

Artigo Original

Open Access

Identificação clínica, microbiológica e farmacoepidemiológica de enterobactérias com resistência ampliada em hospital público no Ceará

Júlio Castro SILVA¹ , Henry Pablo REIS¹ , Tiago Lima SAMPAIO² , José Martins ALCÂNTARA-NETO¹ ,
Germana Perdigão AMARAL¹ , Ruth Oliveira ARAÚJO¹ , Evelynne Santana GIRÃO¹ , Jorge Luiz RODRIGUES¹ 

¹Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Brasil; ²Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil

Autor correspondente: Júlio CS, juliocastroSilva@hotmail.com

Submetido em: 30-03-2023 Reapresentado em: 29-05-2023 Aceito em: 30-05-2023

Revisão por pares: Adriana Moutinho Marques e Carine Raquel Blatt

Resumo

Objetivos: identificar o perfil clínico, microbiológico e farmacoepidemiológico de pacientes com enterobactérias com resistência ampliada em hospital público de ensino no Ceará. **Métodos:** Estudo observacional e retrospectivo, realizado entre janeiro de 2020 a dezembro de 2021. O perfil microbiológico e demográfico foi obtido por meio dos laudos do laboratório de microbiologia e informações obtidas em prontuário. As frequências das variáveis foram comparadas usando o teste Qui-quadrado, considerando $p < 0,05$. Estudo aprovado com parecer do comitê de ética de nº 3.697.674. **Resultados:** Um total de 164 pacientes obteve resultado de cultura positiva ($n=248$) para enterobactéria com perfil de resistência ampliada. A maior proporção era de pessoas do sexo masculino (60,98%, $n=100$), com idade média de 58,9 anos e o tempo médio hospitalização foi de 51,3 dias. *Klebsiella pneumoniae* foi a bactéria mais isolada (88,31%, $n=218$), sendo aspirado traqueal (39,11%, $n=97$) o tipo de cultura mais prevalente, seguido de hemocultura (27,42%, $n=68$) e de urocultura (16,94%, $n=42$). O gene blaKPC foi o mais prevalente, sendo identificado em 49,19% ($n=122$) dos isolados, seguido de blaNDM com 11,29% ($n=28$). Ao verificar o perfil de sensibilidade, nota-se que 68,55% dos isolados apresentam sensibilidade à colistina e apenas cerca de 30% aos aminoglicosídeos. Em 18,57% já apresentavam resistência ao ceftazidima-avibactam. Quanto ao desfecho clínico, 57,32% ($n=94$) dos pacientes evoluíram a óbito. O uso prévio de antimicrobianos ($p=0,024$), a realização de procedimento cirúrgico ($p=0,049$), a internação em unidade de terapia intensiva ($p<0,001$), a presença de neutropenia ($p=0,005$) e utilização de dispositivos invasivos ($p<0,001$) mostraram-se estatisticamente significativos. **Conclusão:** Estes achados mostram a importância de conhecer o perfil clínico de pacientes infectados por enterobactérias com resistência ampliada, uma vez que devem ser traçadas estratégias direcionadas em prol do melhor gerenciamento de antimicrobianos contra microrganismos como a *K. pneumoniae*, forte candidata à produção de carbapenemase, importante causadora de bacteremia e que, por vezes, pode ser resistente aos antimicrobianos de última escolha, fatos estes associados a uma alta mortalidade.

Palavras-chave: resistência bacteriana a antibióticos; enterobactérias; gestão de antimicrobianos

Clinical, microbiological and pharmacoepidemiological identification of enterobacteria with increased resistance in a public hospital in Ceará.

