

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE BIOLOGIA  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

IDENTIFICAÇÃO DO GENE *blaKPC* EM  
AMOSTRAS DE *Klebsiella pneumoniae* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS  
EM UM HOSPITAL MUNICIPAL MINEIRO

Alessandro Sousa Correa

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

Uberlândia - MG

Julho - 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

IDENTIFICAÇÃO DO GENE *blaKPC* EM  
AMOSTRAS DE *Klebsiella pneumoniae* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS  
EM UM HOSPITAL MUNICIPAL MINEIRO

Alessandro Sousa Correa

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Instituto de Ciências Biomédicas

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

Uberlândia - MG

Julho – 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

IDENTIFICAÇÃO DO GENE *bla*KPC EM  
AMOSTRAS DE *Klebsiella pneumoniae* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS  
EM UM HOSPITAL MUNICIPAL MINEIRO

Alessandro Sousa Correa

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Instituto de Ciências Biomédicas

Homologado pela coordenação do Curso  
de Ciências Biológicas em \_\_/\_\_/\_\_  
Profa. Dra. Celine de Melo

Uberlândia - MG

Julho-2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

IDENTIFICAÇÃO DO GENE *blaKPC* EM  
AMOSTRAS DE *Klebsiella pneumoniae* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS  
EM UM HOSPITAL MUNICIPAL MINEIRO

Alessandro Sousa Correa

Aprovado pela Banca Examinadora em: 17 /07 /2017      Nota: 100,0

Nome e assinatura do Presidente da Banca Examinadora

Uberlândia, 10 de julho de 2017

Dedico este trabalho a todos que me apoiaram  
nesse tempo, independente de quaisquer circunstâncias.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar agradeço à **Deus**, que me fortaleceu em todos os momentos e através das dificuldades me ensinou a não desistir.

Agradeço a minha família, em especial minha mãe **Edneia** e minha tia **Eliane**, minha segunda mãe, ambas em momento algum me desampararam. Também agradeço meu pai, **Roberto**, e minhas irmãs, **Roberta** e **Giovanna**, que tanto amo e também ao meu tio **Marcio Aparecido**.

Deixo minha gratidão também aos grandes amigos que fiz durante meu período de graduação, em especial, minha quase irmã, **Alessandra**, e minha grande amiga, **Beatriz**. Também agradeço meus colegas de classe, **Allan**, **Claiton**, **Bruno**, **Norem** e **Carolina**, os quais fizeram parte dessa longa e proveitosa jornada.

Quero agradecer a todos os integrantes do Laboratório de Microbiologia da Universidade Federal de Uberlândia, que em todos os momentos onde precisei, sempre se colocaram à disposição para me auxiliar, em especial a **Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges**, minha orientadora, que em todo o tempo me instruiu, e posso dizer que por sua ajuda, serei um profissional melhor.

## RESUMO

*Klebsiella pneumoniae* tem sido caracterizado como causador de doenças e responsável isua resistência aos antibióticos. Este trabalho como objetivo caracterizar amostras clínicas de *Klebsiella pneumoniae* quanto à produção de enzimas do tipo KPC. Foram avaliados 30 isolados em 28 pacientes, em um hospital mineiro, no período de 2013 a 2015. As amostras foram isoladas e recuperadas para realização da técnica de PCR para detecção do gene *blaKPC*. Foi demonstrado maior associação da Diabetes tipo Mellitus com infecção por *K. pneumoniae*, na Unidade de Terapia Intensiva, bem como maior resistência frente a Tobramicina, Ticarcilina + Ácido Clavulânico, fora da UTI. Foi confirmada a presença do gene *blaKPC* em 92,8% das amostras. A pesquisa demonstrou ainda que a maior parte dos isolados é resistente a pelo menos um antimicrobiano de cada classe, com exceção de Polimixina B. Por isso são necessários estudos que monitorem a evolução clonal destes microrganismos no ambiente hospitalar, não somente em *K. pneumoniae*, mas em todos os outros com emergência a multirresistência.

**Palavras-chave:** *blaKPC*, carbapenemase, multirresistência.

## Sumário

INTRODUÇÃO .....	1
OBJETIVOS .....	7
Geral.....	7
Específicos .....	7
METODOLOGIA .....	8
Local do estudo .....	8
Recuperação das amostras.....	8
Definições .....	8
Preparo das amostras (cultura) .....	9
PCR simplex para gene <i>blaKPC</i> .....	9
Eletroforese em gel de agarose.....	9
Análise dos dados e ética do estudo .....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSSÃO.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22
ANEXOS.....	26

## INTRODUÇÃO

As bactérias são os organismos mais abundantes dentre as mais diferentes formas de seres vivos que colonizaram o planeta e estão envolvidos praticamente em todas as interações biológicas com o ser humano, inclusive causando infecções. Dados recentes demonstram que em infecções por enterobactérias ocorre com 22 a 72% de mortalidade, portanto estas se caracterizam como um grupo bastante comum com mais de 25 gêneros e centenas de espécies (MATHLOUTHI et al., 2016).

Segundo a ANVISA (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária) a resistência aos antimicrobianos é um grande problema de saúde pública, visto que a disseminação das bactérias tem se mostrado quase incontrolável. Grande parte da disseminação das bactérias se dá pelo uso indiscriminado de antimicrobianos e também pela contaminação cruzada, principalmente porque profissionais da saúde podem transmitir micro-organismos de pacientes infectados para outros, que não possuem a bactéria em seu organismo, por meio das mãos (BRASIL, 2010).

