

Artigo Original

Produção de β -lactamases em isolados clínicos de Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenêmicos

β -lactamases em Enterobacteriaceae

Production of β -lactamases in clinical isolates of carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae

Producción de β -lactamasas en aislados clínicos de Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos

Gustavo Dorigoni*, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil, gustavodorigoni@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2775-5190>

Claudete Freitas, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil, claudetfreitas@yahoo.com.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5078-6433>.

Lícia Ludendorff Queiroz, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil, licialudendorff@yahoo.com.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-6585>

Lizandra Ferreira de Almeida e Borges, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil, lfaborges@yahoo.com.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-3689>

*Autor para correspondência:

Av. Pará, 1720 – Bloco 4C, sala 206 – Campus Umuarama, Uberlândia, MG – CEP:38400-902, Brasil. Fone: +553432258670. E-mail: gustavodorigoni@gmail.com

Resumo

Avaliar isolados clínicos de Enterobacteriaceae, quanto à produção de β -lactamases e o perfil de multirresistência. As amostras foram isoladas de um hospital mineiro, de 2014 a 2017 e avaliadas por meio dos antibiogramas e testes fenotípicos de duplo disco para β -lactamases, teste D e sinergismo. Foram recuperadas 93 amostras, a maioria de enfermarias, isoladas de cultura de vigilância e sangue. A bactéria mais presente foi *Klebsiella pneumoniae* e os pacientes acometidos tinham distribuição diferente, mais homens em UTIs, idade entre 41 e 80 anos e maior ocorrência no ano de 2017. Os mecanismos de resistência mais frequentes foram produção de KPC e ESBL, porém com importante participação das MBL. A endemicidade destes microrganismos implica em um alerta da sua disseminação, pois os mecanismos de resistência encontrados já eram esperados, mas a participação significativa de MBL requer um planejamento mais rigoroso de prevenção e controle.

Palavras- chaves: Gram negativos; saúde pública; mecanismo de resistência; infecções hospitalares.

Total de palavras: 148

Abstract

To evaluate clinical isolates of Enterobacteriaceae in relation to production of β -lactamases and the drug multiresistance profile. The samples were isolated from a hospital from 2014 to 2017 and evaluated by antibiograms and double disc phenotypic tests for β -lactamases, D-test and synergism. A total of 93 samples were recovered, mostly from infirmaries, isolated from surveillance culture and blood. The most present bacteria was *Klebsiella pneumoniae* and the patients had different distribution, more men in ICUs,

ages between 41 and 80 years old and greater occurrence in 2017. The most frequent mechanisms of resistance were KPC and ESBL, but with important participation of MBL. The endemicity of these microorganisms implies an alert of their dissemination, since the mechanisms of resistance found were already expected, but the significant participation of MBL requires a more rigorous planning of prevention and control.

Key-words: Gram negative; public health; resistance mechanism; nosocomial infection.

Total de palavras: 140

Resumen

Evaluar los aislados clínicos de Enterobacteriaceae, en cuanto a la producción de β -lactamasas y el perfil de resistencia a múltiples fármacos. Las muestras fueron aisladas de un hospital en los años 2014 a 2017 y evaluadas por los antibiogramas y pruebas fenotípicas de doble disco para β -lactamasas, D-test y sinergismo. Se recuperaron 93 muestras, en su mayoría de enfermerías, aisladas de cultivo de vigilancia y sangre. La bacteria más presente fue *Klebsiella pneumoniae* y los pacientes acometidos tenían distribución diferente, más hombres en UCIs, edad entre 41 y 80 años y mayor ocurrencia en 2017. Los mecanismos de resistencia más frecuentes fueron producción de KPC y ESBL, pero con importante participación de las MBL. La endemicidad de estos microorganismos implica una alerta de su disseminación, pues los mecanismos de resistencia encontrados eran esperados, pero la participación significativa de MBL requiere una planificación más rigurosa de prevención y control.

Palavras- clave: Gram negativos; salud pública; mecanismo de resistência; infección hospitalaria.