Abstract

Objectives: to identify the clinical, microbiological and pharmacoepidemiological profile of patients with enterobacteria with increased resistance in a public teaching hospital in Ceará. **Methods:** Observational and retrospective study, carried out between January 2020 and December 2021. The microbiological and demographic profile was obtained through microbiology laboratory reports and information obtained from medical records. Variable frequencies were compared using the Chi-square test, considering $p < 0.05$. Study approved with opinion of the ethics committee nº 3.697.674. **Results:** A total of 164 patients had positive culture results ($n=248$) for enterobacteria with an enhanced resistance profile. The highest proportion was male (60.98%, $n=100$, with a mean age of 58.9 years and mean hospitalization time was 51.3 days. *Klebsiella pneumoniae* was the most isolated bacteria (88.31%, $n=218$), with tracheal aspirate (39.11%, $n=97$) being the most prevalent type of culture, followed by blood culture (27.42%, $n=68$) and urine culture (16.94%, $n=42$). The blaKPC gene was the most prevalent, being identified in 49.19% ($n=122$) of the isolates, followed by blaNDM with 11.29% ($n=28$). When checking the sensitivity profile, it is noted that 68.55% of the isolates are sensitive to colistin and only about 30% to aminoglycosides. In 18.57% they already showed resistance to ceftazidime-avibactam. As for the clinical outcome, 57.32% ($n=94$) of the patients died. Previous use of antimicrobials ($p=0.024$), surgical procedure ($p=0.049$), admission to an intensive care unit ($p<0.001$), presence of neutropenia ($p=0.005$) and use of invasive devices ($p<0.001$) were statistically significant. **Conclusion:** These findings show the importance of knowing the clinical profile of patients infected with enterobacteria with increased resistance, since targeted strategies should be designed in favor of better management of antimicrobials against microorganisms such as *K. pneumoniae*, a strong candidate for the production of carbapenemase, an important cause of bacteremia and which can sometimes be resistant to last-choice antimicrobials, facts associated with high mortality.

Keywords: drug resistance; enterobacteriaceae; antimicrobial stewardship



Introdução

A descoberta e o desenvolvimento de antimicrobianos (ATM) foi um grande marco para o tratamento mais eficaz de infecções que anteriormente evoluíam rapidamente a óbito.^{1,2} No entanto, o uso irracional de ATM contribuiu para que as bactérias desenvolvessem diversos mecanismos de resistência, como a expressão de enzimas, as quais degradam ou inativam o antibiótico.³⁻⁴

Nesse contexto, as enterobactérias com perfil de resistência ampliada têm causado grande preocupação aos sistemas de saúde em todo o mundo devido sua alta patogenicidade, disseminação rápida e limitadas opções terapêuticas. Em especial as enterobactérias produtoras de carbapenemases do tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e do tipo metalobetalactamases (MBL), incluindo *New Delhi* metalobetalactamases (NDM).⁵⁻⁶

Desse modo, devido ao crescimento inesperado de cepas com dupla expressão de genes de resistência, inclusive as temidas metalobetalactamases juntamente com KPC, que pode ter sido um dos reflexos do avassalador uso de ATM, aliado ao já conhecido perfil frágil de segurança de muitos destes e ainda o crescente incremento nos custos com essa estratégica classe de medicamentos faz-se ainda mais urgente a implementação de ferramentas, como o Programa de Gerenciamento dos Antimicrobianos (PGA/*Stewardship*) que possam otimizar a utilização dos antimicrobianos, especialmente nos hospitais que concentra a maior proporção de cepas resistentes.⁷⁻⁸

Como mecanismo para monitorização destes pacientes, temos o *bundle* de ações do PGA/*Stewardship*. Esse programa de gestão clínica engloba diferentes estratégias e intervenções destinadas a otimizar o uso dos ATM, entre estas se destacam: auditoria prospectiva com sugestões e *feedbacks*, gestão do tempo de tratamento, desescalamento, escalonamento, *switch therapy* (terapia sequencial oral), educação permanente, entre outras.⁹

Ademais, alguns fatores de risco podem proporcionar o surgimento de infecções por microrganismos multirresistentes, por exemplo, o uso de dispositivos invasivos, como ventilação mecânica (VM), sonda vesical de demora (SVD) e cateter venoso central (CVC). Além disso, têm-se fatores relacionados ao próprio paciente, como faixa etária, sexo e neutropenia. Ademais, o uso prévio de ATM nos últimos 30 dias, a realização de procedimento cirúrgico e o tempo internação hospitalar.¹⁰⁻¹¹

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é identificar o perfil clínico, microbiológico e pharmacoepidemiológico de pacientes com enterobactérias com resistência ampliada em hospital público de ensino no Ceará.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, realizado entre janeiro de 2020 a dezembro de 2021. A população do estudo foi composta por pacientes adultos (acima de 18 anos) internados em um hospital universitário em Fortaleza-CE, com cultura positiva, exceto swab para Enterobactérias com perfil de resistência ampliada.