O ambiente hospitalar é um risco a mais para os pacientes, essencialmente os que estão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e semi-intensiva, visto que estes se encontram debilitados e muitas vezes imunodeprimidos, por isso apresentam baixa resposta contra agentes patogênicos como bactérias multirresistentes (OLIVEIRA; DAMASCENO, 2009).

A resistência aos antimicrobianos ocorre principalmente pela redução da afinidade das proteínas de superfície e produção de enzimas, pelas bactérias. Em espécies da família Enterobacteriaceae, a permeabilidade é diminuída pela perda de porinas na membrana externa e produção de enzimas, como as do tipo, ESBL ( $\beta$ -lactamases de espectro ampliado, do inglês extended-spectrum  $\beta$ -lactamases), AmpC (cefalosporinase) e carbapenemases (YIGIT et al., 2010).

Atualmente considera-se multirresistência, a resistência a mais que um grupo de antimicrobiano, já a resistência extensiva a drogas quando ocorrem a múltiplos agentes antimicrobianos, podendo ser a todos ou quase todos; embora a resistência a todos os agentes antimicrobianos pode ter uma classificação etimológica de pan-resistencia (MAGIORAKOS et al., 2011).

Os antibióticos mais comuns são os  $\beta$ -lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos; tetraciclinas, macrolídeos, aminoglicosídeos e estreptograminas. Além de fluoroquinolonas, sulfonamidas e oxazolidinonas. Os mais utilizados no tratamento infecções causadas por enterobactérias, são os  $\beta$ -lactâmicos da classe dos carbapenêmicos principalmente imipenem, meropenem e ertapenem, mas a resistência tem aumentado muito, portanto seu sucesso é bem variável (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

No período de 2009 a 2010, a ANVISA, recebeu intensas notificações das regiões do país a respeito da disseminação de organismos multirresistentes. Estas infecções no Brasil têm sido relatadas com maior frequência em pessoas com idade avançada, em que na maioria dos casos, os pacientes já apresentam algum comprometimento do sistema imunológico (CHANG et al., 2013).

A resistência causada por enzimas do tipo  $\beta$ -lactamases estão associadas ao DNA cromossomal bacteriano ou mesmo ao plasmídeo, enzimas que podem provocar a hidrólise do anel  $\beta$ -lactâmico da droga. Dentre estas enzimas, uma muito comum no ambiente hospitalar e que está presente em muitas enterobactérias, é a *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), que recebe este nome por ter sido descrita primeiramente em bactérias da espécie *Klebsiella pneumoniae*, que confere resistência aos  $\beta$ -lactâmicos,  $\beta$ -lactâmicos associados a inibidores e carbapenêmicos (PEREIRA et al., 2003).

As  $\beta$ -lactamases são classificadas segundo Ambler (1980), baseado em informações estruturais como da classe A, por exemplo, KPC e AmpC, classe B as metalo- $\beta$ -lactamases, que são representadas principalmente pelos tipos VIM, NDM e IMP e classe D que são as do tipo oxacilinas, como OXA-48 (TZOUVELEKIS et al., 2012).

Nos Estados Unidos da América (EUA) e no Brasil (MUNOZ-PRICE et al., 2013), é comum a observação de *K. pneumoniae* produzindo carbapenemases do tipo A, geralmente KPC. Os genes que codificam essas enzimas são plasmidiais e exibem resistência também a piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de 3º e 4º geração, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenêmicos (PATERSON, 2006).

Os relatos demonstram que a enzima KPC foi descoberta em 1996, nos Estados Unidos, no estado da Carolina do Norte, e que após essa descoberta, e novas investigações foram realizadas nos anos de 1997 a 2001, sendo encontradas amostras em mais de 39 estados norte-americanos, além de Porto Rico. Concluindo com isto que, cerca de 5 % das infecções agudas causadas por enterobactérias, já eram resistentes ao carbapenêmicos naquele país (MUNOZ-PRICE et al., 2013).

Tem sido notificado que viagens a outros países não afetam diretamente a infecção por enterobactérias produtoras de KPC, entretanto quando os pacientes passam por longos períodos internados em hospitais, há uma grande chance de infecção por bactérias produtoras de KPC. Hospitais tem relatado cerca de 18% de infecção por *K. pneumoniae* resistentes ao carbapenêmicos, sendo que a maioria dos casos ocorre nas primeiras 48 horas após a admissão no ambiente hospitalar e a mortalidade pode chegar em torno de 48% (PATEL et al., 2008).

No Brasil, as primeiras cepas produtoras de KPC, foram detectadas em 2006 em pacientes internados em UTI em um hospital terciário de Recife-PE (MONTEIRO et al.,

2009). Esta enzima tem-se tornado endêmica no país desde então, sendo bastante comum também em *Pseudomonas* spp. encontradas em esgotos de hospitais (MUNOZ-PRICE et al., 2013).

As bactérias resistentes aos carbapenêmicos têm sido amplamente disseminadas dentro dos hospitais. Estudo realizado em um hospital no Rio Grande do Sul relata que cerca de 24% das amostras retais analisadas continham bactérias multirresistentes, e que 98,7% eram de *Klebsiella pneumoniae*. No que se diz respeito a sítios de isolamento, 86,8 % das amostras positivas para *K. pneumoniae* foram encontradas em sangue e urina. Todas as amostras foram identificadas como produtoras de KPC, com altas taxas de resistência de até 95% aos carbapenêmicos (PEREZ; RODRIGUES; DIAS., 2016).