Total de palavras: 150

Introdução

Um dos maiores problemas nas diferentes unidades de saúde é estar exposto a diversos tipos de microrganismos que podem dar início às Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS), adquiridas após a internação nas unidades assistenciais.^{1,2} É estimado que no Brasil, cerca de 5 a 15% dos pacientes hospitalizados e 25 a 35% dos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), apresentam algum tipo de infecção, após dar início a seu tratamento nestas unidades.³

A maioria das bactérias patogênicas encontradas nas IRAS são Gram negativas, em que se destacam os gêneros *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* e *Escherichia*, que fazem parte da família Enterobacteriaceae e são frequentemente associadas a pneumonias, infecção de corrente sanguínea, endocardite e outras doenças graves.^{4,5,6}

A *Klebsiella pneumoniae* está comumente associada à resistência aos antimicrobianos, tendo perfil de sensibilidade muito restrito⁷, pois a epidemiologia e o espectro de infecção têm mudado drasticamente desde que a bactéria se estabeleceu no ambiente hospitalar e vem liderando as causas de IRAS. Deste modo, a patogenicidade é aumentada devido a aquisição de resistência aos antimicrobianos, e isso a possibilita perdurar e se espalhar rapidamente em unidades de assistência à saúde.⁸

Em geral, a resistência aos antimicrobianos é mais comum em IRAS que em infecções adquiridas na comunidade.⁶ Em Enterobactérias, a multirresistência é a não susceptibilidade a pelo menos um agente em três ou mais categorias de antimicrobianos.⁹ As sulfonamidas, ampicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos são os antimicrobianos com maior efeito contra as Enterobactérias, mas a variação à susceptibilidade é grande.¹⁰ Os carbapenêmicos têm um importante papel neste cenário, pois apresentam amplo espectro de ação, por isso são usados como “agentes de último

recurso”, principalmente em casos de pacientes infectados com bactérias multirresistentes e doenças graves.¹¹

O principal mecanismo de resistência nas bactérias Gram negativas é a produção de enzimas do tipo β -lactamases. Este tipo de resistência está relacionado a produção da enzima, quanto maior a produção, maior será a rapidez e a eficácia para hidrolisar o anel β -lactâmico do fármaco, tornando-o inativo.¹²

A produção de β -lactamases de Espectro Ampliado (ESBL) garantem à bactéria resistência a cefalosporinas de amplo espectro, penicilinas e o monobactâmico aztreonam, porém permanece sensível aos carbapenêmicos e as cefamicinas. Mas as infecções com organismos produtores de ESBL têm sido associadas a resultados ruins de tratamento.¹³

A produção de carbapenemases é o mecanismo de resistência mais eficaz na inativação dos carbapenêmicos. Essas enzimas são as mais versáteis da família das β -lactamases, com um grande espectro de ação, eficientes tanto contra carbapenêmicos, quanto para outros β -lactâmicos e são as enzimas mais resistentes contra os inibidores de β -lactamases. Destacam-se as Metallo- β -lactamase (MBL) e a *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC).¹⁴ Não são detectadas em testes de susceptibilidade de rotina e possuem um grande potencial de disseminação.¹⁵

Existem outros tipos de β -lactamases como AmpC, cefalosporinases que conferem resistência a penicilinas, cefalosporinas de até terceira geração, combinações com inibidores de β -lactamases e a cefamicina, porém sensíveis a carbapenêmicos e cefalosporinas de quarta geração.¹⁶ E também mecanismos não enzimáticos como a perda de porina e superexpressão de bomba de efluxo, com grande importância clínica.¹⁷

A ocorrência de IRAS, mais especificadamente por Gram negativo, é elevada e acarreta o uso constante dos antimicrobianos, que acaba por selecionar as bactérias

multirresistentes, portanto o objetivo deste estudo foi avaliar a multirresistência e a produção de enzimas β -lactamases em isolados clínicos Enterobacteriaceae, afim de se conhecer melhor o perfil de um hospital de médio porte e de recurso público.

Métodos

O estudo foi realizado com amostras clínicas de *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxitoca*, *Klebsiella pneumoniae* e *Serratia marcescens*, isoladas de pacientes internados em um Hospital Municipal, na cidade de Uberlândia (Minas Gerais), o qual é um hospital geral, com 258 leitos e atendimento exclusivo pelo sistema único de saúde. As amostras foram coletadas entre os anos de 2014 a 2017, de pacientes internados em UTI e em outras unidades de atendimento (enfermaria, maternidade, entre outros), incluindo culturas de vigilância.