Os dados foram coletados de acordo com o seguinte fluxo:

- 1º- O farmacêutico clínico / acadêmicos de farmácia diariamente realizam a busca ativa de prescrições de antimicrobianos de reserva (Anfotericina B Lipossomal, Anidula-

fungina, Daptomicina, Ertapenem, Imipenem + Cilastatina, Linezolida, Meropenem, Polimixina B, Tigeciclina, Voriconazol, Micafungina, Vancomicina e Teicoplanina).

- 2º- Ao identificar prescrição de paciente em uso de ATM de reserva, inicia-se a monitorização clínico-laboratorial do paciente.
- 3º- Ao ser identificado uma cultura com um espécime da família *Enterobacteriales* com perfil de resistência ampliada, as informações são adicionadas ao banco de dados.
- 4º - Posteriormente, realiza-se a tabulação dos dados obtidos e análise estatística.

O perfil microbiológico e demográfico foi obtido por meio dos laudos do laboratório de microbiologia e informações obtidas em prontuário. Nas culturas positivas para enterobactérias resistentes aos Carbapenêmicos, seguindo pontos de corte definidos pelo BrCast foram realizados os seguintes testes fenotípicos: método de inativação de carbapenêmico modificado (mCIM) e o método de inativação de carbapenêmico modificado com ácido etilendiamino tetra-acético (eCIM). O primeiro detecta a presença ou ausência da enzima betalactamase, e em caso positivo nesse teste, realizado o eCIM, que diferencia serinobetalactamase de metalobetalactamase.

Considerou-se infecção quando houve alguma cultura positiva associada a sinais clínico-infecciosos sugestivos, com um início ou mudança de tratamento antimicrobiano. Para os pacientes com hemocultura positiva, houve o isolamento do mesmo microrganismo em pelo menos duas amostras colhidas de acessos diferentes.

As variáveis analisadas foram perfil demográfico, microbiológico, fatores de risco e perfil clínico-infeccioso. Os dados obtidos foram representados em termos de frequência absoluta e relativa (em percentual). As frequências das variáveis foram comparadas usando o teste Qui-quadrado, considerando $p < 0,05$.

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC), com número de parecer de aprovação 3.697.674. Todas as etapas da pesquisa foram desenvolvidas em conformidade com as exigências da resolução nº 466/12, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

Durante o período do estudo, foram isolados 248 enterobactérias com perfil de resistência ampliada em 164 pacientes. Em relação ao sexo dos pacientes, houve maior prevalência do masculino (60,98%). A idade média dos pacientes foi 58,9 anos, sendo a faixa etária acima de 60 anos predominante (50,61%). O tempo médio de internação hospitalar foi de 51,3 dias. Em relação ao desfecho clínico, a maioria dos pacientes evoluiu a óbito (57,32%). A tabela 1 descreve as características dos pacientes com infecções por enterobactérias com perfil de resistência ampliada.

Houve uma maior prevalência de pacientes internados devido quadros clínicos (79,27%) em relação aos cirúrgicos (20,73%), bem como houve uma maior mortalidade nos pacientes clínicos ($p=0,049$), com risco de evoluir a óbito 2,1 vezes maior do que nos cirúrgicos.

Em relação à exposição prévia aos antimicrobianos, nota-se que 60,46% dos pacientes que usaram ATM nos últimos 30 dias antes da infecção evoluíram a óbito ($p=0,024$). Já a exposição especificamente à classe farmacológica das quinolonas não resultou em um valor relevante da ótica estatística ($p=0,078$).

Tabela 1. Frequência, porcentagem e risco relativo de óbito entre os pacientes com infecções por enterobactérias com resistência ampliada, segundo variáveis sociodemográficas e clínicas. (Ceará, Brasil).