A bactéria *Klebsiella pneumoniae* pode conter em si genes como o *blaKPC*, esse pode produzir enzimas como a KPC. Essa enzima confere resistência a muitos antimicrobianos e tem se tornado mundialmente difundida. Por apresentar resistência reduzida a outros antimicrobianos pode ser confundida com outras  $\beta$ -lactamases (MUNOZ-PRICE et al., 2013).

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

Algumas linhagens de bactérias produtoras de KPC geralmente têm mostrado resistência a múltiplas drogas, incluindo os aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, piperacilina-tazobactam, e cefalosporinas de espectro ampliado, que é um antimicrobiano utilizado no tratamento das infecções causadas por micro-organismos

resistentes, cujo risco de nefrotoxicidade associada podem ser em pacientes que já estão criticamente doentes (DALY et al., 2007).

A bactéria *Klebsiella pneumoniae*, (pertencente ao grupo das enterobactérias), é um relevante agente etiológico em doenças como bacteremias, pneumonias, endocardite, meningite, entre outras, sendo considerado um organismo oportunista, visto que pode estar presente nas fezes de até 30% da população, e possui uma ampla facilidade de colonização de mucosas. É frequentemente causadora de patologias em indivíduos imunodeprimidos como recém-nascidos, idosos, doentes crônicos, portadores do vírus HIV e recém operados (NOGUEIRA et al., 2009).

Cada vez mais claro o aumento de resistência aos antibióticos, como cefalosporinas de 3ª geração, quinolonas, aminoglicosídeos e/ou combinação entre os 3 grupos. Estes foram por muito tempo uma importante saída contra as infecções, porém, o que preocupa ainda mais é que os carbapenêmicos, antibióticos antes considerados letais aos micro-organismos, tem apresentado sensibilidade reduzida frente aos organismos multirresistentes (DIENSTMANN et al., 2010)

As bactérias podem produzir diversas enzimas, as quais podem conferir resistência aos antimicrobianos, como as  $\beta$ -lactamases, em especial aquelas que conferem a resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos. Estas são as carbapenemases as quais podem ser divididas em pelo menos 3 classes, A, B e D. Essas enzimas hidrolisam os carbapenêmicos, os quais são os antibióticos preferenciais no tratamento contra infecções graves por bactérias que produzem EBSLs (PATERSON, 2006). As  $\beta$ -lactamases de espectro estendido, do inglês extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (EBSLs), hidrolisam cefalosporinas de espectro estendido, penicilinas e monobactâmicos (RUPP; FEY, 2003).

A bactéria *Klebsiella pneumoniae* é um importante patógeno no ambiente hospitalar causando muitas mortes em todo o mundo. A descoberta que *K. pneumoniae* produtora de carbapenemases ocorreu em 1996, nos Estados Unidos da América, o nome dado a essa enzima foi referência ao seu nome (KPC). A KPC hidrolisa de forma eficiente os antibióticos das classes dos monobactâmicos, cefalosporinas, penicilinas, inibidores de  $\beta$ - lactamases e carbapenêmicos. No Brasil, o primeiro caso relatado da presença de KPC aconteceu em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em 2006 (PRICE et al., 2013).

Por isso é tão necessário estudos sobre cepas bacterianas produtoras de enzimas como as carbapenemases em *Klebsiella pneumoniae*, a fim de buscar uma solução frente a sua disseminação e analisar a prevalência destas cepas no ambiente hospitalar. Medidas simples, a curto prazo, como o cuidado para evitar a transmissão cruzada por parte dos profissionais de saúde, como utilização de luvas, lavagem correta de mãos, além de conscientização da população de maneira geral do uso indiscriminado de antibióticos, podem auxiliar na redução da resistência dos microrganismos aos antimicrobianos.

## **OBJETIVOS**

### *Geral*

Caracterizar amostras clínicas de *Klebsiella pneumoniae* quanto à produção de enzimas do tipo KPC.

### *Específicos*

Avaliar o perfil de resistência das amostras de *K. pneumoniae* frente aos antimicrobianos por Kirby-Bauer e Maldi-Tof®.

Analisar a distribuição das amostras segundo dados clínicos e demográficos.

Verificar a presença do gene *blaKPC* nas amostras de *K. pneumoniae* por meio de PCR.

## **METODODOLOGIA**

### *Local do estudo*

Este trabalho foi realizado por meio de amostras obtidas no Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, de média complexidade, que possui 258 leitos, sendo que 15 são de UTI Neonatal e 30 de UTI Adulto, com capacidade de 900 saídas ao mês, localizado na cidade de Uberlândia/MG.

### *Recuperação das amostras*

Foram recuperados isolados de *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos. As amostras de *Klebsiella pneumoniae* foram isoladas por um laboratório de análises clínicas credenciado ao hospital e armazenadas a uma temperatura de -20°C, em Caldo Brain-Heart Infusion (BHI) enriquecido com 20% de glicerol, no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia (LABAC), do Instituto de Ciências Biomédicas, da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Todas as amostras foram identificadas e seus antibiogramas realizados por meio dos testes de Kirby-Bauer e Maldi-Tof® e então classificadas em multiresistentes, extensivamente resistente e pan-resistente. Foram testados os antimicrobianos: Ampicilina, Cefalotina, Ceftriaxona, Cefoxitina, Cefepime, Cefazolina, Ceftazidima, Amoxicilina+ Ácido Clavulânico, Piperacilina + Tazobactam, Ticarcilina + Ácido Clavulânico, Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Aztreonam, Amicacina, Tobramicina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Levofloxacino, Sulfa/ trimetropim, Tetraciclina e Polimixina B.