Para detectar o perfil de resistência, foi analisado os antibiogramas destacando a resistência aos diversos antimicrobianos, também foram recuperados os dados sobre o sexo biológico, a idade, o local de internação dos pacientes, e o tipo de amostra/infecção. As amostras foram classificadas em Multirresistentes (MDR), extensivamente resistente (XDR) e pan resistente (PDR), segundo Magiorakos et al.⁹

Para a pesquisa de β -lactamases as amostras foram reativadas e cultivadas, na escala de 0,5 de McFarland, na superfície do Ágar Muller- Hinton (DIFCO, EUA), para os ensaios fenotípicos: pesquisa de ESBL as amostras foram submetidas ao teste de sinergismo de duplo disco utilizando cefotaxima (30 μ g), ceftazidima (30 μ g), cefepime (30 μ g) e amoxicilina/ác. Clavulânico (20/10 μ g). Para AmpC, foi feito o teste D, utilizando discos de imipenem (10 μ g), ceftazidima (30 μ g) e piperacilina/tazobactam (100/10 μ g). Para

pesquisa de MBL, KPC, AmpC e perda de porina, foi realizado um teste de sinergismo, dispondo discos de meropenem (10µg) e os inibidores Ácido etileno diamino tetracético (EDTA - 0,1M), Cloxacilina (CLX - 75mg/mL) e Ácido Fenil Borônico (AFB-40mg/mL), segundo protocolo da ANVISA.¹⁸

Foi construído o diagrama de controle, considerando o número de isolados, a média de infecção por Enterobactérias e o cálculo de Linha de Alerta Superior (LAS) e Linha de Controle Superior (LCS), segundo Arantes et al.¹⁹

A análise estatística foi realizada pela tabela de contingência (Qui-quadrado ou Exato de Fisher), utilizando o programa BioEstat 5.0 (Mamirauá, Brasil). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Universidade Federal de Uberlândia (Número de Registro CAAE: 16186213.8.0000.5152 em 22/11/2013)

Resultados

Foram recuperadas 93 amostras de isolados da família Enterobacteriaceae resistente aos carbapenêmicos, a maioria de Cultura de Vigilância (57,1%), ocorrendo somente em unidades não críticas, seguindo de amostras de sangue (17,2%) incluindo ponta de cateter, onde a predominância era em UTIs (54,5%). As amostras de trato respiratório também apresentaram desigualdade entre as distribuições em UTI e em unidades não críticas, sendo maior em UTIs (27,2%), como mostra a Tabela 1.

Entre as bactérias presentes, a *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* e a *Enterobacter cloacae* foram as que mais apresentaram diferenças entre as unidades críticas e não críticas (Tabela 1), a primeira em unidades não críticas (77,5%) e as demais em UTIs, 18,2% e 36,4%, respectivamente. Neste estudo foram encontrados três (3,2%)

amostras de infecções sanguíneas por *K. pneumoniae* relacionadas ao uso de cateter venoso central.

Em relação aos anos houve maior ocorrência em 2017 (63,4%) e 2015 (19,4%), com distribuição estatisticamente proporcionais em UTIs e não UTIs. Quanto ao sexo biológico dos indivíduos, o feminino foi mais presente em unidades não críticas (47,9%), já o masculino foi mais presente nas UTIs (77,3%). E a idade dos pacientes mais relacionada às infecções foi entre 61 e 80 anos (51,6%), seguido de 41 e 60 anos (25,8%), ambos estatisticamente proporcionais quanto a distribuição nas unidades.

Quanto ao perfil de resistência das 63 amostras de *K. pneumoniae*, a mais frequente, a resistência aos antimicrobianos foi estatisticamente proporcional nas unidades críticas e não críticas, com exceção de Trimetoprim em associação a Sulfametoxazol, em que a distribuição da resistência foi maior em não UTI (80%).

As amostras de *K. pneumoniae* tiveram 100% de resistência à Amoxicilina em associação ao Ácido Clavulânico e à Ampicilina. Apresentaram resistência elevada de 98,4% ao Aztreonam e Cefepime, em Piperaciclina associado ao Tazobactam a resistência foi de 96,8% e em Cefoxitina, Ceftazidima e Ciprofloxacina foi de 96,2%. Apresentaram menor resistência contra Cefotaxima, Fosfomicina (1,6%), seguido de Nitrofurantoína (6,3%), Amicacina (7,9%) e Norfloxacina (9,6%). Além disso, houve uma amostra resistente a Polimixina B, isolada em 2015, de cultura de vigilância em um paciente do sexo masculino de 80 anos, resistente também aos outros antimicrobianos exceto, tetraciclina e trimetoprim associado a sulfametaxazol, portanto classificada como XDR.

Na distribuição dos mecanismos de resistência, houve maior detecção de KPC (44,1%), seguido de ESBL (36,6%) e MBL (25,8%), todos com distribuições estatisticamente proporcionais entre unidades de internação críticas e não críticas (Tabela 2).

