

Artigo original

Deteccção de *Klebsiella pneumoniae* e *Providencia stuartii* pan-resistentes em pacientes de unidades de terapia semi e intensiva de um hospital de referência em Fortaleza - CE

*Detection of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Providencia stuartii* in patients from semi-intensive and intensive therapy units of a reference hospital in Fortaleza – CE*

Sidsayde Costa Pereira¹

¹Faculdade Maurício de Nassau, Campina Grande, PB, Brasil.

Submissão: 05/12/16

Aceite: 21/12/16

sidsayde@yahoo.com.br

RESUMO

Justificativa e objetivos: Estudos epidemiológicos do mundo inteiro apontam na atualidade a resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos como um dos mais graves problemas de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde, a Comissão da União Européia, o Centro de Controle de Doenças e outras agências, apresentaram relatórios¹, afirmando que a resistência vem crescendo perceptivelmente no mundo todo e que está próxima a era das infecções não tratáveis. O presente estudo tem como objetivo notificar e analisar, junto aos laudos microbiológicos laboratoriais, a presença de *Klebsiella pneumoniae* e *Providencia stuartii*, pan-resistentes, in vitro, aos antimicrobianos testados, que foram encontradas em materiais biológicos de pacientes adultos internados nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes no período de 2012 a 2016.

Método: Foi analisado o perfil de resistência em 570 laudos finais de infecções positivas para *K. pneumoniae* e 159 para *P. stuartii*, das UTI'S. **Resultados:** Notificamos finalmente um quadro com 16 dentre esses patógenos apresentando um crítico perfil de pan-resistência. **Conclusão:** Para tanto, demonstramos que há uma considerável evolução no aparecimento, confirmado ou sugestivo, dos principais mecanismos de resistência adquiridos por esses microrganismos que conferem aos mesmos pan-resistência aos antimicrobianos, um dos mais graves problemas para a saúde pública mundial.

DESCRITORES: Enterobacteriaceae. Antimicrobianos. Resistência. UTI.

ABSTRACT

Background and objectives: Epidemiological studies conducted worldwide point the bacterial resistance to antimicrobial agents as one of the most serious public health issues nowadays. World Health Organization (WHO), European Union, Disease Control Center and other agencies brought up some reports stating that this resistance is perceptibly increasing everywhere and era of untreatable infections is in sight. The present study aims to report and analyze the presence of *Klebsiella pneumoniae* and *Providencia stuartii*, pan resistant in vitro, to the antimicrobials tested, which were found in biological material of adult patients hospitalized in the Intensive Care Unit of Dr. Carlos Alberto Studart Gomes Hospital in the period from 2012 to 2016. **Methods:** In this study, carried out at Dr. Carlos Alberto Studart Gomes Hospital, the resistance profile of 570 final reports of positive infections for *K. pneumoniae* and 159 for *P. stuartii*, collected from the intensive care units, were

analyzed. We would point, at last, present a critical pan resistance feature. Therefore, we indicate a considerable evolution, confirmed or suggestive, of the main resistance mechanisms emergence acquired by these microorganisms which enabled them to antimicrobial immunity, one of the most serious obstacles to global public health.

KEYWORDS: Enterobacteriaceae. Anti-Infective Agents. Resistance. ICU.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde, a Comissão da União Européia e outras agências, apresentaram relatórios, afirmando que a resistência vem crescendo perceptivelmente no planeta e que está próxima a era das infecções não tratáveis.¹ Essa previsão é acompanhada através da evolução, modificação genética e disseminação dos mecanismos de resistência adquiridos e, chamam a atenção à família Enterobacteriaceae, que são microrganismos constituintes da microbiota intestinal, aparecendo sob a forma de bacilos gram-negativos.^{2,3}

Dados epidemiológicos dos últimos 25 anos mostram que o aparecimento de enterobactérias produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL), enzimas bacterianas que inativam betalactâmicos de amplo espectro, desencadeou a disseminação da resistência antimicrobiana significativamente a nível global dificultando o tratamento das infecções causadas por patógenos hospitalares.^{4,5}

As drogas de escolha para tratamento de infecções por essas enterobactérias produtoras de ESBL são os carbapenêmicos, o que levou ao aumento no consumo destes antimicrobianos.⁶ Muitos autores relatam que a exposição prévia a esses antimicrobianos parece ter sido um dos fatores que levaram à resistência a essas drogas pela ação das carbapenemases, capazes de hidrolisar tais drogas.⁷

