

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

JULIANA DE FÁTIMA SANTOS

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES E COLONIZAÇÕES
CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS
PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES (EPC) EM
UM HOSPITAL PÚBLICO DO INTERIOR DE MINAS
GERAIS**

**PATOS DE MINAS
2018**

JULIANA DE FÁTIMA SANTOS

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES E COLONIZAÇÕES
CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS
PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES (EPC) EM
UM HOSPITAL PÚBLICO DO INTERIOR DE MINAS
GERAIS**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado em Farmácia

Orientador: Prof.^a Me. Nathalya Isabel de Melo

**PATOS DE MINAS
2018**


JULIANA DE FÁTIMA SANTOS

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES E COLONIZAÇÕES
CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE
CARBAPENEMASES (EPC) EM UM HOSPITAL PÚBLICO
DO INTERIOR DE MINAS GERAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 29 de novembro de 2018, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: 
Prof.^a. Ms. Nathalya Isabel de Melo
Faculdade Patos de Minas

Examinador: 
Prof.º. Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto
Faculdade Patos de Minas

Examinador: 
Prof.^a. Ms. Adriele Laurinda Silva
Faculdade Patos de Minas

*Dedico este trabalho aos meus pais
Alúzio e Lucinda por seu apoio
incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por permitir que a realização desse sonho se tornasse possível, por me conceder saúde e força diária.

Ao meu pai Aluizio, minha mãe Lucinda, minhas irmãs Simone e Maria Isabel e minha sobrinha e afilhada Nicolle – minha família – por seu apoio incondicional, por suportarem minhas ausências, meu cansaço, enfim, agradeço por sempre estarem ao meu lado.

À FHEMIG (Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais) e ao (HRAD) Hospital Regional Antônio Dias, instituição em que trabalho e que gentilmente concordou em disponibilizar dados para a realização deste trabalho.

Ao Diego, funcionário do arquivo do HRAD por sua inestimável ajuda durante minha pesquisa.

Aos meus colegas de trabalho pois todos contribuíram direta ou indiretamente para que essa conquista fosse possível.

Aos professores que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado, em especial à minha professora e orientadora Nathalya pelas suas correções e incentivos. À minha instituição por ter me dado a chance e todas as ferramentas que permitiram chegar hoje ao final desse ciclo de maneira satisfatória.

Aos meus queridos colegas, dos quais alguns se tornaram grandes amigos, agradeço pelos bons momentos vividos e por caminharem comigo durante esta jornada. Vocês terão sempre um lugar muito especial em meu coração e espero que nossos caminhos voltem a se cruzar novamente.

Enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a minha graduação o meu muito obrigada.

“O essencial é invisível aos olhos...Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas”.

Antoine de Saint-Exupéry.

INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES E COLONIZAÇÕES CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES (EPC) EM UM HOSPITAL PÚBLICO DO INTERIOR DE MINAS GERAIS

Juliana de Fátima Santos¹

Nathalya Isabel de Melo²

RESUMO

A resistência bacteriana se tornou um grande problema de saúde pública, já que dificulta a antibioticoterapia e piora o prognóstico dos pacientes. Dentre os mecanismos de resistência destaca-se a produção de enzimas que degradam antibióticos, que é o mecanismo mais importante das bactérias gram-negativas frequentemente associadas a infecções hospitalares. Neste contexto, o tratamento de infecções causadas por enterobactérias produtoras de carbapenemases (EPC) constitui um grande desafio. Este trabalho teve como objetivo principal analisar o perfil dos pacientes que apresentavam colonização ou infecção causadas por EPC. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, quantitativo. Foram avaliados os resultados positivos de testes moleculares das culturas de espécimes clínicos e de vigilância que apresentaram crescimento de microrganismos resistentes aos carbapenêmicos, de janeiro de 2012 a dezembro de 2017 e feito um levantamento de dados do perfil dos pacientes, tipo de espécime clínico, gênero e espécie das enterobactérias isoladas, perfil de sensibilidade das enterobactérias e prognóstico do paciente. A análise estatística foi feita através da distribuição de frequências utilizando o Microsoft Excel[®] 2013. A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Patos de Minas sob parecer número 2.508.661. Foram incluídos 73 pacientes, dos quais 55% apresentavam processo infeccioso causado por EPC e 45% apresentavam-se colonizados. Sessenta e sete por cento dos pacientes eram do sexo masculino e 35,5% evoluíram para o óbito. *Klebsiella pneumoniae* predominou como causadora de infecções (n=29) e colonizações (n=25), seguida de *Enterobacter cloacae* com 10 infecções e 8 colonizações. Também apareceram *Escherichia coli* e *Serratia marcescens*. Os isolados provenientes de amostras clínicas apresentaram-se 100% resistentes ao ertapenem, 79% resistentes ao imipenem e 88,2% resistentes ao meropenem. A sensibilidade à gentamicina foi de 14,6%. As infecções causadas por EPC são um problema de saúde pública, por isso, seu diagnóstico e tratamento devem ser padronizados na instituição e sempre que possível, acompanhado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). O uso racional de antimicrobianos é uma ferramenta importante no sentido de tentar minimizar o desenvolvimento de resistência e o farmacêutico deve sempre estimular sua prática.

¹Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas (FPM) formada no ano de 2018. e-mail: juliana_patos@yahoo.com.br

²Mestre em Ciências da Saúde pela Unifran. Docente do curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas. e-mail: nathalyaisabel@gmail.com

Palavras-chave: carbapenêmicos, Enterobacteriaceae Resistentes a Carbapenêmicos, Infecções por Enterobacteriaceae, resistência microbiana a medicamentos.