Quando comparadas a ocorrência de dois mecanismos, na mesma amostra, encontrou-se seis (6,5%) amostras apresentando os mecanismos ESBL e MBL, 10 (10,8%) ESBL e KPC, sete (7,5%) MBL e KPC e quatro (4,3%) AmpC e KPC. Totalizando 27 (29,0%) amostras com duas enzimas diferentes como mecanismos de resistência.

Na ocorrência de três ou mais mecanismos, oito (8,6%) amostras apresentaram os mecanismos ESBL, AmpC e KPC, uma (1,1%) ESBL, MBL e KPC, quatro (4,3%) MBL, AmpC e perda de porina, três (3,2%) ESBL, AmpC e perda de porina. Totalizando 16 (17,2%) amostras com três ou mais mecanismos fenotípicos de resistência.

Em relação às características dos mecanismos de resistência, entre as bactérias, *E. cloacae* apresentou distribuição dos mecanismos desproporcional ($P < 0,05$) entre KPC (26,8%) em relação a MBL (0%) e AmpC (58,8%), MBL em relação a AmpC e ESBL (20,6%), e AmpC e ESBL, ou seja, o mecanismo mais frequente foi AmpC. Em *K. pneumoniae* houve desproporção entre KPC (65,9%) em relação a MBL (87,5%) e AmpC (17,6%) e por fim AmpC em relação a MBL e ESBL (70,6%), portanto o mecanismo mais comum foi a MBL (Tabela 3).

Quanto ao ano, houve desproporção em 2016, onde MBL teve a maior frequência (33%). Em 2017, também houve diferença entre MBL (45,8%) com KPC (78,1%) e ESBL (85,3%), sendo as duas últimas mais frequentes neste ano (Tabela 3). Excluiu-se *M. morganii* e *P. mirabilis*, por não apresentarem nenhuma enzima das que foram pesquisadas.

Foi analisada a distribuição endêmica das amostras de Enterobactérias nos 48 meses de estudo, suas ocorrências foram dentro da linhas de alerta e controle superior. Exceto em 2015, final do ano de 2016 e com destaque ao ano de 2017, que apresentaram casos acima da média e em 2015, houve momento acima da Linha de Alerta Superior. (Figura 1).

Discussão

As culturas de vigilância são importantes pois são um modo de identificar os microrganismos resistentes em pacientes colonizados ou infectados, que servem como reservatórios para disseminação dos mesmos. Essa coleta se mostra útil, pois ajuda a conhecer a real dimensão da resistência bacteriana nas unidades de saúde, permitindo assim a tomada de medidas para o controle da infecção e da transmissão. Essa prática é mais indicada para surtos e endemias.²⁰

A *K. pneumoniae* lidera as causas de IRAS em países como Estados Unidos. São consideradas oportunistas, já que afetam pacientes previamente hospitalizados ou imunossuprimidos.²¹ Isso pode explicar a grande quantidade de *K. pneumoniae* encontrada no presente estudo, que equivalem à maioria das amostras.

O sexo biológico dos pacientes trouxe uma diferença com relação às infecções em unidades não críticas, onde os homens foram mais presentes em UTIs. A prevalência de infecções em pacientes do sexo masculino ainda é um fator pouco evidenciado, isso ocorre, pois, homens são admitidos com maior frequência em UTIs e são mais propensos a acidentes decorrentes de causas externas.²²

A maior incidência foi em idosos, isso se explica pela maior vulnerabilidade dos idosos às infecções, como consta no Manual de Microbiologia Clínica para Controle de Infecções em Serviços de Saúde.²³ Esses resultados também são semelhantes ao estudo de Favarin & Camponogara²⁴ que avaliaram 104 prontuários para o perfil epidemiológico das internações em UTI adulta de um hospital universitário. A maior frequência foi de 61 a 70 anos (26%), seguida de 51 a 60 anos (18%) e 71 a 80 anos (15%).

O trimetoprim/sulfametoxazol foi o único antimicrobiano que apresentou diferença estatística no perfil de resistência, sendo mais presente em unidades não críticas. Este é

um fármaco barato, com amplo espectro de ação, que é usado muito em países em desenvolvimento, em terapia empírica para infecções urinárias e de trato respiratório.²⁵

A resistência aos antimicrobianos Amoxicilina em associação a Ácido Clavulânico, Ampicilina, Aztreonam, Cefepime, Piperaciclina associado ao Tazobactam, Cefoxitina, Ceftazidima, ocorre, por possuírem em sua composição o anel β -lactâmico. Assim, os mecanismos de resistência detectados nas amostras são altamente eficazes, pois segundo Verdi et al.¹², as enzimas β -lactamases hidrolisam o anel β -lactâmico, tornando os antimicrobianos sem utilidade.