### *Definições*

Foram utilizados as definições segundo Magiorakos et al. 2012 de MDR( Multi-droga resistente) como a resistência a um ou mais agente em 3 ou mais categorias antimicrobianas; XDR ( Extensivamente Resistente) como a resistência com um ou

mais agentes em todos, exceto em uma ou duas categorias; PDR ( Pan Resistente) resistência a todos os agentes antimicrobianos testados.

#### *Preparo das amostras (cultura)*

O descongelamento foi realizado por meio de cultivo em caldo TSB, por 24 horas a uma temperatura de 37°C. O repique das amostras em Agar Trypticase Soja foi por meio de esgotamento por estrias, incubados por 24 horas a uma temperatura de 37°C.

#### *PCR simplex para gene blaKPC*

Foi realizado no Laboratório de Microbiologia Molecular ( MICROMOL/ icbim/ ufu), com o preparo do mix utilizando Para o preparo do mix foram utilizadas 12,5 µL da enzima GoTaq® Green Master Mix, adicionado 1µL de DNA da bactéria, por meio do contato direto da ponteira com a colônia em placa, 2,5 µL de cada primer (Quadro 1) e 25 µL de água ultrapura. A amplificação foi realizada no *Eppendorf Mastercycler*. A desnaturação inicial foi realizada a 95°C por 5 minutos, seguida de desnaturação em sucessivos ciclos de 1 minuto a 95°C, anelamento a 55 °C por 1 minuto, extensão de 72 °C a 1 minuto e extensão final de 72 °C a 10 minutos.

Quadro 1 – Primers específicos para o gene *blaKPC*.

Gene	Primer	Sequência 5' -3'	Amplicon pb
<i>blaKPC</i>	KPC-F1	GTATCGCCGTCTAGTTCTGCTG	860
	KPC-R1	GTTGACGCCCAATCCCTCGA	

#### *Eletroforese em gel de agarose*

A análise do produto final da reação foi realizada por meio de eletroforese em gel de agarose, aplicando-se 5 µL do produto do PCR em um gel preparado a 1,5% de

agarose em tampão Tris/Ácido Bórico/EDTA (TBE) 0,5x, acrescido de SYBR® Safe (Invitrogen) para cada 20 mL de gel. O marcador de peso molecular foi de 100pb DNA Ladder. A eletroforese foi conduzida em voltagem constante de 90V, durante 90 minutos e o gel fotografado em um sistema de fotodocumentação.

#### *Análise dos dados e ética do estudo*

Os dados do perfil de resistência aos antimicrobianos, dados demográficos e resultado do PCR foram tabulados em planilha Excel (Microsoft) e a análise estatística foi realizada utilizando o teste do Qui-quadrado, ou Exato de Fischer, quando  $n < 5$ , todos considerando o intervalo de confiança de 95%, ou seja,  $P \leq 0,05$  (BioEstat 5.1).

Este projeto faz parte de outro, intitulado Epidemiologia de Microrganismos Multirresistentes no Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, na Cidade de Uberlândia, MG, o qual foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o nº 463.877/13 (anexo).

## RESULTADOS

Neste estudo foram recuperados 30 isolados de *Klebsiella pneumoniae*, em 28 pacientes internados tanto na UTI (7) e fora dela (21), que inclui unidades como semi-intensivo, posto de atendimento (Enfermaria).

Dentre os isolados, a maioria das amostras foi recuperadas de secreção de abcesso (30,0%), seguido de infecção de corrente sanguínea (20,0%). As culturas de vigilância, embora representem 20% dos isolados são diagnóstico de colonização (Tabela 1).

Houve associação da Diabetes tipo Mellitus com infecção por *K. pneumoniae*, na Unidade de Terapia Intensiva ( $P \leq 0,05$ ). Sendo a septicemia o diagnóstico de internação mais frequente (20%), seguido de doenças pulmonares (16,6%) e doenças renais (10%). E o ano de 2015, registrou progressão nas infecções por *Klebsiella pneumoniae* quando comparado aos anos de 2014 e 2013.

Tabela 1 – Classificação das amostras de *Klebsiella pneumoniae*, quanto a distribuição no ambiente hospitalar.

<b>Variáveis</b>	<b>UTI</b>	<b>Não - UTI</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
	<b>N=8 (%)</b>	<b>N= 22 (%)</b>	<b>N=30 (%)</b>	<b>(IC 95%)</b>
<b>Infecção/sítio</b>				
Corrente sanguínea	2 (25,0)	4 (18,1)	6 (20,0)	0,46
Trato urinário	0 (0,0)	4 (18,1)	4 (13,3)	0,19
Pneumonia	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,09
Sítio cirúrgico	1 (12,5)	3 (13,6)	4 (13,3)	0,93
Abcesso	3 (37,5)	6 (27,2)	9 (30,0)	0,58
Cultura de vigilância	1 (12,5)	5 (22,7)	6 (20,0)	0,53
<b>Diagnóstico de internação</b>				
Diabetes Mellitus	2 (25,0)	0 (0,0)	2 (6,7)	0,01*
Septicemia	0 (0,0)	6 (27,2)	6 (20,0)	0,09
Doenças do Sistema Nervoso	1 (12,5)	1 (4,5)	2 (6,7)	0,43
Ferida Cirúrgica	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,09
Cicatrizes e fibrose cutânea	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,09
Peritonite aguda	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,09
Doenças pulmonares	1 (12,5)	4 (18,1)	5 (16,6)	0,71
Doenças renais	0 (0,0)	3 (13,6)	3 (10,0)	0,27
Úlcera	1 (12,5)	1 (4,5)	2 (6,7)	0,43
Estenose subglótica <sup>1</sup>	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,09
Doenças da tireoide <sup>2</sup>	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,09
Não tem	2 (25,0)	10 (45,5)	12 (40,0)	0,31
<b>Ano de internação</b>				
2013	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,09
2014	4 (50,0)	10 (45,5)	14 (46,7)	0,82
2015	3 (37,5)	12 (54,5)	15 (50,0)	0,4