Dentre as enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos a *K. pneumoniae* é a espécie mais comum e adquirem em geral resistência a quase todos os antimicrobianos desenvolvidos, sendo associada a altas taxas de mortalidade que variam de 14% a 70%, em especial entre pacientes debilitados, invadidos com dispositivos e com histórico de longa permanência de internação.⁸⁻¹⁰

A mortalidade devido a essas infecções permanece elevada conforme recente revisão sobre tratamento de infecções.¹¹ Relatos recentes nos mostram enterobactérias já apresentando resistência inclusive às polimixinas com taxas de mortalidade superiores a 70%, nos alertando sobre um grave problema de saúde pública que é o aparecimento e a disseminação mundial de cepas de enterobactérias pan-resistentes.^{9,12,13}

Não encontramos na literatura dados epidemiológicos sobre a pan-resistência relacionada a *Providencia Stuartii*, porém, mostraremos nesse trabalho como a mesma vem se tornando um frequente

e preocupante microrganismo que, pelo potencial de disseminação e elevado perfil de resistência, mereça uma maior atenção. Nesse local de estudo verificamos que tanto a *Klebsiella pneumoniae* quanto a *Providencia stuartii*, estão implicados em infecções hospitalares adquiridas, afetando principalmente pacientes debilitados estando associados com altas taxas de mortalidade.¹⁴

Estes microrganismos possuem uma habilidade de desenvolver resistência antimicrobiana a múltiplos antibióticos apresentando altas proporções de resistência-cruzada a estas drogas e, as práticas na UTI, contribuem para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana em virtude da ampla utilização de antibióticos de espectro ampliado por paciente.¹⁵

O perfil de resistência desses patógenos um desafio e a sua notificação é uma condição imprescindível à toda a comunidade científica, para que ações corretivas e/ou preventivas sejam urgentemente tomadas junto a todos os profissionais de saúde.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e analítico, realizado através da obtenção de dados secundários de culturas de amostras clínicas dos pacientes adultos e internados na UTI Cardio-Pulmonar (UCP), Unidade Semi-Intensiva(USI), UTI Respiratória (UTIR), Centro Especializado de Terapia Intensiva (CETI) e Centro coronariano (CECOR) do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes.

É uma unidade terciária e de referência com um foco de atendimento voltado para o diagnóstico e tratamento de cardio e pneumopatias, incluindo procedimentos da mais alta complexidade que são os transplantes de órgãos, mais especificamente pulmão e coração. Recebe uma vasta gama tanto de profissionais da área da saúde, bem como de pacientes de várias unidades hospitalares existentes no norte e nordeste.

O setor de microbiologia da instituição escolhida realiza tais análises de forma automatizada através do equipamento da BioMérieux (França), o VITEK® 2, que utiliza para identificação inúmeras provas bioquímicas e para o antibiograma testes com drogas de várias classes de antimicrobianos, com padronização pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

Como definição para pan-resistência foram consideradas as cepas de *K. pneumoniae* e *P. stuartii* que apresentaram resistência para todas as drogas testadas *in vitro* e/ou apresentaram um perfil de sensibilidade intermediário (I) para uma única droga (fato ocorrido somente com a Tigeciclina ou a Amicacina) e resistências às demais.

Considerando que para a *P. stuartii* multirresistente escalona-se como única opção terapêutica a ampicacina e para a *K. pneumoniae* a ampicacina e/ou a colistina (polimixina E), achamos relevante também associar aos dados o perfil de sensibilidade a essas drogas, bem como notificar a presença das enzimas ESBL e KPC/NDM (*K. pneumoniae*-carbapenemase / Nova Delhi-Metalobetalactamase), que conferem resistência aos beta-lactâmicos e aos carbapenêmicos.

Para a análise estatística foram utilizadas variáveis relacionadas a todos os laudos microbiológico-laboratoriais, correspondendo ao período de setembro de 2012 a setembro de 2016, positivos para as cepas de *K. pneumoniae* e *P. stuartii* em pacientes internados nas citadas UTIs, quando a partir dos mesmos foram analisados e pontuados: ano correspondente às culturas, UTI hospitalar, sítio de isolamento, teste positivo para ESBL, resistência aos carbapenêmicos (sugestivo para KPC ou NDM), perfil de sensibilidade para Ampicacina e Colistina (Polimixina E) e, finalmente, cepa com perfil de pan-resistência que é o foco principal de nossa pesquisa.