A resistência diminuta a Cefotaxima, Fosfomicina, Polimixina B, Nitrofurantoína, Amicacina e Norfloxacin ocorre, pois segundo Gardiner et al.,²⁶ a Fosfomicina e a Nitrofurantoína são antimicrobianos antigos, que voltaram a ser amplamente utilizados, pois são efetivos contra bactérias Gram negativas, apresentando pouca resistência. A amicacina faz parte dos aminoglicosídeo e é principalmente indicado para infecções por bactérias Gram negativas, e também, por possuir resistência a muitas enzimas que inativam a gentamicina e a tobramicina, podendo ser utilizada contra bactérias resistentes a esses antimicrobianos.²⁷

A amostra resistente à Polimixina B é a única que pode ser caracterizada como extensivamente resistente (XDR)⁹. De acordo com Gallardo-Godoy et al.,²⁸ a Polimixina B é um antimicrobiano de último recurso, logo a presença de uma resistência é preocupante para o cenário clínico atual. As demais amostras foram, todas classificadas como MDR.

A presença do gene *blaKPC* geralmente abriga genes conferindo resistência a outros agentes antimicrobianos, tais como quinolonas, aminoglicosídeos, tetraciclina, trimetoprim e sulfonamidas.²⁹ Porém, o presente estudo preconizou apenas o teste

fenotípico, em que a KPC foi positiva na maioria das amostras, com 44% do total.

Em um estudo realizado na Índia, seis das 44 *Klebsiella* spp. (13,6%) foram positivos para AmpC.³⁰ No presente estudo, somadas as vezes em que AmpC foi detectada pelo teste D e de sinergismo com ácido borônico e cloxacilina, foi encontrado 32,3% de positividade.

Em Enterobacteriaceae, são particularmente importantes as β -lactamases de espectro estendido (ESBL) cromossômicas ou enzimas do tipo AmpC mediadas por plasmídeo e carbapenemases. Ambos ESBL e AmpC mostram fraca atividade hidrolítica contra carbapenêmicos, mas quando associados à perda ou modificação da porina, eles (particularmente AmpC) podem determinar a resistência aos carbapenêmicos de importância clínica.²⁹ No presente estudo foi encontrada 14% das amostras produzindo AmpC e perda de porina, o que pode auxiliar na resistência das amostras aos carbapenêmicos.

Carbapenemases da Classe A foram enzimas, encontradas esporadicamente durante os anos 80, mas tornaram-se importantes quando a KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) foram identificadas em 1996 e se espalharam pelo mundo após os anos 2000. Mas não é incomum que as Enterobactérias produtoras de KPC também expressem β -lactamases mediadas por plasmídeo.²⁹ O que foi evidenciado em 11,8% das amostras no presente estudo. Assim como, as Metallo- β -lactamases são frequentemente encontrados em cepas que também codificam outras enzimas, particularmente ESBL.²⁹ Isto foi detectado em 6,5% do total de amostras.

Conclusão

Ao avaliar o perfil de resistência em isolados clínicos de Enterobacteriaceae, encontrou-

se que *K. pneumoniae* foi a mais frequente, inclusive com perfil de XDR e expressando diferentes mecanismos de resistência e resistência a Polimixina B. Isto mostra a endemicidade deste microrganismo nos hospitais, particularmente os públicos.

Quanto à presença de β -lactamases nos isolados, a expressão KPC prevaleceu sobre os outros mecanismos de resistência, em unidades não críticas e de cultura de vigilância, em especial em 2017. Destacou-se os pacientes idosos, com maior frequência de homens em unidades críticas de saúde e de mulheres em unidades não críticas.

Considerações Finais

Os desafios da gestão da Saúde Pública no Brasil são inúmeros: faltam profissionais, há distribuição irregular de pessoal e recursos, pouco financiamento e baixo acesso à tecnologia. Os resultados deste estudo trazem importantes preocupações para a saúde pública, pois foi possível detectar a proliferação de infecções em unidades não críticas de saúde, que são menos comuns que em UTIs. Com isso, é necessário trabalhar junto com os profissionais de saúde para uma re-educação higiênica, tanto para melhorar a adesão à lavagem de mãos, quanto na desinfecção do ambiente e também ao uso indiscriminado de antimicrobianos, na tentativa de diminuir as infecções e melhorar a promoção à saúde.

Agradecimentos

Agradecemos ao laboratório do Hospital envolvido e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pelo financiamento.

Este é um trabalho acadêmico de Gustavo Dorigoni (trabalho de conclusão de curso), no ano de 2019, pela Universidade Federal de Uberlândia, que originou o manuscrito.