INCIDENCE OF INFECTIONS AND COLONIZATION CAUSED BY CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE (CPE) IN A PUBLIC HOSPITAL IN THE INTERIOR OF MINAS GERAIS

ABSTRACT

Bacterial resistance has become a major public health problem, since it makes antibiotic therapy difficult and worsens the prognosis of patients. Resistance mechanisms include the production of enzymes that promote degradation of antibiotics, which is the most important mechanism of gram-negative bacteria frequently associated with nosocomial infections. In this context, the treatment of infections caused by carbapenemase-producing enterobacteriaceae (CPE) is a great challenge. This study aimed to analyze the profile of patients with colonization or infection caused by CPE. This is a transverse, retrospective, quantitative study. The positive results of molecular tests of clinical specimens cultures and surveillance cultures that showed growth of microorganisms resistant to carbapenems from January 2012 to December 2017 were evaluated and a data collection of the profile of the patients, type of clinical specimen, gender and species of enterobacteria isolated, sensitivity profile of enterobacteria and prognosis of the patient. The statistical analysis was done through the distribution of frequencies using Microsoft Excel® 2013. The present research was approved by the Research Ethics Committee of the Faculdade Patos de Minas under protocol nº. 2.508.661. A total of 73 patients were included, of which 55% showed CPE infection and 45% showed colonization. Sixty-seven percent of the patients were male and 35.5% died. *Klebsiella pneumoniae* predominated as the cause of infections (n=29) and colonization (n=25), followed by *Enterobacter cloacae* with 10 infections and 8 colonizations. *Escherichia coli* and *Serratia marcescens* also appeared. Isolates from clinical specimens were 100% resistant to ertapenem, 79% resistant to imipenem and 88.2% resistant to meropenem. Sensitivity to gentamicin was 14.6%. The sensitivity to gentamicin was 14.6%. Infections caused by CPE are a public health problem, so its diagnosis and treatment should be standardized in the institution and, whenever possible, accompanied by the Hospital Infection Control Committee (HICC). The rational use of antimicrobials is an important tool in trying to minimize the development of resistance and the pharmacist should always stimulate this practice.

Keywords: carbapenems, Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, Enterobacteriaceae Infections, Drug Resistance Microbial.

INTRODUÇÃO

Desde que os antimicrobianos surgiram na prática clínica, estes medicamentos eram vistos como “milagres” para a cura de doenças e são atualmente uma importante ferramenta no tratamento de infecções. (1) Para isso, eles atuam de duas maneiras distintas, inibindo o crescimento bacteriano (ação bacteriostática) ou destruindo as bactérias (ação bactericida). (1 - 3)

Porém, desde a descoberta do primeiro antibiótico, a penicilina, foram surgindo os mecanismos de resistência bacteriana, tornando mais difícil a antibioticoterapia. (1) O uso indiscriminado de antibacterianos é o principal responsável pelo aparecimento de espécies resistentes a diversos fármacos, visto que o antibiótico não induz resistência, mas promove uma “pressão seletiva” e somente os microrganismos mais resistentes sobrevivem. Com o uso frequente, essas cepas sobreviventes se tornam maioria. (3, 4)

Os mecanismos de resistência podem ser intrínsecos ou adquiridos. A resistência intrínseca faz parte das características naturais do microrganismo e é transmitida geneticamente aos descendentes. Já a resistência adquirida aparece em uma espécie que antes era sensível. Esse tipo de resistência pode se dar através de mutações ou por transferência horizontal de genes previamente adquiridos. (3, 4) A resistência bacteriana, seja intrínseca ou adaptativa, se dá por diversos mecanismos como, alteração na permeabilidade da membrana bacteriana, hiperexpressão das bombas de efluxo, modificação do sítio alvo do fármaco e produção de enzimas que inativam ou degradam o antimicrobiano. (3, 5)

Acredita-se que hoje o mundo está entrando novamente na era pré-antibiótico, pois muitas infecções bacterianas hospitalares são causadas por microrganismos que apresentam resistência aos antibióticos disponíveis. (1, 3)

Segundo o Ministério da Saúde (MS) infecção hospitalar ou infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) “é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares”. (6)

As bactérias Gram-negativas estão frequentemente associadas às infecções hospitalares e a produção de enzimas é o mais importante mecanismo de resistência

por elas apresentado. (5,7) Dentre as bactérias Gram-negativas, as enterobactérias são as que mais apresentam resistência aos antibióticos.

Uma das classes de antibióticos mais utilizados na prática clínica são os betalactâmicos que apresentam como núcleo estrutural um anel denominado β -lactâmico. (1) Dentre os exemplos dessa classe pode-se citar as penicilinas, as cefalosporinas e os carbapenêmicos, sendo que esta última tem o mais amplo espectro antimicrobiano entre todos os antibióticos. (1, 2)

A resistência bacteriana aos betalactâmicos se dá por vários mecanismos (3) sendo que o mais importante é a produção de betalactamases – enzimas que hidrolisam o anel betalactâmico. Os dois grupos mais importantes e mais preocupantes são as betalactamases de espectro estendido (ESBL) e as carbapenemases. (7)

ESBL são enzimas que hidrolisam as penicilinas, cefalosporinas de terceira geração e o aztreonam, mas são inibidas pelo ácido clavulânico. Os carbapenêmicos são a única opção de tratamento para infecções causadas por bactérias com esse perfil de resistência. (10, 11)

As carbapenemases são enzimas que além de hidrolisarem as penicilinas, cefalosporinas de terceira geração e o aztreonam, hidrolisam também os carbapenêmicos, por isso, as enterobactérias produtoras de carbapenemases são um grande problema de saúde pública, já que as infecções por elas causadas têm alta mortalidade e poucas opções de tratamento. (8, 12) Existem no mundo três classes de carbapenemases que são encontradas em enterobactérias: as metalo-betalactamases, as OXA-carbapenemases e as carbapenemases do tipo KPC. (12)