		Total	Óbito		Valor de p	RR	IC 95%	
			n	%				
Sexo	Masculino	100	58	58,00	0,629	1,218	0,648	2,291
	Feminino	64	34	53,13				
Faixa etária	18-40 anos	24	12	50,00	0,125			
	41-60 anos	57	27	47,37				
	Acima de 60 anos	83	53	63,85				
Idade média	58,9 anos							
Período de hospitalização	Até 15 dias	17	10	58,82	0,127			
	16 a 30 dias	37	26	70,27				
	31 a 45 dias	39	24	61,53				
	46 a 60 dias	25	12	48,00				
	> 60 dias	46	20	43,47				
Tempo médio de hospitalização	51,3 dias							
Cirurgia prévia	Sim	44	14	31,81	0,049	2,143	0,994	4,618
	Não	120	78	65,00				
Uso prévio de ATM	Sim	129	78	60,46	0,024	2,294	1,070	4,919
	Não	35	14	40,00				
Uso prévio de quinolonas	Sim	31	21	67,74	0,078	1,834	0,802	4,191
	Não	133	71	53,38				
Neutropenia	Sim	10	08	80,00	0,050	3,397	0,934	12,534
	Não	154	84	54,54				
Internação em UTI	Sim	74	60	81,08	<0,001	7,768	3,765	16,028
	Não	90	32	35,55				
Dispositivos invasivos	CVC	123	85	69,11	<0,001	10,865	4,422	26,694
	VM	93	70	75,26				
	SVD	79	53	67,09				

Legenda: RR=Risco Relativo; IC=Intervalo de Confiança; CVC=Cateter Venoso Central; VM=Ventilação Mecânica; SVD=Sonda Vesical de Demora; ATM=Antimicrobiano; UTI=Unidade de Terapia Intensiva. Fonte: elaborado pelos autores.

No que se refere à neutropenia, 80% dos pacientes neutropênicos evoluíram a óbito ($p=0,050$). Já em relação aos pacientes internados em UTI, houve uma mortalidade de 81,08% ($p<0,001$), sendo o risco para o óbito maior 7,7 vezes em relação àqueles que não estavam na unidade de cuidados intensivos.

A presença dos dispositivos invasivos CVC, VM e SVD ($p<0,005$) mostraram-se como fatores de risco importantes associados à mortalidade em pacientes com enterobactérias multirresistentes.

Já em relação aos dados microbiológicos, *Klebsiella pneumoniae* apresentou-se como a enterobactéria mais prevalente (88,31%), conforme representado na tabela 2.

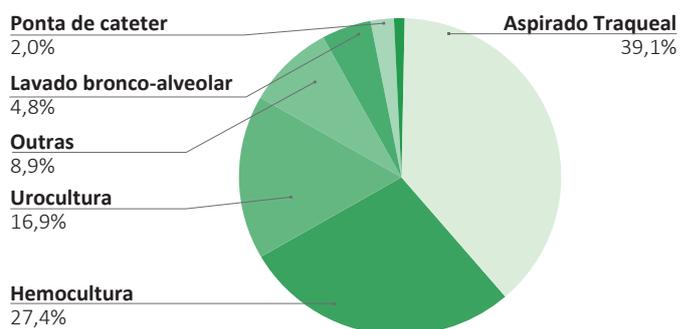
Tabela 2. Prevalência de enterobactérias com resistência ampliada em culturas microbiológicas (Ceará, Brasil).

Microrganismo Isolado	N (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	219 (88,31)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	09 (3,64)
<i>Serratia marcescens</i>	07 (2,82)
<i>Enterobacter cloacae</i>	05 (2,02)
<i>Providencia stuartii</i>	04 (1,61)
<i>Escherichia coli</i>	02 (0,80)
<i>Proteus mirabilis</i>	01(0,40)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	01 (0,40)
Total	248 (100,00)

Fonte: elaborado pelos autores

Em relação ao tipo de cultura mais prevalente durante o período analisado foi de aspirado traqueal (39,11%), seguido de hemocultura (27,42%) e de urocultura (16,94%), conforme observado na figura 1.

Figura 1. Distribuição dos tipos de culturas com isolados de enterobactérias com resistência ampliada (Ceará, Brasil).