Contribuição dos autores

Todos os autores participaram da execução e redação deste manuscrito. E declaram não ter conflito de interesse.

Total de palavras no texto: 2.598

Referências

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Assistência Segura: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2017.
2. Santos N de Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. Texto contexto - enferm. 2004; 13(spe):64–70.
3. Oliveira AC, Paula AO, Iquiapaza RA, Lacerda AC de S. Infecções relacionadas à assistência em saúde e gravidade clínica em uma unidade de terapia intensiva. Rev Gaúcha Enferm. 2012 set; 33(3):89–96.
4. Gaynes R, Edwards JR. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. Clin Infect Dis. 2005 set 15; 41(6):848–54.
5. Alves AP, Behar PRP. Infecções hospitalares por Enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil, Rev AMRIGS, 2013 jul-set; 57(3):213-218.
6. Brooks GF, Jawetz M, Melnick JL, Adelberg EA. Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg. Porto Alegre (RS): AMGH; 2014.
7. Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, Silva ALT da, Cassol R, Falci DR. Perfil dos pacientes colonizados por Enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. Clin Biomed Res. 2015; 35(1):20–6.

8. Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012 out; 25(4):682–707.
9. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 mar; 18(3):268–81.
10. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia médica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
11. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 nov; 55(11):4943–60.
12. Verdi CM, Zimmermann CEP, Andrade ENC, Ledur PC, Velasquez PG. Detecção laboratorial dos mecanismos de resistência da *klebsiella pneumoniae*: uma revisão. *Rev Saúde Integrada.* 2006; 9(17):16-27.
13. Sousa Junior MA, Ferreira ES, Conceição GC. Betalactamase de Espectro Ampliado (ESBL): um importante mecanismo de resistência Bacteriana e sua detecção no Laboratório Clínico. *Newslab.* 2004; 63:152-174.
14. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007 jul 1; 20(3):440–58.
15. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Bacteria. *South Med J.* 2011 jan; 104(1):40–5.
16. Liebana E, Carattoli A, Coque TM, Hasman H, Magiorakos A-P, Mevius D, et al. Public Health Risks of Enterobacterial Isolates Producing Extended-Spectrum β -

Lactamases or AmpC -Lactamases in Food and Food-Producing Animals: An EU Perspective of Epidemiology, Analytical Methods, Risk Factors, and Control Options. *Clin Infect Dis*. 2013 apr;56(7):1030–7.

17. Baptista, MGF. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos [Tese]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia; 2013.

18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica N° 01/2013 Medidas De Prevenção e Controle De Infecções Por Enterobactérias Multiresistentes. Brasília: Anvisa, 2013.

19. Arantes A, Carvalho E da S, Medeiros EAS, Farhat CK, Mantese OC. Uso de diagramas de controle na vigilância epidemiológica das infecções hospitalares. *Rev Saúde Pública*. 2003 dez;37(6):768–74.

20. Almeida MVS. Perfil Etiológico De Cocos Gram Positivos Isolados De Cultura De Vigilância Epidemiológica De Resistência [Dissertação]. Natal (RN): Universidade do Rio Grande do Norte; 2016.

21. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2018 jan;8.

22. Costa-Júnior FM da, Maia ACB. Concepções de homens hospitalizados sobre a relação entre gênero e saúde. *Psic: Teor e Pesq*. 2009 mar;25(1):55–63.

23. Anvisa, Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Brasília: Anvisa, 2004.

24. Favarin SS, Camponogara S. Perfil Dos Pacientes Internados Na Unidade De Terapia Intensiva Adulto De Um Hospital Universitário. *Rev Enferm UFSM*. 2012 Mai/Ago;2(2):320-329.

25. Church JA, Fitzgerald F, Walker AS, Gibb DM, Prendergast AJ. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *Lancet Infect Dis*. 2015 mar;15(3):327–39.
26. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Peleg AY. Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr*. 2019 fev;42(1):14.
27. Rodrigues MCS, Oliveira LDC. Erros na administração de antibióticos em unidade de terapia intensiva de hospital de ensino. *Rev Eletr Enf*. 2010 set 30; 12(3):511–9.
28. Gallardo-Godoy A, Hansford K, Muldoon C, Becker B, Elliott A, Huang J, et al. Structure-Function Studies of Polymyxin B Liponapeptides. *Molecules*. 2019 fev 2; 24(3):553.
29. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 dez; 32:4–9.
30. Azimi L, Erajiyan G, Talebi M, Owlia P, Bina M, Shojaie A, et al. Phenotypic and Molecular Characterization of Plasmid Mediated AmpC among Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Different Hospitals in Tehran. *J Clin Diagn Res*. 2015 Apr, Vol-9(4): DC01-DC03.