O termo “KPC” se refere à espécie *Klebsiella pneumoniae* na qual a enzima de resistência *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* foi encontrada pela primeira vez, no ano de 1996 na cidade americana Carolina do Norte. (8, 13, 14) Essa enzima já foi isolada e identificada em várias outras espécies da família *Enterobacteriaceae*, porém é mais frequente em *K. pneumoniae*. A enzima KPC confere resistência a todos os betalactâmicos, pois hidrolisa o anel betalactâmico das cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e carbapenêmicos sendo que essa última classe é de amplo espectro e é comumente utilizada no tratamento de infecções hospitalares. (8, 13 - 16)

O gene que codifica a enzima KPC foi identificado em plasmídeos, que são porções de DNA extracromossômico contendo genes que permitem sua replicação e

transferência para outras bactérias, justificando assim grande poder de disseminação. O plasmídeo que confere resistência aos antibióticos é denominado plasmídeo R. (3, 4)

Considerando a dimensão do problema que as infecções causadas por microrganismos multirresistentes representam na saúde pública, o presente trabalho se torna relevante ao verificar a incidência de infecções/colonizações por EPC e o prognóstico de pacientes acometidos por essas infecções no hospital onde se realizou a pesquisa.

OBJETIVOS

Objetivos gerais

Analisar o perfil de pacientes de um hospital público do interior de Minas Gerais que apresentaram infecção ou colonização causadas por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos e a prevalência da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) nesses microrganismos.

Objetivos específicos

- Analisar em qual material biológico predominam as infecções.
- Determinar em quais espécies de bactérias predomina a enzima de resistência KPC.
- Analisar o perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados.
- Avaliar o prognóstico e a taxa de mortalidade dos pacientes com infecções ou colonizados.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, quantitativo. Para isso, foi realizada, primeiramente, uma busca bibliográfica na biblioteca da Faculdade Patos de Minas, bem como nas bases eletrônicas de dados científicos *Scielo*, *Pubmed* e no *Google Acadêmico* utilizando as palavras-chave: “carbapenêmicos”, “Enterobacteriaceae Resistentes a Carbapenêmicos”, “Infecções por Enterobacteriaceae”, “resistência microbiana a medicamentos”. Foram incluídos

na pesquisa livros, artigos, dissertações e notas técnicas publicadas a partir do ano de 2012.

O cenário de estudo foi um hospital público de nível terciário que é referência regional em atendimento de urgência e emergência em pediatria, clínica médica, cirurgia geral, ortopedia, toxicologia, neurologia, neurocirurgia e ginecologia e obstetrícia, numa macrorregião de 35 municípios com uma população de aproximadamente 705 mil habitantes. (17)

Foi feita uma pesquisa nos registros do setor de microbiologia do laboratório de análises clínicas do hospital estudado, onde foram avaliados os laudos dos testes moleculares que são confirmatórios da presença da enzima KPC do período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017. Foram incluídas no estudo todas as culturas positivas que apresentaram crescimento de microrganismos resistentes aos carbapenêmicos e que apresentaram resultado positivo na confirmação molecular. Foram incluídos também todos os resultados das culturas de vigilância (swab retal) que apresentaram crescimento bacteriano com resistência aos carbapenêmicos e que tiveram confirmação molecular do gene de resistência. Todos os pacientes que se encaixaram na descrição acima foram incluídos no estudo, sendo este também o critério de exclusão utilizado.

A confirmação molecular é feita através da reação em cadeia da polimerase – PCR. Para tal, todas as culturas positivas que apresentam crescimento de microrganismos multirresistentes são encaminhadas ao laboratório da Fundação Ezequiel Dias – FUNED.

Após a seleção das amostras, foi feito um levantamento de dados como: sexo e idade dos pacientes, tipo de espécime clínico, gênero e espécie das enterobactérias isoladas, prognóstico do paciente, perfil de sensibilidade do microrganismo e período decorrido entre a internação do paciente e início de sintomas. Esse levantamento foi feito nos prontuários eletrônicos no sistema informatizado SIGH (Sistema Integrado de Gestão Hospitalar) e nos prontuários físicos no setor de arquivo da instituição.

Os dados foram transferidos para gráficos e tabelas, e a análise estatística foi feita através da distribuição de frequências utilizando o Microsoft Excel® 2013. Para melhor visualização nos gráficos, alguns espécimes clínicos onde foram isoladas enterobactérias produtoras de carbapenemases foram agrupados. Líquido ascítico e abscesso retroperitoneal foram agrupados como líquido intra-abdominal. Fragmentos de tecido muscular, fragmentos de tecido ósseo, fragmentos de tecido (necrose em

bolsa escrotal) e tecido de desbridamento de tórax foram agrupados como fragmentos de tecidos. Secreção de ferida, secreção de ferida abdominal, secreção de ferida traumática em perna direita, swab de ferida (pé esquerdo) e swab de ferida operatória abdominal foram agrupados como secreção de ferida.