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; IC: Intervalo de Confiança; 1: pós procedimento; 2: Bócio-não-tóxico-difuso; \*estatisticamente significativa ( $P \leq 0,05$ ).

De acordo com a distribuição no ambiente hospitalar, os isolados de *K. pneumoniae* foram mais frequentes no sexo feminino (60,7%), conforme tabela 2.

Quanto a análise de acordo com a faixa etária, a maior prevalência foi encontrada em indivíduos acima de 66 anos de idade (42,9%), seguido de 46 a 65 anos de idade (39,2%). Dentre as amostras selecionadas, nenhuma foi isolada em indivíduos com idade igual ou inferior a 25 anos (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação das amostras de *Klebsiella pneumoniae*, quanto ao sexo e idade dos pacientes no ambiente hospitalar.

<b>Variáveis</b>	<b>UTI</b>	<b>Não - UTI</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
	<b>N=7 (%)</b>	<b>N= 21 (%)</b>	<b>N=28 (%)</b>	<b>(IC 95%)</b>
<b>Sexo</b>				
Feminino	5 (71,4)	12 (57,1)	17 (60,7)	0,50
Masculino	2 (28,6)	9 (42,9)	11 (39,3)	0,50
<b>Idade</b>				
0-25 anos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
26-45 anos	1 (14,3)	4 (19,1)	5 (17,8)	0,77
46-65 anos	2 (28,6)	9 (42,9)	11 (39,2)	0,50
≥ 66 anos	4 (57,1)	8 (38,1)	12 (42,9)	0,37

IC: Intervalo de Confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva

As amostras de *K. pneumoniae* apresentaram 100% de resistência frente aos antimicrobianos Levofloxacino, Ampicilina, Gentamicina, Tetraciclina, Cloranfenicol, associação de Sulfa + Trimetoprim, Amoxicilina + Ácido Clavulânico, Piperacilina + Tazobactam, Ceftriaxona, Cefepime e Aztreonam. Sendo que as amostras já foram recuperadas resistentes a algum carbapenêmico (Imipenem, Meropenem ou Ertapenem).

Nenhuma das amostras testadas foi resistente ao antimicrobiano Polimixina B (Tabela 3).

Quando comparada a resistência aos antimicrobianos e o local de internação dos pacientes, houve diferença estatística para Tobramicina, Ticarcilina + Ácido Clavulânico e Meropenem ( $P \leq 0,05$ ), maior proporção fora das unidades de terapia intensiva, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição das amostras de *Klebsiella pneumoniae* quanto a resistência aos antimicrobianos no ambiente hospitalar

(Contínua)

<b>Antimicrobiano</b>	<b>UTI N = 8 (%)</b>	<b>Não UTI N = 22 (%)</b>	<b>P (IC 95%)</b>	<b>Total N = 30 (%)</b>
<b>Penicilinas (betalactâmicos)</b>	<b>8</b>	<b>21</b>		<b>29</b>
Ampicilina	8 (100)	21 (100)	-	29 (100)
<b>Cefalosporinas (betalactâmicos)</b>	<b>8</b>	<b>21</b>		<b>29</b>
Cefalotina	8 (100)	20 (90,9)	0,37	28 (95,2)
Ceftriaxona	8 (100)	21 (95,5)	0,53	29 (100)
Cefoxitina	8 (100)	18 (85,7)	0,19	26 (89,7)
Cefepime	8 (100)	21 (100)	0,53	29 (100)
Cefazolina	5 (62,5)	20 (95,2)	0,06	25 (86,2)
Ceftazidima	5 (62,5)	20 (95,2)	0,06	25 (86,2)
<b>Betalactâmicos + inibidor</b>	<b>8</b>	<b>21</b>		<b>29</b>
Amoxicilina + Ác. Clavulânico	8 (100)	21 (100)	-	29 (100)
Piperacilina + Tazobactam	8 (100)	21 (100)	-	29 (100)
Ticarcilina + Ác. Clavulânico	5 (62,5)	20 (95,2)	0,02*	25 (86,2)
<b>Carbapenêmicos (betalactâmicos)</b>	<b>8</b>	<b>21</b>		<b>29</b>
Imipenem	6 (75,0)	20 (95,2)	0,11	26 (89,7)
Meropenem	6 (75,0)	21 (100)	0,02*	27 (93,1)
Ertapenem	8 (100)	21 (100)	-	29 (100)
<b>Monobactâmicos</b>	<b>8</b>	<b>21</b>		<b>29</b>
Aztreonam	8 (100)	21 (100)	-	29 (100)
<b>Aminoglicosídeos</b>	<b>7</b>	<b>19</b>		<b>26</b>
Amicacina	2 (28,6)	9 (47,3)	0,39	11 (42,3)
Tobramicina	4 (57,1)	18 (94,7)	0,02*	22 (84,6)
Gentamicina	7 (100)	19 (100)	-	26 (100)
<b>Fluorquinolonas</b>	<b>8</b>	<b>22</b>		<b>30</b>
Ciprofloxacina	7 (87,5)	21 (95,5)	0,44	28 (93,3)
Levofloxacino	8 (100)	22 (100)	-	30 (100)
<b>Inibidores do ácido fólico</b>	<b>7</b>	<b>12</b>		<b>19</b>