Fonte: elaborado pelos autores

Em relação aos genes de resistência, KPC foi o mais prevalente, sendo identificado em 49,19% das 248 bactérias isoladas. Em seguida, tem-se o gene NDM com 11,29%. Destaca-se que houve também o isolamento de quatro bactérias expressando tanto o gene KPC quanto NDM, conforme descrito na tabela 3.

Tabela 3. Distribuição do gene de resistência em isolados de enterobactérias (Ceará, Brasil).

Gene de Resistência	N (%)
Não testado	90 (36,30)
KPC	122 (49,19)
NDM	28 (11,29)
KPC + NDM	04 (1,60)
IMP	03 (1,22)
ESBL	01 (0,40)
Total	248 (100,00)

Legenda: ESBL= Beta-lactamase de espectro ampliado; KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; IMP=Imipenemase; NDM= *New Delhi metallo*. Fonte: elaborado pelo autores

Ao verificar o perfil de sensibilidade, nota-se que 68,55% dos microrganismos isolados apresentam sensibilidade à colistina, 29,03% à amicacina e 27,42% à gentamicina conforme demonstrado na tabela 4.

Em relação aos novos antibióticos, a maioria das cepas, 81,43% apresentou sensibilidade ao ceftazidima-avibactam, enquanto 18,57% mostraram-se resistentes.

Tabela 4. Frequência de sensibilidade entre as enterobactérias produtoras de carbapenemase em isolados em microbiológicos (Ceará, Brasil).

Antimicrobianos	Sensível		Resistente		Total testado
	N	%	N	%	
Amicacina	72	29,03	176	70,97	248
Gentamicina	68	27,42	180	72,58	248
Colistina	170	68,55	78	31,45	248
Ceftazidima-avibactam	193	81,43	44	18,57	237

Fonte: elaborado pelos autores

Discussão

No presente estudo, o perfil dos pacientes apresentou predomínio do sexo masculino (60,98%); contudo, o sexo não se mostrou como um fator de risco para a mortalidade ($p=0,629$). Um trabalho que também avaliou infecções hospitalares por enterobactérias apresentou 66% de sua população composta por homens¹². Ademais, em estudo realizado por Souza (2015) em um hospital universitário, mostrou que o sexo também não seria um fator de risco para o desfecho da mortalidade.

A idade média da população deste estudo (58,9 anos) também vai ao encontro de dados presentes na literatura. Segundo Alves e Behar (2013), a faixa etária de 51 a 71 anos foi a mais acometida (50% da população) por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) causadoras de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em um hospital terciário no sul do Brasil.¹⁴ Embora neste estudo a elevação da faixa etária não tenha sido um fator de risco significativo ($p=0,125$) para a ampliação da mortalidade, diversos artigos demonstram que há uma maior frequência de óbitos com o aumento da idade.¹³

Em relação à análise dos desfechos clínicos, observou-se um percentual de mortalidade correspondente a 56,09%. Também foi encontrado resultado semelhante em estudo de Borges e colaboradores (2015), no qual mortalidade foi de 56% em pacientes colonizados por enterobactérias produtoras da enzima KPC.¹⁵ Dessa forma, alerta-se para a importância do desenvolvimento de ações para o enfrentamento de grave problema, visto que 50% das infecções por ERC estão associadas a uma alta taxa de mortalidade no ambiente hospitalar.¹⁶

O tempo de internação dos pacientes deste estudo foi na média de 51,3 dias. Achados na literatura mostram diferentes tempo médio de hospitalização que vão desde 35 até 77 dias.^{13,17} Tais variações podem ser explicadas por fatores intrínsecos ao paciente, por exemplo, a sua idade e a doença de base. Além disso, algo bastante reiterado em diversas pesquisas é que a infecção por enterobactérias multirresistentes pode contribuir como fator determinante para o aumento do tempo de permanência hospitalar.¹⁸ Já ao fazer associação direta entre o período de hospitalização e o aumento da mortalidade não foi possível validar essa relação ($p=0,127$). Em estudo de Souza e colaboradores (2015) também não houve um valor significativo estatisticamente para essa relação.¹³

No que se refere aos dispositivos invasivos, observa-se que em 81,11% dos pacientes havia a presença de pelo menos um dispositivo invasivo, sendo o CVC o mais prevalente (75,00%). A ampla realização de procedimentos invasivos no ambiente nosocomial aumenta substancialmente o risco para o desenvolvimento de IRAS. Segundo estudo feito por Alencar e colaboradores (2020), a realização de procedimentos invasivos ocorreu em mais de 84% dos pacientes com infecção.¹⁹ Além disso, nota-se uma relação entre o uso dos dispositivos CVC, SVD e VM com o aumento do risco de óbito ($p<0,001$).