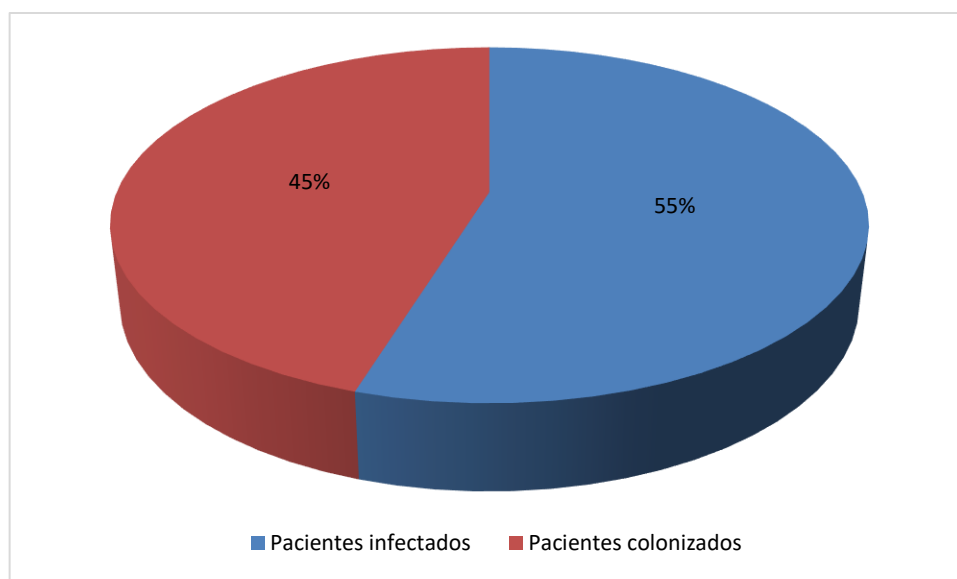
Como a pesquisa foi feita através de dados secundários, não houve utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A autorização da pesquisa se deu por Carta de Anuência fornecida pela instituição hospitalar mediante concordância com os termos da pesquisa. A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Patos de Minas sob parecer número 2.508.661.

Este trabalho teve dados parciais apresentados e publicados na forma de resumo no congresso da Associação Latino Americana de Microbiologia – (ALAM 2018).

RESULTADOS

Foram incluídos 73 pacientes na pesquisa sendo que 55% (n=40) dos pacientes apresentavam processo infeccioso causado por EPC e 45% (n=33) apresentavam-se colonizados, conforme demonstrado no **gráfico 1**.

Gráfico 1. Frequências relativas dos pacientes que apresentavam infecções e colonizações por EPC



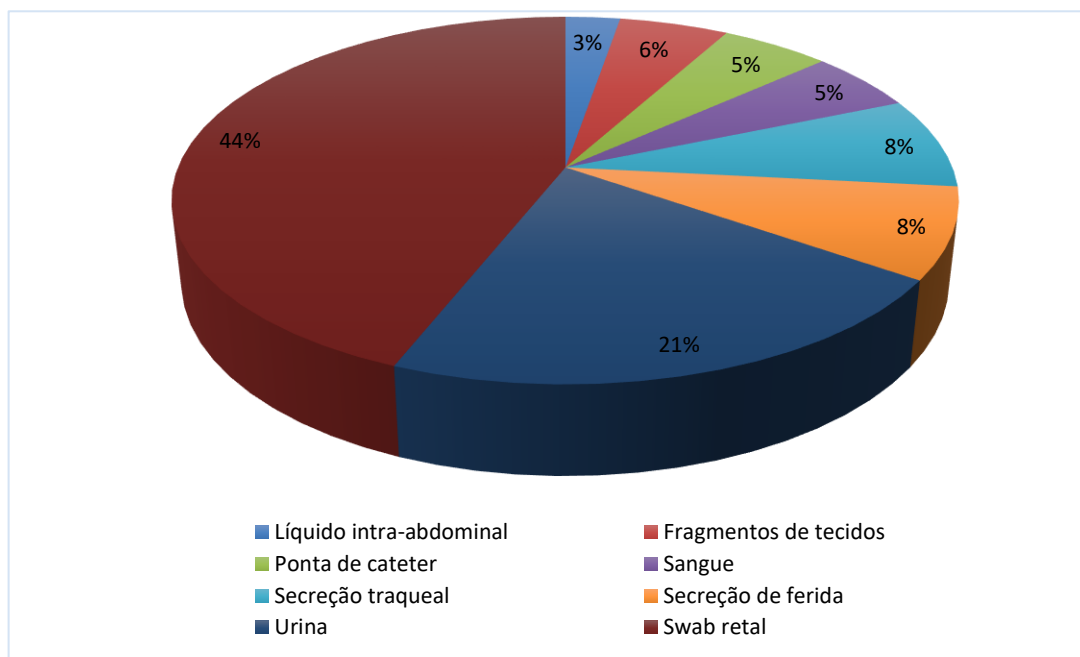
Dos pacientes com infecção (n=40), 26 (65%) pacientes eram do sexo masculino, com idade média de 51,46 anos, sendo que suas idades variavam de 14 a 92 anos. Quatorze (35%) pacientes eram do sexo feminino, com idade média de 66,14 anos, variando de 49 a 82 anos. Vinte e quatro (60%) pacientes tiveram alta, 14 (35%) evoluíram para o óbito e 2 (5%) eram pacientes ambulatoriais. Dois pacientes (1 do sexo masculino e 1 sexo feminino) apresentaram infecção em mais de um sítio.

Dos pacientes colonizados (n=33), 23 (69,7%) eram do sexo masculino, com idade média de 54,21 anos, variado de 20 a 82 anos. Dez (30,3%) pacientes eram do sexo feminino com idade média de 65,8 anos, variando de 22 a 85 anos. Vinte e um (63,63%) pacientes colonizados tiveram alta e 12 (36,37%) evoluíram para o óbito.

A média dos dias decorridos desde a internação até o início dos sintomas e coleta do material para cultura foi de 20,54 dias variado de 0 a 91 dias.