Antimicrobiano				Conclusão
	UTI N = 8 (%)	Não UTI N = 22 (%)	P (IC 95%)	Total N = 30 (%)
Sulfa/trimetoprim	7 (100)	12 (100)	-	19 (100)
<b>Fenicol</b>	<b>4</b>	<b>19</b>		<b>23</b>
Cloranfenicol	4 (100)	19 (100)	-	23 (100)
<b>Tetraciclina</b>	<b>4</b>	<b>14</b>		<b>18</b>
Tetraciclina	4 (100)	14 (100)	-	18 (100)
<b>Polimixina B</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		<b>0</b>
Polimixina B	0	0	-	0

\*Estatisticamente significativa ( $P \leq 0,05$ ); IC: Intervalo de Confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Os antimicrobianos Nitrofurantoína, Norfloxacina e Orfloxacina foram testados em apenas uma amostra com resistência e por isso foram desconsiderados na tabela acima.

Para complementação dos resultados foram realizados o teste de PCR para detecção do gene *blaKPC* em 28 amostras, sendo 6 (21,4%) amostras de UTI e 22 (78,6%) fora da UTI. Foi confirmada a presença da enzima KPC em 26/28 (92,8%).

A frequência de *K. pneumoniae* com perfil de multirresistência (MDR) e extensivamente resistente (XDR) foram a mesma (50%), embora nas UTIs houve maior número de XDR (67%), nenhuma das amostras foi classificada como pan-resistente (PDR).

## DISCUSSÃO

*Klebsiella* é um gênero da família das Enterobacteriaceae que é amplamente distribuído no ambiente e pode ser encontrada em diversos locais como lagos, esgotos, no solo e em plantas. Além disso, *Klebsiella* pode ser encontrada naturalmente em mamíferos como suínos, equinos e humanos (PODSCHUN; ULLMANN, 1998). A espécie *Klebsiella pneumoniae* é geralmente encontrada colonizando o trato respiratório, os olhos, o trato intestinal e o trato geniturinário de humanos saudáveis (GUPTA et al., 2003).

A infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de  $\beta$ -lactamases é um dos grandes problemas de saúde pública, e sua transmissão está associada a diversos fatores como uso indiscriminado de antibióticos, ventilação mecânica, procedimentos cirúrgicos e hospitalização prolongada (PATEL et al., 2008). A taxa de mortalidade associada a infecções por *K. pneumoniae* tem sido alta, mesmo entre os pacientes que tem recebido tratamento com antimicrobianos, e no Brasil alguns estudos demonstram taxas de morte superiores a 70% (PATEL et al., 2008; PERNA et al., 2015). Nossos resultados demonstraram um crescimento nas infecções por *K. pneumoniae* quando comparados os anos de 2013 a 2015.

Ainda neste estudo o sítio de infecção mais comum foi o abscesso (30,0%), sendo a corrente sanguínea um local importante quando considerados os isolados da Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Resultados semelhantes a esses também demonstrados em recentes estudos no país (CORREA et al., 2013; PERNA et al., 2015).

Diversos fatores podem ser favoráveis ao risco de infecção por *K. pneumoniae*, entre os mais importantes se destacam a excessiva exposição aos antibióticos, morbidade do paciente antes da infecção e a pressão de colonização, que é definida como a proporção de pacientes colonizados com um organismo particular em uma área

geográfica, dentro de um hospital durante um período de tempo específico (SELBACH, 2013; OKAMOTO et al., 2017).

Nossos resultados demonstraram significância ( $P \leq 0,05$ ) para Diabetes Mellitus em relação à infecção por *K. pneumoniae*, demonstrando que essa comorbidade favoreceu a infecção por esse microrganismo patogênico, em UTI. Estudos relataram que um período longo de internação nos hospitais e doenças subjacentes podem favorecer a infecção por *K. pneumoniae* (SCHWABER et al., 2007). A septicemia foi o diagnóstico de internação mais frequente em valores absolutos, seguido de doenças pulmonares e renais.

Em relação a idade, estudos demonstram uma maior ocorrência de *K. pneumoniae* em pacientes com idade superior aos 48 anos, mostrando assim, ser essa uma faixa etária crítica no desenvolvimento da doença causada por esta bactéria (CHANG et al., 2016). Outros pesquisadores relataram mais de 60% dos casos de infecção por *K. pneumoniae* em indivíduos com idade igual ou superior aos 42 anos (ZARKOTOU et al., 2011). Da mesma forma neste estudo, a grande maioria dos casos (82%) ocorreu em pacientes com idade igual ou superior a 46 anos, indicando que são idades críticas, que pode favorecer a infecção.

Estudos recentes indicam uma maior incidência da infecção de *K. pneumoniae* em indivíduos do sexo masculino (53,7%) quando comparados a indivíduos do sexo feminino (BORGES et al., 2015). Da mesma forma, outros autores também relataram uma frequência de 65% das infecções em homens (CORREA et al., 2013). Este estudo, demonstrou uma maior taxa de infecção em indivíduos do sexo feminino (60,7%) quando comparados a indivíduos de sexo masculino.

