MDR estão sendo cada vez mais encontradas nas instituições hospitalares distribuídas mundialmente, causando graves problemas de saúde pública. Além disso, a falta de novos antimicrobianos pela indústria farmacêutica é preocupante, pois algumas bactérias já estão se tornando resistentes aos fármacos que antes possuíam sensibilidade, dificultando assim o tratamento.

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (2010), o Instituto Nacional de Doenças Infecciosas na Argentina, emitiu um alerta em 2010, devido ao aumento significativo entre janeiro a abril, de 800% de Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos naquela região, sendo que *Klebsiella pneumoniae* estava entre os três principais patógenos gram-negativos isolados em hemoculturas.

Nos EUA, *Klebsiella pneumoniae* está entre os microrganismos com maior incidência nos centros de terapia intensiva, e é comum a sua resistência aos carbapenêmicos (SANCHEZ *et al.*, 2013). No sul da Índia, foram isoladas entre agosto de 2004 a julho de 2006, 33 cepas dessa bactéria em neonatos. Destas, 16 (32%) eram ESBL isoladas em hemoculturas (ZAKARIYA *et al.*, 2010).

Neste estudo, foi verificado que a maior parte das *K. pneumoniae* identificadas eram ESBL, pois foram isoladas 20 cepas, representando 48,78% das hemoculturas positivas para esta bactéria. Em concordância com o estudo no HRAD, Lee e colaboradores (2013) detectaram a presença de 18 casos de bacteremias relacionadas a *K.pneumoniae* ESBL. Entretanto, Arroyave-Peña *et al* (2019) detectou o dobro de KPC apresentado pelo HRAD, em pesquisa realizado em Medellín entre 2012 a 2016. Em contrapartida, a *Klebsiella pneumoniae* resistente a ESBL esteve presente em apenas 7,3% das hemoculturas positivas para o diagnóstico de sepse em um hospital escola de Santa Catarina (TODESCHINI; SCHUELTER-TREVISOL, 2011). Portanto uma frequência bem menor do que a encontrada neste hospital, o que sugere a necessidade de maior controle sobre a prescrição e uso de antimicrobianos neste hospital a fim de reduzir a incidência de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL.

As limitações do estudo em questão estão relacionadas a falta de informações sobre os pacientes quanto ao desfecho clínico, comorbidades, tempo de internação, terapia antimicrobiana empregada (se realmente foram respeitados os protocolos clínicos preconizados pela instituição) e idade.

## 7 CONCLUSÃO

As hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* apresentaram uma prevalência de 8,7% de um total de 473 hemoculturas positivas no período entre 2016 a 2018. Dentre estas hemoculturas positivas para esta bactéria, 29,27% foram

classificadas como resistentes à múltiplas drogas (MDR). Estas cepas foram mais isoladas nas amostras advindas dos centros de terapia intensiva neonatal e adulto, seguido pelas clínicas ortopédica, cirúrgica, médica e bloco cirúrgico. Em relação ao gênero do paciente, cepas de *K.pneumoniae* foram mais frequentes nos neonatos, seguido pelos adultos do sexo masculino e depois feminino. Como a pesquisa foi realizada em três anos, 2016 a 2018, o ano que teve a maior prevalência foi em 2017. Além disso, durante os três anos, *K.pneumoniae* foi o único microrganismo que apresentou cepas de KPC e CRE no hospital deste estudo, sendo também responsável por metade das cepas ESBL nesse hospital.

Ao comparar as frequências das hemoculturas positivas para *K.pneumoniae* com as hemoculturas positivas para outros microrganismos, foi verificado que foram mais prevalentes nos neonatos ( $p < 0,05$ ), portanto no CTI neonatal ( $p < 0,05$ ), que eram mais multirresistentes às drogas ( $p < 0,05$ ), porém não variou dentre os anos ( $p > 0,05$ ).

Assim sendo, as infecções provocadas por essa espécie, não apenas as de corrente sanguínea, tem atraído cada vez mais a atenção da comunidade científica em todo o mundo. Além disso, muitas cepas passaram a ser classificadas como resistentes à múltiplas drogas (MDR), substâncias muito utilizadas clinicamente, deixando assim as opções terapêuticas escassas. Portanto medidas profiláticas e de controle, como a assepsia das mãos, utilização de luvas para entrar em contato com os pacientes, desinfecção dos ambientes e equipamentos hospitalares, educação contínua de todos os profissionais de saúde, uso racional de antimicrobianos e diminuição do tempo de internação dos pacientes, tornam-se cada vez mais necessárias a fim de contornar este problema de saúde mundial.