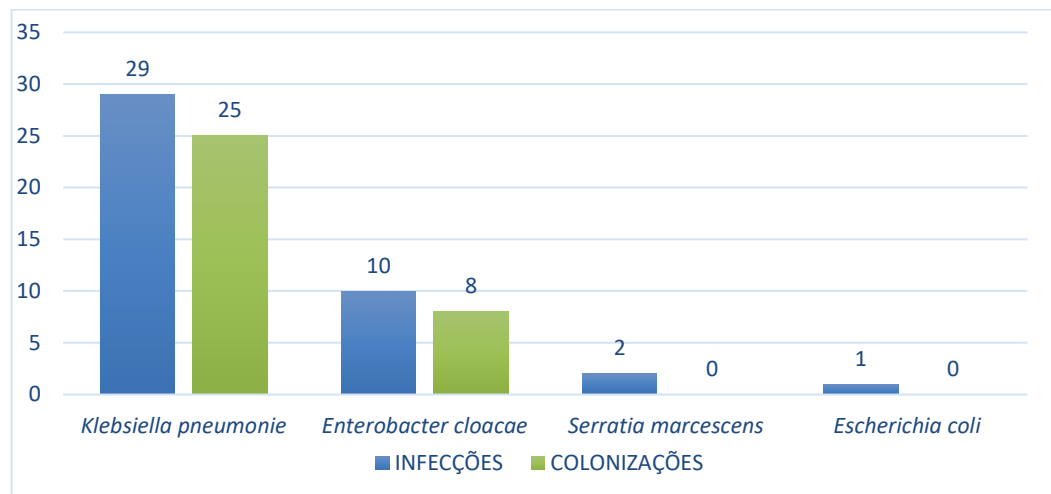
Com relação ao espécime clínico de isolamento, o maior número ocorreu em swab retal (33; 44%), seguido de urina (16; 21,3%), secreção traqueal (6; 8%), secreções de ferida (6; 8%), sangue (4; 5,3%), ponta de cateter (4; 5,3%), fragmentos de tecidos (4; 5,3%), e líquido intra-abdominal (2; 2,7%), conforme representado no **gráfico 2**.

Gráfico 2. Distribuição das enterobactérias isoladas conforme espécime clínico



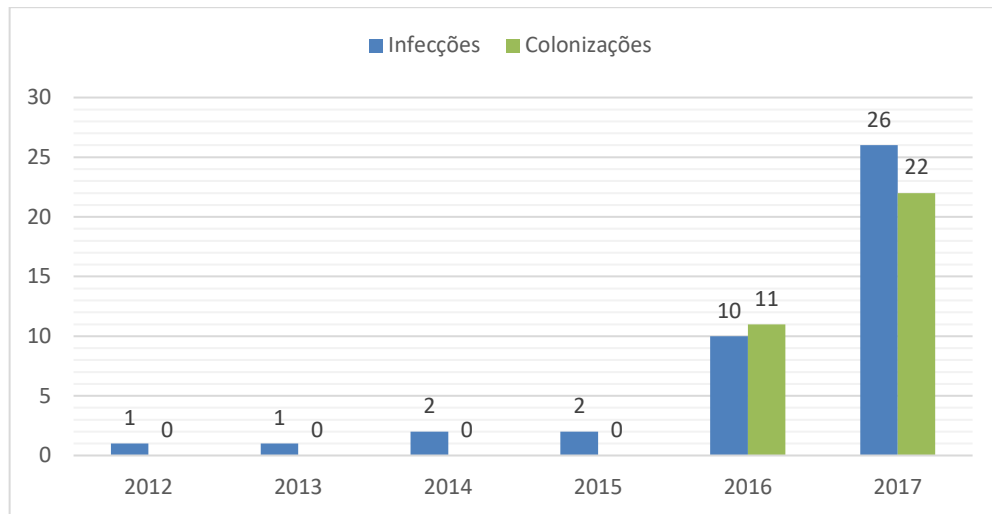
A espécie de enterobactéria que predominou como causadora de infecções foi a *Klebsiella pneumoniae*, responsável por 29 das 42 infecções, seguida de *Enterobacter cloacae* causando 10 infecções, *Serratia marcescens* causando 2 infecções e *Escherichia coli* causando 1 infecção. Nota-se que foram 40 pacientes infectados e o número de infecções é 42, pois dois pacientes apresentaram mais de um sítio de infecção. Em relação aos pacientes colonizados, as bactérias foram *Klebsiella pneumoniae* (25 pacientes) e *Enterobacter cloacae* (8 pacientes) conforme pode ser visualizado no **gráfico 3**.

Gráfico 3. Distribuição das espécies de enterobactérias isoladas



O **gráfico 4** mostra como foi a distribuição de casos de infecções e colonizações por EPC de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, observando-se um aumento no número de casos nos dois últimos anos.

Gráfico 4. Distribuição de casos de infecções e colonizações por EPC de janeiro de 2012 a dezembro de 2017



O perfil de sensibilidade aos carbapenêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem), às cefalosporinas (ceftriaxona e cefepime) e à gentamicina encontra-se na tabela 1. Para interpretação dos testes de sensibilidade, são seguidos os critérios preconizados na Nota Técnica nº1/2013 da ANVISA e CLSI documento m100 do ano vigente. (12,18) Vale ressaltar que esse perfil de sensibilidade se refere somente aos casos de infecção.