*Klebsiella pneumoniae* é um dos patógenos hospitalares mais comuns apresentando um perfil de sensibilidades cada vez mais restrito, inclusive associado não somente a infecção, mas também a colonização (BORGES et al., 2015).

A perda de proteínas de membrana, bem como a expressão de carbapenemases de classe A como a KPC estão sendo associadas à resistência aos carbapenêmicos em *K. pneumoniae*. Da mesma forma a expressão da classe B (metalo-  $\beta$ - lactamases, como VIM e NDM) por *K. pneumoniae* tem demonstrado ser efetivo contra os carbapenêmicos, como descrito em diversos países (PATERSON, 2006; TZOUVELEKIS et al., 2012).

O gene *blaKPC* que codifica a enzima KPC é encontrado em plasmídeo bacteriano, e ainda geralmente está localizado no elemento transposon Tn4401 no plasmídeo, que permite rápida transferência para outras bactérias, o que possibilitou uma diversificação genética na enzima KPC (MARTÍNEZ et al., 2016; SHEPPARD et al., 2016). Os resultados neste estudo demonstraram que esse gene foi encontrado na maioria dos isolados (92,8%), demonstrando ser bastante comum no ambiente hospitalar.

Este estudo demonstrou ainda, significância ( $P \leq 0,05$ ) na resistência de *K. pneumoniae* frente aos antimicrobianos Tobramicina do grupo dos Aminoglicosídeos, combinação de Ticarcilina e Ácido Clavulânico, que são  $\beta$ -lactâmicos associado a inibidores de  $\beta$ -lactamases, no ambiente fora das unidades de terapia intensiva.

Pesquisas demonstraram que a internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pode ser um fator favorável à colonização por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC, sendo que esses ambientes são os principais reservatórios de drogas contra as bactérias Gram negativas, e possibilitam inúmeras oportunidades de infecção cruzada (PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS et al., 2012). Por isso, a recomendação é de que os

pacientes colonizados ou infectados com enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, se possível fiquem isolados (CDC, 2015).

Diversas características podem favorecer a infecção por *K. pneumoniae* na UTI e aumentar a taxa de mortalidade. Um estudo recente confirmou que a infecção por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase associada ao transplante de órgãos, infecção de corrente sanguínea e admissão na UTI gera altas taxas de mortalidade. Algumas das razões para isso estão relacionadas à internação prolongada na UTI, submissão dos pacientes a procedimentos cirúrgicos, imunossupressão pré-existente e uso de dispositivos invasivos, tudo isso pode contribuir para uma maior mortalidade (XU; SUN; MA, 2017).

A velocidade que ocorre o desenvolvimento e também a disseminação da resistência é um processo muito complexo influenciado pela pressão seletiva, pré-existente de genes de resistência e o não uso de medidas de controle de infecção (RUPP; FEY, 2003).

Dentre as medidas de prevenção e controle para infecções por bactérias produtoras de carbapenemases se destacam a rápida identificação de tais microrganismos no ambiente hospitalar e protocolos para prevenir as infecções. Outras medidas são eficazes no controle e prevenção da infecção, como lavagem frequente das mãos, uso adequado de antimicrobianos e capacitação dos profissionais de saúde (VELÁSQUEZ et al., 2013). A literatura tem mostrado que após a aplicação de um programa ativo de culturas de vigilância nos hospitais, o número absoluto de cepas de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases tem reduzido (BARTOLINI et al., 2017).

## CONCLUSÃO

A maioria das amostras de *Klebsiella pneumoniae* eram de infecções de abscesso e do ano de 2015. Foi confirmada a presença da enzima KPC em mais de 90% das amostras, demonstrando a disseminação dessa enzima no ambiente hospitalar.

A pesquisa ainda revelou que a maior parte dos isolados é resistente a pelo menos um antimicrobiano de cada classe, com exceção de Polimixina B. Foi encontrado o mesmo número de amostras MDR e XDR, entretanto as UTIs apresentaram maior taxa de amostras extensivamente resistentes, em contrapartida a taxa de amostras com perfil de multirresistência foi superior fora da UTI. E o Diabetes tipo Mellitus na UTI foi considerado um fator de risco para a infecção por *K. pneumoniae*.

Por isso faz-se necessários estudos que monitorem a evolução destes micro-organismos no ambiente hospitalar, não somente em *K. pneumoniae*, mas em todas as espécies bacterianas com emergência a multirresistência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBLER, Richard P. The Structure of  $\beta$ -Lactamases. **Philosophical transactions of the Royal Society of London**, Londres, v. 289, p. 321-331, maio, 1980.

AYRES, Manuel; AYRES JÚNIOR, Manuel; AYRES, Daniel Lima; SANTOS, Alex Santos dos. **BioEstat 5.0**: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: MCT; IDSM; CNPq, 2007. 364 p. il.

BARTOLINI, Andrea. et al. Prevalence, molecular epidemiology and intra-hospital acquisition of *Klebsiella pneumoniae* strains producing carbapenemases in an Italian teaching hospital from January 2015 to September 2016. **International Journal of Infectious Diseases**, Aarhus, v. 59, p. 103-109, Fev. 2017.

BORGES, Flávia Kessler. et al. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. **Clinical & Biomedical Research**, Porto Alegre, v. 35, n. 1, Fev. 2015.

BRASIL. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota técnica n. 1/2010**: Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. Brasília, Out. 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)**. Atlanta, Nov. 2015. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf> >. Acesso em: 12 jun 2017.