Em relação ao paciente ter sido submetido a uma cirurgia anteriormente ao isolamento do microrganismo, nota-se que 26,83% dos pacientes haviam realizado. Segundo a literatura, a disseminação de microrganismos com resistência ampliada pode ocorrer durante o procedimento cirúrgico devido ao uso de dispositivos invasivos na cirurgia. Dessa forma, faz-se preciso a utilização de técnicas assépticas, bem como o uso racional de antibioticoprofilaxia no pré-operatório.²⁰ No presente estudo, houve maior risco para a mortalidade nos pacientes que haviam realizado procedimento cirúrgico em comparação àqueles que não realizaram ($p=0,049$).

A presença de neutropenia (neutrófilos $< 500\text{mm}^3$) esteve presente em apenas 6,10% dos pacientes. Sendo que destes, a grande maioria (80%) evoluíram a óbito. Nesse contexto, a neutropenia apresentou-se como um fator de risco para a mortalidade ($p=0,005$). Segundo a literatura, pacientes com neoplasias hematológicas e submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas tem grande risco de infecção bacteriana grave devido à neutropenia.²¹

Observou-se maior prevalência da espécie *Klebsiella pneumoniae*, representando 88,30% do total de enterobactérias isoladas. Esta bactéria é um importante patógeno humano que tem sido implicado em infecções em ambientes de saúde nas últimas décadas. O tratamento antimicrobiano para combatê-la tem se tornado cada vez mais difícil como consequência do surgimento e disseminação de cepas resistentes a múltiplos antimicrobianos.²²

Já em relação aos genes de resistência, KPC foi o mais comum, sendo identificado em 49,19% das bactérias isoladas. Pinto e colaboradores (2015) encontraram que 48% dos microrganismos expressavam esse gene de resistência.²³ Outro achado importante foi a expressão concomitante dos genes KPC e NDM em 04 culturas de *Klebsiella pneumoniae* no ano de 2021. Essa combinação não usual de genes de resistência foi observada em 10 pacientes na Turquia, sendo alertado para a importância do monitoramento contínuo para evitar a disseminação desses isolados poderosos.²⁴ Em 2022, a ANVISA emitiu uma nota técnica enfatizando a necessidade de intensificar a vigilância laboratorial e epidemiológica visando a detecção precoce dessas cepas, de modo a viabilizar medidas de prevenção e controle da disseminação desses microrganismos.

A respeito do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, 29,14% das enterobactérias apresentavam sensibilidade à amicacina e 68,82% à colistina (polimixina). Em estudo recente de Mesquita e colaboradores (2022), no qual foi avaliado o perfil de sensibilidade de bactérias durante uma série temporal em um hospital privado no Ceará, a sensibilidade à colistina foi de 76,20% em espécie de *Klebsiella pneumoniae* e 81,50% para a amicacina.²⁵ Já o resultado de hospitais do sul do Brasil mostrou uma sensibilidade a amicacina apenas de 30,40% em amostras de *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas.²⁶ Dessa forma, o uso racional de antimicrobianos constitui medida essencial para o controle do aumento progressivo da resistência aos antibióticos, devendo haver o gerenciamento contínuo pela possibilidade de falta de opções farmacoterapêuticas em futuro cada vez mais próximo.²⁷