Tabela 1. Perfil de sensibilidade das enterobactérias isoladas

Antimicrobiano	Sensível	Intermediário	Resistente	Total testados
	n (%)	n (%)	n (%)	
Gentamicina	6 (14,6)	1 (2,6)	34 (83)	41
Ceftriaxona	0 (0)	0 (0)	37 (100)	37
Cefepime	0 (0)	1 (2,4)	40 (97,6)	41
Ertapenem	0 (0)	0 (0)	22 (100)	22
Imipenem	2 (5,3)	6 (15,7)	30 (79)	38
Meropenem	0 (0)	4 (11,8)	30(88,2)	34

DISCUSSÃO

A enzima de resistência KPC foi descrita pela primeira vez em 1996 nos Estados Unidos. (8, 13, 14) No Brasil, os primeiros relatos de enterobactérias

produtoras de carbapenemases aconteceram no ano de 2006, no Recife, a partir de isolados de *K. pneumoniae* provenientes de amostras de sangue e urina. (19) No hospital onde se realizou o presente estudo, o primeiro caso ocorreu no ano de 2012, a partir de um isolado de *K. pneumoniae* presente na urina.

Dentre as amostras com EPC testadas, a maioria (55%) foi obtida de espécimes clínicos indicativos de processo infeccioso. Esses resultados estão de acordo com o estudo feito por Alves e Behar (7), em Porto Alegre (RS), no ano de 2013, no qual 61% dos pacientes apresentavam infecção e 38% apresentavam-se colonizados. Diferentemente de outro estudo realizado também em Porto Alegre (RS), em 2014, que obteve 51,9% das amostras com EPC de swabs retais de vigilância. (9)

A idade média dos pacientes com EPC encontrada neste estudo foi de 58,8 anos, similarmente aos resultados de estudo realizado no Hospital Universitário de Santa Maria no ano de 2014, no qual 57,5% dos pacientes tinham mais de 60 anos. (8) O estudo de Alves e Behar também encontrou uma média de idade de 59 anos. (7) Outro estudo, desenvolvido na região Centro-Oeste do Brasil no ano de 2015, demonstra uma faixa etária mais elevada dos pacientes acometidos por infecções causadas por EPC, sendo que a idade média encontrada foi de 68 anos. (20) Em um estudo desenvolvido em Medellín, Colômbia, em 2015, a idade média foi de 62 anos. (20) Nota-se que vários estudos demonstram uma alta prevalência de infecções causadas por EPC na população com idade mais avançada.

Fica clara também a predominância de infecções por EPC em pacientes do sexo masculino (7, 8, 20), dado que foi observado também no presente estudo, onde 67,12% dos pacientes eram do sexo masculino. No entanto, os fatores de risco associados à maior predominância nessa população não estão bem esclarecidos, evidenciando a necessidade de estudos futuros.

Quanto à evolução, o estudo demonstrou uma taxa de óbito de 35% para pacientes com infecção e de 36% para os pacientes colonizados, o que resulta em uma média de 35,5% de óbito. Porém não foram coletados dados que demonstrassem relação direta entre a infecção/colonização e a causa da morte. O estudo de Alves e Behar encontrou uma taxa de óbito de 48%, sendo que 18% dos óbitos eram relacionados à infecção. (7) O estudo realizado em um hospital escola de Santa Maria (RS) também encontrou uma taxa de mortalidade inferior à do presente estudo, 8,5% dos pacientes infectados/colonizados evoluíram para o óbito. (8)

Outros estudos demonstraram taxas de mortalidade mais elevadas, como a mortalidade de 43,2% dos 44 pacientes incluídos em um estudo realizado em um hospital da região Centro-Oeste do Brasil. (20) O estudo realizado em Medellín, Colômbia, em 2015, evidenciou uma mortalidade de 51,6% dos pacientes. (21) Em um estudo realizado na cidade de Porto Alegre (RS), no ano de 2015, somente com pacientes colonizados, a taxa de mortalidade foi de 56%. (22)

A taxa de mortalidade encontrada é menor que em outros estudos, porém não significa que não seja preocupante, visto que cerca de um terço dos pacientes (35,5%) acometidos por infecção ou colonização causada por EPC evoluem para o óbito. A padronização de medidas preventivas e do tratamento é necessária para reduzir ao máximo essa taxa.

No presente estudo, a média de dias decorridos desde a internação até a coleta do exame que evidenciou a presença de EPC foi de 21 dias, desvio padrão de 17,6 e mediana de 16 dias. Tal resultado é menor que o encontrado no estudo de Alves e Behar, que demonstrou uma média de 37 dias, mediana de 27 dias. (7) Outro estudo, que foi realizado em um hospital da região Centro-Oeste do Brasil, também encontrou uma mediana semelhante, 21 dias. (20) Percebe-se no presente estudo que os mecanismos de resistência estão aparecendo cada vez mais cedo durante a internação hospitalar. Porém, como não foram avaliados fatores de risco, como doenças pré-existentes, procedimentos invasivos e cirurgias prévias, não é possível determinar porque o período decorrido entre a internação até a manifestação de sintomas sugestivos de infecção foi menor.

O maior isolamento de enterobactérias produtoras de carbapenemase do tipo *blaKPC*, considerando-se o material, foi em amostras de cultura de swab retal, com 44% (33) dos isolados, seguido de urina (16; 23%). Outros espécimes clínicos também apareceram, como secreção de ferida (6; 8%), secreção traqueal (6; 8%), sangue (4; 5%), ponta de cateter (4; 5%), fragmentos de tecidos (4; 6%) e líquido intra-abdominal (2; 3%). Um estudo realizado em Porto Alegre (RS) também demonstrou maior prevalência de carbapenemases do tipo KPC em isolados de swab retal (52%), seguido de urina com 21% dos isolados. (9) O estudo realizado em um hospital da cidade de São Paulo (SP), também demonstrou que a maioria dos isolados originava-se de swabs retais (17; 42,5%), seguidos de urina (16; 40%). (22)