Tabela 1 – Características das amostras de Enterobacteriaceae e dos pacientes acometidos, no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, quanto a distribuição na Unidade de Terapia Intensiva ou não UTI.

Variáveis	Total N= 93 (%)	UTI N= 22 (%)	Não UTI N= 71 (%)	P IC (95%)
Cultura de Vigilância ¹	53 (57,1)	0	53 (74,7)	< 0,0001*
Sangue	16 (17,2)	12 (54,5)	4 (5,6)	< 0,0001*
Trato respiratório	7 (7,5)	6 (27,2)	1 (1,4)	< 0,0001*
Urina	13 (13,9)	3 (13,6)	10 (14,1)	0,95
Outros	4 (4,4)	1 (4,5)	3 (4,2)	0,94
<i>Enterobacter cloacae</i>	15 (16,1)	8 (36,4)	7 (9,9)	0,0031*
<i>Escherichia coli</i>	6 (6,5)	2 (9,1)	4 (5,6)	0,56
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1 (1,1)	0	1 (1,4)	0,57
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1,1)	0	1 (1,4)	0,57
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	63 (67,7)	8 (36,4)	55 (77,5)	0,0003*
<i>Morganella morganii</i>	1 (1,1)	0	1 (1,4)	0,57
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1,1)	0	1 (1,4)	0,57
<i>Serratia marcescens</i>	5 (5,4)	4 (18,2)	1 (1,4)	0,0023*
Ano				
2014	2 (2,2)	1 (4,5)	1 (1,4)	0,37
2015	18 (19,4)	2 (9,1)	16 (22,5)	0,16
2016	14 (15,1)	4 (18,2)	10 (14,1)	0,63
2017	59 (63,4)	15 (68,2)	44 (61,9)	0,59
Sexo				

Feminino	39 (41,9)	5 (22,7)	34 (47,9)	0,0367*
Masculino	54 (58,1)	17 (77,3)	37 (52,1)	0,0367*
Idade				
0 – 20 anos	3 (3,2)	2 (9,1)	1 (1,4)	0,07
21 – 40 anos	6 (6,5)	1 (4,5)	5 (7,0)	0,67
41 – 60 anos	24 (25,8)	7 (31,8)	17 (23,9)	0,46
61 – 80 anos	48 (51,6)	10 (45,5)	38 (53,5)	0,50
≥ 81 anos	12 (12,9)	2 (9,1)	10 (14,1)	0,54

*: estatisticamente significante; IC: intervalo de confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; Outros: Pele, ferida cirúrgica, líquido peritoneal; 1: Secreção Inguinal, retal.

Tabela 2 – Distribuição dos mecanismos de resistência das amostras testadas, no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, quanto a distribuição na Unidade de Terapia Intensiva ou não UTI.

Classificação	Total	UTI	Não UTI	P
	N= 93 (%)	N= 22 (%)	N= 71 (%)	IC (95%)
KPC ¹	41 (44,1)	10 (45,5)	31 (43,7)	0,88
MBL ²	24 (25,8)	3 (13,6)	21 (29,6)	0,13
AmpC + Perda de porina ³	13 (14,0)	3 (13,6)	10 (14,1)	0,95
AmpC ⁴	17 (18,3)	5 (22,7)	12 (17,0)	0,53
ESBL ⁵	34 (36,6)	10 (45,5)	24 (33,8)	0,32
Perda de porina, ESBL ou outras ⁶	6 (6,5)	2 (9,1)	4 (5,6)	0,56
Perda de porina, ou outras ⁷	21 (22,6)	6 (27,3)	15 (21,1)	0,54

1: KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase, presente na associação com AFB; 2:

MBL: Metallo- β -Lactamase, presente na associação com EDTA; 3: Presente quando positivo para associação Meropenem+Ácido Fenil Borônico e Meropenem+Cloxacilina; 4: Presente quando positivo em teste D; 5: β -lactamases de Espectro Ampliado, quando positivo em teste de sinergismo de duplo disco; 6: Presente quando negativo para as associações e excluindo o 5; 7: Presente quando negativo para as associações; IC: intervalo de confiança; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; outras: oxacilinase ou outros mecanismos não identificados.

Tabela 3- Características dos mecanismos de resistência pelos testes fenotípicos, quanto aos microrganismos e as características das amostras.