Em relação aos novos antibióticos, a maioria das cepas, 77,82% apresentou sensibilidade ao ceftazidima-avibactam, enquanto 17,74% mostraram-se resistentes. Nos resultados de Mesquita e colaboradores (2022), a sensibilidade a esse ATM no primeiro ano de análise foi de 78,60%, tendo um aumento da resistência ao longo dos anos.²⁵ Sendo assim, vale destacar o desinteresse das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos antibióticos devido ao rápido surgimento de resistência a eles. De acordo com dados da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, a aprovação de novos ATM reduziu mais de 50% nas últimas duas décadas, sendo importante assim realizar o gerenciamento da terapia antimicrobiana de modo a evitar o uso irracional e reduzir o surgimento de resistência a esses fármacos mais recentes.²⁸

Como limitação do estudo, tem-se o fato da indisponibilidade de se realizar uma pesquisa com grupo controle e randomização, isto é, ao analisar os fatores de risco, não podemos afirmar que estes de forma isolada são realmente decisórios para a mortalidade ou se a gravidade do quadro clínico do paciente influenciou no resultado observado. Nesse contexto, torna-se necessário o incentivo a realização de estudos randomizados sobre o tema, sendo os resultados deste trabalho uma forma de instigar mais estudos relacionados.

Portanto, estudos como este são importantes na identificação da prevalência de enterobactérias com resistência ampliada, seu perfil de sensibilidade e genes de resistência, bem como de fatores de riscos para a mortalidade. Para que assim possa se traçar medidas eficientes para o controle das infecções e realizar o gerenciamento adequado de antimicrobianos, tendo em vista o grave problema de saúde pública ocasionado pela disseminação de microrganismos com resistência ampliada.

Conclusão

Sendo assim, nota-se que as infecções hospitalares ocasionadas por enterobactérias multirresistentes são uma grande problemática de saúde pública, tendo em vista que elas estão associadas a um elevado índice de mortalidade em um cenário de esgotamento terapêutico.

Pacientes do sexo masculino, com idade superior a 60 anos foram os mais acometidos por infecções por enterobactérias com resistência ampliada, sendo a *Klebsiella pneumoniae*, bactéria mais prevalente. Este microrganismo apresenta diversos mecanismos de resistência, sendo a expressão enzimática dos genes KPC e NDM os mais comuns, ocasionando diminuição da sensibilidade até mesmo aos antimicrobianos mais modernos, como o ceftazidima-avibactam.

Além dos dados epidemiológicos, foi possível avaliar quais são os fatores de risco relacionados ao aumento da mortalidade em pacientes com infecções por enterobactérias. Pode-se citar: uso prévio de antimicrobianos, realização prévia de procedimento cirúrgico, internação em UTI, neutropenia e uso de dispositivos invasivos, tais como CVC, SVD e VM.

Nesse contexto, estes achados mostram a importância de conhecer o perfil clínico de pacientes infectados por enterobactérias com resistência ampliada, uma vez que devem ser traçadas estratégias direcionadas em prol do melhor gerenciamento de antimicrobianos contra microrganismos como a *K. pneumoniae*, uma forte candidata à produção de carbapenemase, importante causadora de bacteremia e que, por vezes, pode ser resistente aos antimicrobianos de última escolha, fatos estes associados a uma alta mortalidade.

Financiamento

Os autores declaram que a realização deste estudo não contou com financiamento de nenhuma instituição ou empresa.

Colaboradores

JCS, HPR, ESG, ROA e JLN participaram da concepção do projeto. JCS e TLS realizaram a coleta e interpretação dos dados. JCS, HPR e TLS redigiram o artigo. HPR, ROA, GPA, TLS e JMAN revisaram criticamente o artigo. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todas as informações contidas no artigo, garantindo a exatidão e integridade de qualquer parte dele.

Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Alvan G, Edlund C, Hedding A. The global need for effective antibiotics – A summary of plenary presentations. Drug Resistance Updates. 2011;14(2):70-77. DOI: 10.1016/j.drug.2011.01.007.
2. Butler M, Cooper M. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. Journal of Antibiotics. 2011;64(6):413-425. DOI: 10.1038/ja.2011.44
3. Marquioti CMJ, Lantes LC, Castro GFC. Uso irracional de antibióticos na infância: contribuição do profissional farmacêutico para a promoção da saúde. Revista Transformar. 2015; 7(7):179-193.
4. Lima CC, Benjamim SCC, Santos RFS. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. CuidArte, Enferm. 2017;11(1):105-113.
5. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. 2016;4(2). DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
6. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):969-76. DOI: 10.1128/AAC.01009-09