Esses resultados demonstram a importância de se fazer a cultura de vigilância para acompanhar casos de colonização. Os pacientes colonizados são fontes de

contaminação para os demais, quando não são observadas as medidas prevenção e controle da disseminação e propagação de agentes infecciosos em ambiente hospitalar. A ANVISA lista várias medidas que devem ser adotadas para essa finalidade, sendo as mais importantes, higienização das mãos pelos profissionais de saúde, uso de equipamentos de proteção individual (aventais e luvas), estabelecer uma área de isolamento do paciente, disponibilizar equipamentos e utensílios para uso individual do paciente. (12)

A enzima *blaKPC* foi a única carbapenemase encontrada nesse estudo e a *K. pneumoniae* é o microrganismo que apresentou maior resistência aos carbapenêmicos (72%), seguida de *Enterobacter cloacae* (24%), *Serratia marcescens* (2,7%) e *Escherichia coli* (1,3%). Os números absolutos foram demonstrados no **gráfico 3**. Outros estudos também encontraram *K. pneumoniae* como a principal enterobactéria produtora de carbapenemase seguida de *Enterobacter cloacae* ou *Serratia marcescens*. (7 - 9, 21, 23) Esses resultados mostram que *K. pneumoniae* é um germe oportunista e é dos principais causadores de infecções nosocomiais e, portanto, um importante microrganismo envolvido no desenvolvimento de mecanismos de resistência em ambiente hospitalar.

Neste aspecto, a baixa sensibilidade aos carbapenêmicos encontrada é preocupante. Os isolados provenientes de amostras clínicas apresentaram-se 100% resistentes ao ertapenem, 79% resistentes ao imipenem e 88,2% resistentes ao meropenem. Alguns estudos demonstraram os aminoglicosídeos como boa opção terapêutica frente às EPC's, já que encontraram uma sensibilidade *in vitro* maior que 57% para gentamicina e maior que 62% para amicacina. (7, 8, 16) No presente estudo, a sensibilidade à gentamicina foi de 14,6% num total de 41 amostras testadas. A amicacina não foi testada. A resistência às cefalosporinas foi de 97,6 a 100%.

Considerando o perfil de resistência das EPC's, a ANVISA orienta em sua Nota Técnica nº 1/2013 que o tratamento dessas infecções deve ser sempre associação de dois ou mais antimicrobianos, sendo um deles a Polimixina B ou Polimixina E (colistina). Essa associação tem por objetivo diminuir o risco do desenvolvimento de resistência. (12) As polimixinas não são utilizadas nos testes de sensibilidade aos antimicrobianos na instituição, mas são usadas no tratamento, porém discutir sobre o tratamento não é um objetivo deste trabalho. É importante ressaltar também a necessidade da padronização dos procedimentos realizados pelas instituições de saúde frente às infecções causadas por microrganismos resistentes.

No dia 25 de junho de 2018 a ANVISA aprovou o registro de um novo medicamento para tratamento de infecções causadas por enterobactérias produtoras de carbapenemases e produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBLs). (24) O Torgena® (ceftazidima + avibactam) combina uma cefalosporina de terceira geração – ceftazidima – e um novo e potente inibidor de betalactamase – avibactam. O uso do avibactam combinado com a ceftazidima tem por objetivo restaurar a atividade desta contra bactérias gram-negativas que produzem ESBLs e carbapenemases do tipo KPC e OXA-48. (25, 26) Esse novo medicamento promete ser uma importante ferramenta no tratamento de infecções hospitalares causadas por microrganismos resistentes. Na prática, ele ainda não está sendo usado na unidade hospitalar onde foi desenvolvido este trabalho.

O uso racional de medicamentos ainda constitui uma importante ferramenta na tentativa de minimizar o desenvolvimento de resistência bacteriana. (27, 28) Nesse contexto, o farmacêutico é um profissional muito importante pois deve sempre promover a racionalização dos medicamentos, visando o melhor tratamento para o paciente. (28)

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou prevalência de infecção ou colonização por EPC em pacientes do sexo masculino, com idade média de 52,8 anos e com média de internação de 21 dias. Houve predominância da carbapenemase do tipo KPC e a mortalidade calculada foi de 35,5%.

A partir do perfil encontrado nos pacientes analisados, reafirmou-se que as infecções causadas por EPC são um problema de saúde pública, por isso, seu diagnóstico e tratamento devem ser padronizados na instituição e sempre que possível, acompanhado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). É importante que a CCIH seja uma equipe multidisciplinar composta pelo menos por médico, farmacêutico e enfermeiro para que possa atuar de forma satisfatória visando o bem-estar do paciente e menores gastos à unidade hospitalar.

Percebe-se que os mecanismos de resistência estão aparecendo cada vez mais cedo durante a internação hospitalar, fato que necessita de estudos futuros para

elucidação dos fatores de risco. Um dos fatores que pode estar contribuindo para essa realidade é o uso indiscriminado de antimicrobianos.

Neste contexto, o uso racional de antimicrobianos é uma ferramenta importante no sentido de tentar minimizar o desenvolvimento de resistência e o farmacêutico deve sempre promover a sua prática. No ambiente hospitalar essa prática é ainda mais importante e necessária. O ideal é que seja instituído o tratamento empírico nas infecções, mas esse tratamento deve ser revisto e adequado assim que estiverem disponíveis os resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos.