Classificação	KPC	MBL	AmpC	ESBL	P
	N= 41	N= 24	N= 17	N= 34	IC (95%)
	(%)	(%)	(%)	(%)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	11 (26,8)	0	10 (58,8)	7 (20,6)	0,0002*
<i>Escherichia coli</i>	0	2 (8,3)	2 (11,8)	1 (2,9)	0,15
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1 (2,4)	0	0	1 (2,9)	0,76
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (2,4)	0	0	1 (2,9)	0,76
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (65,9)	21 (87,5)	3 (17,6)	24 (70,6)	< 0,0001*
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2,4)	1 (4,2)	2 (11,8)	0	0,17
Ano					
2014	0	1 (4,2)	0	1 (2,9)	0,53
2015	6 (14,6)	4 (16,7)	5 (29,4)	3 (8,8)	0,29

2016	3 (7,3)	8 (33,3)	1 (5,9)	1 (2,9)	0,0016*
2017	32 (78,1)	11 (45,8)	11 (64,7)	29 (85,3)	0,0067*
Sexo					
Feminino	17 (41,5)	14 (58,3)	3 (17,6)	13 (38,2)	0,07
Masculino	24 (58,5)	10 (41,7)	14 (82,4)	21 (61,8)	0,07
Idade					
0 – 20 anos	3 (7,3)	0	3 (17,6)	3 (8,8)	0,22
21 – 40 anos	3 (7,3)	5 (20,8)	0	3 (8,8)	0,13
41 – 60 anos	6 (14,6)	7 (29,2)	4 (23,5)	7 (20,6)	0,56
61 – 80 anos	26 (63,4)	11 (45,8)	8 (47,0)	17 (50)	0,45
≥ 81 anos	4 (9,8)	1 (4,2)	2 (11,8)	4 (11,8)	0,77

*: estatisticamente significante; KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase; MBL:

Metallo- β -Lactamase; AmpC: Considerada apenas o teste D; ESBL: β -Lactamase de espectro ampliado; IC: intervalo de confiança;

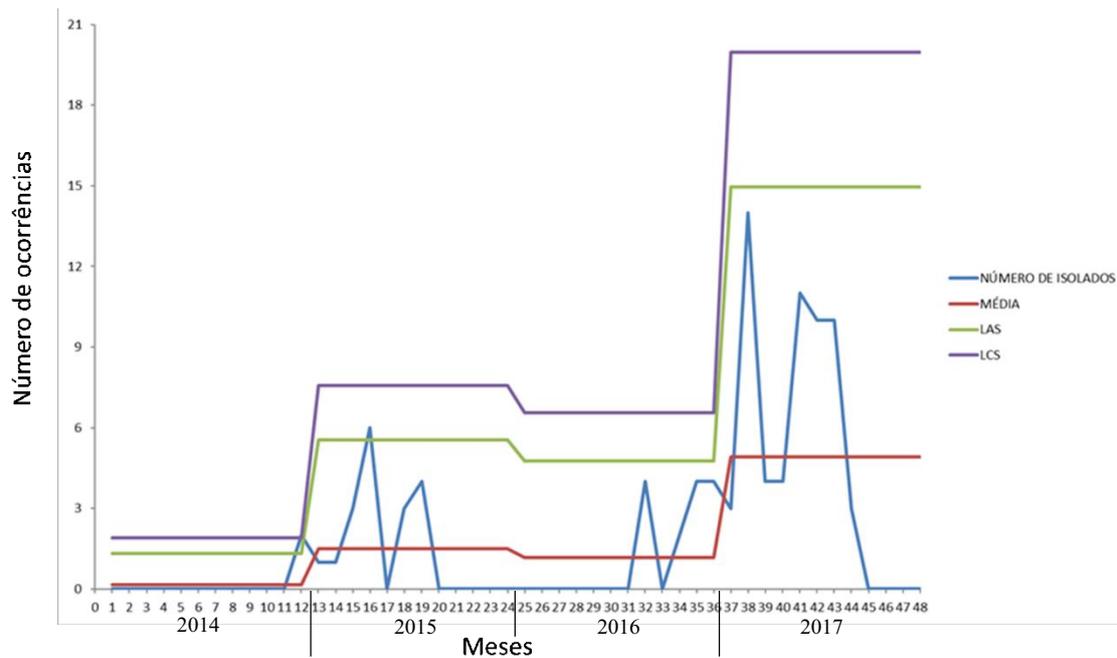


Figura 1 – Diagrama de controle do número de ocorrências de Enterobactérias nos 48 meses de estudo.

Legenda: LAS: Linha de alerta superior; LCS: Linha de controle superior.