7. Wink PL, Martins AS, Volpato F, Zavascki AP, Barth AL. Increased frequency of bla_{NDM} in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2021;52(1):299–301. DOI: 10.1007/s42770-020-00412-z
8. Rozales FP, Lovison OA, Magagnin CM, Martins AS, Crispim MN, Zavascki AP, et al. Characteristics of Enterobacteriaceae Isolates Coharboring Distinct Carbapenemase Genes. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2017;38(9):1123–6. DOI: 10.1017/ice.2017.146.
9. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2016;62(10):e51–77. DOI: 10.1093/cid/ciw118.
10. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2018;78(6):675–692.
11. Van DD, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis*. 2016;63(2):234–41.
12. Alvim A, Couto BRGMC, Gazzinelli A. Risk factors for Healthcare-Associated Infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae: a case-control study. *Enfermeria Global*. 2020;19(2):257–86. DOI: 10.6018/eglobal.380951
13. Souza SCS, Silva DF, Belei RA, Carrilho CMD. Factors associated with the mortality of patients with enterobacteriaceae carbapenem-resistant. *Medicina*. 2016;49(2). DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v49i2p109-115
14. Alves AP, Behar PRP. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil. *Rev AMRIGS*. 2013;213–8.
15. 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. *Clinical and Biomedical Research*. 2015;35(1).
16. Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(10):1464–75.
17. Lavagnoli LS, Bassetti BR, Kaiser TDL, Kutz KM, Cerutti JC. Fatores associados à aquisição de Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2017;25:e2935. DOI: 10.1590/1518-8345.1751.2935
18. Kernéis S, Lucet JC, Santoro A, Meschiari M. Individual and collective impact of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing K. pneumoniae in patients admitted to the ICU. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021 Jan 1;76(Supplement_1):i19–26.
19. Alencar DL de, Conceição ADS, Silva RFA da. Occurrence of nosocomial infection in intensive care unit of a public hospital. *Revista Prevenção de Infecção e Saúde*. 2020;6. DOI: 10.26694/repis.v6i0.8857
20. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *American Journal of Infection Control*. 2007;35(10):S65–164. DOI: 10.1016/j.ajic.2007.10.007
21. Hayden MK, Lin MY, Lolans K, Weiner S, Blom D, Moore NM, et al. Prevention of Colonization and Infection by Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Long-term Acute-Care Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;60(8):1153–61. DOI: 10.1093/cid/ciu1173
22. Moradigaravand D, Martin V, Peacock SJ, Parkhill J. Evolution and Epidemiology of Multidrug-Resistant Klebsiella pneumoniae in the United Kingdom and Ireland. 2017;8(1). DOI: 10.1128/mBio.01976-16
23. Pinto FM, Simas DM, Baldin CP, Limberger II, Silva RCF da, Antchevis LC, et al. Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. *Clinical and Biomedical Research*. 2014;34(1)
24. Tekeli A, Dolapci İ, Evren E, Oguzman E, Karahan ZC. Characterization of Klebsiella pneumoniae Coproducing KPC and NDM-1 Carbapenemases from Turkey. *Microbial Drug Resistance*. 2020;26(2):118–25. DOI: 10.1089/mdr.2019.0086.
25. Mesquita RF, Lima CAL de O, Lima LVA, Aquino BP, Meireis MS. Uso racional de antimicrobianos e impacto no perfil de resistência microbiológica em tempos de pandemia pela Covid-19. *Research, Society and Development*. 2022;11(1):e58211125382. DOI: 10.33448/rsd-v11i1.25382
26. Antchevis LC, Magagnin CM, Nunes AG, Goulart TM, Martins AS, Cayô R, et al. KPC-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream isolates from Brazilian hospitals: What (still) remains active? *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2018;15:173–7. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.07.011.
27. Huemer M, Mairpady SS, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020;21(12):e51034
28. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, Present and Future. *Current Opinion in Microbiology*. 2019 Oct;51(1):72–80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008.