Referências

1. Brunton LL, organizador. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
2. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
3. Baptista MGF. Mecanismos de resistência aos antibióticos. [Dissertação]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia; 2013. [acesso em 2017 ago 24]. Disponível em: <http://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/3264>.
4. Fio FSD, Mattos Filho TR, Groppo FC. Resistência bacteriana. RBM [periódico na internet]. 2000. [acesso em 24 ago 2017];57(10):1129-40. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=70.
5. Gavronski S. Investigação da resistência aos carbapenêmicos em enterobactérias isoladas em um hospital de Blumenau/SC: detecção laboratorial e aspectos epidemiológicos. [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2017. [acesso em 2018 fev 23]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/181600>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. [homepage na internet]. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. [acesso em 8 mar 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html.
7. Alves AP, Behar PRP. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil. AMRIGS. [periódico na internet]. 2013. [acesso em 24 ago 2017]; 57(3):213-8. Disponível em: <http://www.amrigs.com.br/revista/57-03/1226.pdf>.
8. Seibert G, Hörner R, Meneghetti BH, Righi RA, Forno NLFD, Salla A. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. Einstein. [periódico na internet]. 2014. [acesso em 24 ago 2017]; 12(3):282-6. Disponível em: http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/3131-282-286_port.pdf.
9. Pinto FM, Simas DM, Baldin CP, Limberger II, Silva RCF, Antochewis LC et al. Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. Clin Biomed Res. [periódico na internet]. 2014. [acesso em 10 jun 2018]; 34(1). Disponível em: <http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/44412/28771>.
10. Arnold RS; Thom KA; Sharma S; Phillips M; Johnson JK; Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Bacteria. South Med J. [periódico na internet]. 2011. [acesso em 12 out 2017]; 104(1):40-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075864/>

11. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Ver.* [periódico na internet]. 2005. [acesso em 7 maio 2018]. 18(4): 657–686. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1265908/>.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [homepage na internet]. Nota Técnica nº 1/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. [acesso em 20 set 2017]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013+-+Medidas+de+preven%C3%A7%C3%A3o+e+controle+de+infec%C3%A7%C3%B5es+por+enterobact%C3%A9rias+multiresistentes/eb5ba76e-d51a-46d9-a461-32c737687c1c>.
13. Nordmann P; Naas T; Poirel L. Global spread of carbapenemase- producing enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* [periódico na internet]. 2011. [acesso em 12 out 2017];17(10):1791-8. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3201/eid1710.110655>.
14. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* [periódico na internet]. 2001. [acesso em 24 ago 2017]; 45(4): 1151–1161. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90438/>.
15. Figueiral ACD; Faria MGI. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase: um problema sem solução? *BJSCR.* [periódico na internet]. Dez 2014 – Fev 2015. [acesso em 24 ago 2017]; 9,(1);45-8 Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215953.pdf.
16. Soares, VM. Emergência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. *J Bras Patol Med Lab.* [periódico na internet]. 2012. [acesso em 24 ago 2017]; 48(4):251-3. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.
17. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. [homepage na internet]. Hospital Regional Antônio Dias. [acesso em 30 jun 2018]. Disponível em: <http://www.fhemig.mg.gov.br/index.php/atendimento-hospitalar/complexo-de-hospitais-gerais/hospital-regional-antonio-dias>.
18. CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-eighth Edition. Informational Supplement. CLSI document M100-S28. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. 296p.
19. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* [periódico na internet]. 2009. [acesso em 10 jun 2018]; 53 (1): 333-334. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2612176/>.
20. Biberg CA, Rodrigues ACS, Carmo SF, Chaves CEV, Gales AC. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in the Midwest region of Brazil. *Braz. J. Microbiol.*

[periódico na internet]. 2015. [acesso em 20 set 2017]; 46(2): 501-504. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-838246246220140174>.

21. Navarro AO, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González JM. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio*. [periódico na internet]. 2015. [acesso em 20 set 2017]; 19(2):60-66. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939214000708?via%3DiDih>.

22. Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, Silva ALT, Cassol R, Falci DR. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. *Clin Biomed Res*. [periódico na internet]. 2015. [acesso em 07 maio 2018];35(1). Disponível em: <http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/51134/33576>.

23. Almeida LP, Carvalho FP, Marques AG, Pereira Ados S, Bortoleto RP, Martino MD. Desempenho do disco de ertapenem como preditor da produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase por bacilos Gram-negativos isolados de culturas em um hospital municipal de São Paulo. *Einstein*. [periódico na internet]. 2012. [acesso em 10 jun 2018];10(4):439-41. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082012000400008>.

24. Brasil. Imprensa Nacional. [homepage na internet]. Diário Oficial da União: Resolução-re nº 1.634, de 21 de junho de 2018. [acesso em 30 jun 2018]. Disponível em: http://www.impresanacional.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/27155502/do1a-2018-06-25-resolucao-re-n-1-634-de-21-de-junho-de-2018-27155475.

25. Sherry NL, Baines SL, Howden BP. Ceftazidime-avibactam susceptibility by three different susceptibility testing methods in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria from Australia. *International Journal of Antimicrobial Agents* [periódico na internet]. 2018. [acesso em 07 maio 2018]. Disponível em: [10.1016/j.ijantimicag.2018.02.017](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499316). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499316>.

26. García-Castillo M, García-Fernández S, Gómez-Gil R, Pitar C, Oviaño M, Gracia-Ahufinger I et al. Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from urine specimens obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain. *International Journal of Antimicrobial Agents*. [periódico na internet]. 2018. [acesso em 07 maio 2018];511–515. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.01.011>.

27. Vieira PN, Vieira SLV. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*. [periódico na internet]. 2017. [acesso em 30 jun 2018]; v.21, n. 3, p. 209-212, set./dez. Disponível em: <http://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/6130>.

28. Franco JMPL, Mendes RC, Cabral FRF, Menezes CDA. O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. *Semana Acadêmica*. [periódico na internet]. 2015. [acesso em 30 jun 2018]; v.1, n.72, p.1-17. Disponível em:

https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/o_papel_do_farmaceutico_frente_a_resistencia_bacteriana_0.pdf.