## REFERÊNCIAS

ALAHMADI, Y. M. *et al.* Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. **Journal Of Hospital Infection**, v. 77, n. 3, p.233-236, mar. 2011. Elsevier BV.

AL-HASAN, M. N. *et al.* Epidemiology and Outcome of Klebsiella Species Bloodstream Infection: A Population-Based Study. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, n. 2, p.139-144, fev. 2010.

ALMEIDA, N. R. *et al.* Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidades de Terapia Intensiva – Revisão Integrativa. **Cadernos Esp**, Ceará, v. 9, n. 1, p.42-51, jan. 2015.

ARAUJO, M. R. E. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. **Journal Infection Control**, v. 1, n. 1, p.8-19, 2012. Disponível em: <http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/12/11>. Acesso em: 28 out. 2019.

ARROYAVE-PEÑA, T. *et al.* Características de los pacientes adultos con neutropenia febril en un hospital universitario (Medellín, 2012-2016). **Revista de La Escuela de Ciencias de La Salud de La Universidad Pontificia Bolivariana**, Colômbia, v. 38, n. 2, p.108-113, 2019.

BARROS, L. M. *et al.* Prevalência de micro-organismo e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, p.429-435, 2012. Disponível em: [http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/2211/1267](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2211/1267). Acesso em: 02 jun. 2019.

BRANGER, C. *et al.* Long-term investigation of the clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum beta-lactamases in a university hospital. **Journal Of Medical Microbiology**, v. 47, n. 3, p.201-209, mar. 1998.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Grupo de Trabalho (GT). Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/category/ursos-aulas-e-seminarios>. Acesso em: 7 dez. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada a Assistência a Saúde. Módulo 6: Detecção e identificação de bactérias de importância médica**. Brasília – DF: ANVISA, 2013. 150 p. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/deteccao-e-identificacao-de-bacterias-de-importancia-medica>. Acesso em: 18 jun. 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde.**

Ministério da Saúde, 2017. Disponível em:

<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/category/ursos-aulas-e-seminarios>. Acesso em: 7 dez. 2018.

BRATU, S. *et al.* Rapid Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City. **Archives Of Internal Medicine**, v. 165, n. 12, p.1430-1435, 27 jun. 2005.

CAI, J. C. *et al.* Detection of KPC-2 and qnrS1 in clinical isolates of *Morganella morganii* from China. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, v. 73, n. 2, p.207-209, jun. 2012.

CASTANHEIRA, M. *et al.* Contemporary Diversity of  $\beta$ -Lactamases among Enterobacteriaceae in the Nine U.S. Census Regions and Ceftazidime-Avibactam Activity Tested against Isolates Producing the Most Prevalent  $\beta$ -Lactamase Groups. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 58, n. 2, p.833-838, 18 nov. 2014.

CASTANHEIRA, M. *et al.* Evaluation of Clonality and Carbapenem Resistance Mechanisms among *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* Complex and Enterobacteriaceae Isolates Collected in European and Mediterranean Countries and Detection of Two Novel  $\beta$ -Lactamases, GES-22 and VIM-35. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 58, n. 12, p.7358-7366, 29 set. 2014. American Society for Microbiology.

CENTER DISEASE CONTROL. Types of Healthcare-associated Infections | HAI | CDC. 2017.

CENTERS DISEASES CONTROL AND PREVENTION. **The Direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention - 11550 | Stephen B. Thacker CDC Library collection.** Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11550>. Acesso em: 7 dez. 2018.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (Org.). **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement.** Wayne: Clinical And Laboratory Standards Institute, 2013. 230 p.

DALLACORTE, T. S. *et al.* Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de hemoculturas realizadas em hospitais particulares. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 75, p.1-11, 2016. Disponível em: [http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/rial/10/rial75\\_completa/artigos-separados/1702.pdf](http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/rial/10/rial75_completa/artigos-separados/1702.pdf). Acesso em: 24 out. 2019.