CHANG, Marilene Rodrigues. et al. The first report of infection with *Klebsiella pneumoniae* carrying the *bla-kpc* gene in State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Campo Grande, v. 46, n. 1, p. 114-115, Jan. 2013.

CORREA, Luci et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. **BMC Infectious Diseases**, Londres, v. 13, n. 1, p. 80, Fev. 2013.

DALY, Michael W. et al. Tigecycline for treatment of pneumonia and empyema caused by Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, Saint Louis, v. 27, n. 7, p. 1052-1057, Jul. 2007.

DIENSTMANN, Rosabel et al. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, p. 23-27, Fev. 2010.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, Mar. 2010.

GUPTA, Archana et al. Extended spectrum  $\beta$  lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a review of the literature. **Journal of perinatology**, New York, v. 23, n. 6, p. 439-443, Set. 2003.

MAGIORAKOS, Anna Pelagia. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, Washington, v. 18, n. 3, p. 268-281, Jul. 2011.

MARTÍNEZ, Dianny. et al. Relación clonal y detección del gen *blaKPC* en cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, en un hospital de Venezuela. **Revista chilena de infectología**, Santiago, v. 33, n. 5, p. 519-523, Out, 2016.

MATHLOUTHI, Najla. et al. Carbapenemases and extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *Enterobacteriaceae* isolated from Tunisian and Libyan hospitals. **The Journal of Infection in Developing Countries**, Marseille, v. 10, n. 7, p. 718-727, Jul. 2016.

MONTEIRO, Jussimara et al. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington, v. 53, n. 1, p. 333-334, Jan. 2009.

MUNOZ-PRICE, Luisia Silvia. et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **The Lancet infectious diseases**, London, v. 13, n. 9, p. 785-796, Set. 2013.

NOGUEIRA, Paula Sacha Frota et al. Perfil da infecção hospitalar em um hospital universitário. **Revista enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 96-101, Mar. 2009.

OLIVEIRA, Adriana Cristina de; DAMASCENO, Quésia Souza. Superfícies do ambiente hospitalar como possíveis reservatórios de bactérias resistentes: uma revisão. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 1118-1123, Dec. 2010.

OKAMOTO, Koh. et al. Modifiable Risk Factors for the Spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-Producing enterobacteriaceae among long-term acute-care hospital patients. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, Cambridge, v.38, n. 6, p. 670-677, Jun. 2017.

PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS, Matthaios. et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, Oxford, v. 67, n. 12, p. 2976-2981, Ago. 2012.

PATEL, Gopi. et al. Outcomes of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, Cambridge, v. 29, n. 12, p. 1099-1106, Dez. 2008.

PATERSON, David L. Resistance in gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae*. **The American journal of medicine**, Pittsburgh, v. 119, n. 6, p. S20-S28, Jun. 2006.

PEREIRA, Andrea dos. et al. Avaliação da acurácia de testes laboratoriais para detecção de amostras de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro estendido. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 301-308, Out. 2003.

PEREZ, Leandro; RODRIGUES, Diógenes; DIAS, Cícero. Can carbapenem-resistant enterobacteriaceae susceptibility results obtained from surveillance cultures predict the susceptibility of a clinical carbapenem-resistant enterobacteriaceae? **American journal of infection control**, Porto Alegre, v. 44, n. 8, p. 953-955, Ago. 2016.

PERNA, Thaíssa Daulis Gonçalves da Silva. et al. Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *klebsiella* em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 119-23, Abr-Jun. 2015.

PODSCHUN, R; ULLMANN, U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. **Clinical microbiology reviews**, Washington, v. 11, n. 4, p. 589-603, Out. 1998.

RUPP, Mark E.; FEY, Paul D. Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae: Considerations for Diagnosis, Prevention and Drug Treatment. **Drugs**, v.63, n.4, p. 353-365, Fev. 2003.

SCHWABER, Mitchell J. et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington v. 52, n. 3, p. 1028-1033, Mar. 2008.

SELBACH, Luciano. **Influência da pressão de colonização sobre as taxas de bacteremias nosocomiais por *staphylococcus aureus* meticilina-resistente (mrsa) no hospital de clínicas de porto alegre: análise da série histórica (2002 – 2011)**. 2013. 67 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

SHEPPARD, Anna E. et al. Nested Russian doll-like genetic mobility drives rapid dissemination of the carbapenem resistance gene *blaKPC*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington v. 60, n. 6, p. 3767-3778, Abr. 2016.

SOARES, Valéria Martins. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing (KPC) in a tertiary hospital. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p. 251-253, Aug. 2012.

TZOUVELEKIS, Leonidas. S. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 25, n. 4, p. 682–707, Out. 2012.

VELÁSQUEZ, Jorge et al. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. **Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna**, Lima, v. 26, n. 4, p. 192-196, Out-Dez. 2013.

XU, Liangfei; SUN, Xiaoxi; MA, Xiaoling. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, London, v. 16, n. 1, p. 18, Mar. 2017.

YIGIT, Hesna. et al. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 45, n. 4, p. 1151-1161, Abr. 2001.

ZARKOTOU, O. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 17, n. 12, p. 1798-1803, Dez. 2011.

## ANEXOS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

**Pesquisador:** Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 16186213.8.0000.5152

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências Biomédicas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 463.877

**Data da Relatoria:** 22/11/2013

#### Apresentação do Projeto:

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

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

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

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

#### Considerações Finais a critério do CEP:

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

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

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