DAVID, C. M. N. INFECÇÃO EM UTI. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 31, n. 3, p.337-348, 30 set. 1998. Universidade de São Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBIUSP. Disponível em: <http://www.periodicos.usp.br/rmrp/article/view/7680/9218>. Acesso em: 15 jun. 2019.

DESIMONI, M. C.; ESQUIVEL, G. P; MERINO, L. A. Fecal colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. **Enfermedades Infecciosas Microbiologia Clinica**, v. 22, n. 9, p.507-511, nov. 2004.

ESCOBAR, A. M. U. *et al.* Sepsis por *Klebsiella pneumoniae* - Revisão de 28 casos. **Jornal de Pediatria**, v. 72, n. 4, p.230-234, 1996. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/96-72-04-230/port.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2019.

ESEN, S; LEBLEBICIOGLU, H. Study. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: A multicentre 1-day point prevalence study. **Scandinavian Journal Of Infectious Diseases**, v. 36, n. 2, p.144-148, fev. 2004.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Factsheet for experts - Antimicrobial resistance**. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/facts/factsheets/experts>. Acesso em: 7 dez. 2018.

JAIN, A. *et al.* Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria in septicemic neonates in a tertiary care hospital. **Journal Of Medical Microbiology**, v. 52, n. 5, p.421-425, 1 maio 2003.

KEYNAN, Y; RUBINSTEIN, E. The changing face of *Klebsiella pneumoniae* infections in the community. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, v. 30, n. 5, p.385-389, nov. 2007.

KHAN, H. A.; BAIG, F. K.; MEHBOOB, R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 5, p. 478–482, 1 maio 2017.

KLEIN, N. M. **Estudo genômico e fenotípico, que inclui a abordagem de perfis proteômicos por MALDI-TOF MS, de isolados de hemoculturas para o estabelecimento de uma coleção de bactérias de referência**. 2014. 210 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Química e Biológica, Escola de Engenharia, Universidade do Minho, Braga, 2014. Disponível em: <https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/36751/1/Nazareth%20Magnago%20Klein.pdf>. Acesso em: 24 out. 2019.

LEE, H. G. *et al.* Blood Stream Infections in Patients in the Burn Intensive Care Unit. **Infection & Chemotherapy**, v. 45, n. 2, p.194-201, 2013. Korean Society of Infectious Diseases and Korean Society for Chemotherapy (KAMJE). em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3780961/pdf/ic-45-194.pdf>. Acesso em: 31 out. 2019.

LIVERMORE, D. M. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 8, n. 4, p.557-584, out. 1995.

LUKAC, P. J.; BONOMO, R. A.; LOGAN, L. K. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Children: Old Foe, Emerging Threat. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 9, p.1389-1397, 16 maio 2015.

MARCHAIM, D. *et al.* 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, 28 jan. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2292520/>. Acesso em: 02 jun. 2019.

MARRA, A. R. *et al.* Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 5, p.1866-1871, 16 mar. 2011.

MARTÍNEZ, J. *et al.* How are gene sequence analyses modifying bacterial taxonomy? The case of Klebsiella. **International Microbiology**, v. 7, n. 4, p.261-268, dez. 2004.

MOURA, M. E. B. *et al.* Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 60, n. 4, p.416-421, jul-ago. 2007. Disponível em: <http://www.redalyc.org/pdf/2670/267020026018.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2019.

MOXON, C. A.; PAULUS, S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. **Journal Of Infection**, v. 72, p.41-49, jul. 2016. Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)30048-2/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)30048-2/pdf). Acesso em: 28 maio 2019.

MUNOZ-PRICE, L. S. *et al.* Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 9, p.785-796, set. 2013. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/36780>. Acesso em: 24 maio 2019

MURRAY, P. R. *et al.* Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, and Serratia. In: MURRAY, P.R. et al (Ed.). **Manual of Clinical Microbiology**. 9. ed. Washington: Asm Press, 2007. p. 475-482.

NOGUEIRA, J. M. R.; MIGUEL, L. F. S. Bacteriologia. In: MOLINARO, E. M.; CAPUTO, Luzia Fátima Gonçalves; AMENDOEIRA, M. R. R (Org.). **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/EPSJV, 2009. p. 221-397. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/cap3.pdf>. Acesso em: 24 maio 2019.

NORDMANN, P.; CUZON, G.; NAAS, T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 4, p.228-236, abr. 2009.

NORDMANN, P.; DORTET, L.; POIREL, L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! **Trends In Molecular Medicine**, v. 18, n. 5, p.263-272, maio 2012.

NORDMANN, P.; MAMMERI, H. Extended-spectrum cephalosporinases: structure, detection and epidemiology. **Future Microbiology**, v. 2, n. 3, p.297-307, jun. 2007.

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

OLIVEIRA, M. L. A.; VERONESI, C. L.; GOULART, L. S. Caracterização de recém-nascidos com hemoculturas positivas internados em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, v. 3, n. 3, p.438-450, 2012.

Organização Pan-americana da.Saúde. **Epidemiological Alert, Dissemination of Carbapenemases in Klebsiella Pneumoniae in Latin-America**. 2010. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/50765>. Acesso em: 31 out. 2019.

PATERSON, D. L.; BONOMO, R. A. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: a Clinical Update. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 18, n. 4, p.657-686, out. 2005. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/cm/18/4/657.full.pdf>. Acesso em: 26 maio. 2019.

PEREIRA, F. G. F. *et al.* Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 4, n. 1, p.70-77, 29 fev. 2016. Disponível em:<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/614/292>. Acesso em: 02 jun. 2019.

PODSCHUN, R; ULLMANN, U. Klebsiella spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 4, p.589-603, out. 1998. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/cm/11/4/589.full.pdf>. Acesso em: 25 maio. 2019.

POLLACK, M. *et al.* Factors influencing colonisation and antibiotic-resistance patterns of gram-negative bacteria in hospital patients. **The Lancet**, v. 300, n. 7779, p.668-671, set. 1972.

POLSFUSS, S. *et al.* Practical Approach for Reliable Detection of AmpC Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 8, p.2798-2803, 1 jun. 2011. Disponível em: <https://jcm.asm.org/content/jcm/49/8/2798.full.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2019.

SANCHEZ, G. V. *et al.* Klebsiella pneumoniae Antimicrobial Drug Resistance, United States, 1998–2010. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p.133-136, jan. 2013. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557979/>. Acesso em: 29 out. 2019.

SEKI, L. M. **Caracterização de genes de resistência aos beta-lactâmicos e polimorfismo genético em cepas da família enterobacteriaceae isoladas de hemocultura em hospitais do Rio de Janeiro**. 2012. 132 f. Tese (Doutorado) - Curso de Vigilância Sanitária, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de

Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8446>. Acesso em: 28 out. 2019.

SOUSA, N. A. *et al.* Sepsis neonatal – perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em um hospital no Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 51, n. 1, p.46-51, 2019. Revista Brasileira de Análises Clínicas. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/07/RBAC-vol-51-no-1-2019-ref-775.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

STÜRENBURG, E. *et al.* Evaluation of a new screen agar plate for detection and presumptive identification of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, v. 51, n. 1, p.51-55, jan. 2005.

TODESCHINI, A. B.; SCHUELTER-TREVISOL, F. Sepsis associada ao cateter venoso central em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 5, p.334-337, 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n5/a2245.pdf>. Acesso em: 24 out. 2019.

TOLENTINO, F. M. **Deteção e Identificação dos genes de beta-lactamases blaSHV, blaTEM e blaCTX-M em Klebsiella pneumoniae isoladas em um Hospital Terciário do Estado de São Paulo**. 2009. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Microbiologia, Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, São José do Rio Preto, 2009.

WELLS, B. G. *et al.* **Manual de Farmacoterapia**. 9. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016. 964 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. H. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide. n. 2nd, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2016**. Disponível em: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/). Acesso em: 7 dez. 2018.

YIGIT, H. *et al.* Novel Carbapenem-Hydrolyzing -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of Klebsiella pneumoniae. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 45, n. 4, p.1151-1161, 1 abr. 2001. Disponível em: <https://aac.asm.org/content/aac/45/4/1151.full.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2019.

ZAKARIYA, B. P. *et al.* Neonatal Sepsis in a Tertiary Care Hospital in South India: Bacteriological Profile and Antibiotic Sensitivity Pattern. **The Indian Journal Of Pediatrics**, v. 78, n. 4, p.413-417, 17 dez. 2010. Springer Science and Business Media LLC.