Este estudo foi devidamente registrado no Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde, sob parecer com N° 1.827.604

RESULTADOS

Para o presente estudo foram analisados 729 laudos emitidos pelo setor de microbiologia, através do sistema VITEK2®, onde 570 corresponderam a identificação e teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) para cepas de *K. pneumoniae* e 159 para as cepas de *P. stuartii*, identificadas na unidade semi-intensiva (USI) e nas quatro unidades de terapia intensiva (UTI) pesquisadas.

Deteção de cepas De *K. pneumoniae* e *P. stuartii* portadoras de ESBL e sugestivas para KPC/NDM(*K. pneumoniae*-carbapenemase / Nova Delhi-metalobetalactamase)

Como os mecanismos de resistência de amplo espectro, ESBL ou KPC/NDM, têm implicação direta na evolução desses microrganismos e mudança do *status* de multirresistentes para pan-resistentes, segundo o conceito que utilizamos, achamos por bem quantificar a presença, confirmada ou sugestiva, desses mecanismos como demonstradas nas tabelas 1 e 2 logo abaixo.

Das 570 cepas de *K. pneumoniae* analisadas dentro do período de Set/2012 a Set/2016, constatamos que 165 (28,94%) eram portadoras de β -Lactamase de amplo espectro (ESBL), 314

(55,09%) foram sugestivas para a presença de carbapenemases (KPC/NDM), 23 (4,03%) eram portadoras dos dois mecanismos, 36 (6,32%) já apresentavam resistência para amicacina e 56 (9,82%) para colistina.

Quanto às 159 cepas de *P. stuartii* encontradas e comparadas aos parâmetros utilizados, constatamos que 56 (32,22%) foram sugestivas para a presença de carbapenemases (KPC/NDM) e 3 (1,88%) já apresentavam resistência para a amicacina (Tabela 2).

Tabela 1 - Incidência total de cepas de *Klebsiella pneumoniae* identificadas nas unidades críticas de internação do Hospital de Messejana, nos anos de 2012 a 2016. As cepas isoladas foram divididas quanto à presença dos mecanismos de resistência que inativam a ação *in vitro* dos β -Lactâmicos, bem como quanto ao perfil de resistência às últimas opções antimicrobianas utilizadas *in vivo*.

UNIDADE	Mecanismos de resistência		Perfil de resistência para as opções terapêuticas atuais	
	ESBL(+)	KPC/NDM	AMICACINA (R)	COLISTINA (R)
Unidade cardiopulmonar (UCP)	25 (15,2%)	64 (20,4%)	6 (16,7%)	3 (5,3%)
UTI respiratória (UTIR)	30 (18,2%)	69 (22%)	4 (11,1%)	17 (30,3%)
Centro coronariano (CECOR)	22 (13,3%)	18 (5,7%)	1 (2,8%)	0
Centro de tratamento intensivo (CETI)	19 (11,5%)	11 (3,5%)	0	0
Unidade semi-intensiva (USI)	69 (41,8%)	152(48,4%)	25 (69,4%)	36 (64,4%)

Tabela 2 - Incidência total de cepas de *Providencia stuartii* identificadas nas unidades críticas de internação do Hospital de Messejana, nos anos de 2012 a 2016. As cepas isoladas foram divididas quanto à presença dos mecanismos de resistência que inativam a ação *in vitro* dos β -Lactâmicos, bem como quanto ao perfil de resistência às últimas opções antimicrobianas utilizadas *in vivo*.

UNIDADE	Mecanismos de resistência	Perfil de resistência para a opção terapêutica atual
	KPC/NDM	AMICACINA (R)
Unidade cardiopulmonar (UCP)	9(16,1%)	1 (33,3%)
UTI respiratória (UTIR)	13 (23,2%)	1 (33,3%)
Centro coronariano (CECOR)	1 (1,7%)	0
Centro de tratamento intensivo (CETI)	0	0

Unidade semi-intensiva (USI)

33 (59%)

1 (33,3%)

Detecção de cepas de *K. pneumoniae* e *P. stuartii* com perfil de pan-resistência

Para as 729 cepas analisadas entre as duas espécies avaliamos que 16 (2,19%) apresentaram o perfil de pan-resistência, onde 7 (0,96%) eram *K. pneumoniae* e dessas cepas 5 (0,68%) apresentaram um perfil de resistência a todas as drogas testadas e 2 o perfil intermediário (I) para tigeciclina e resistência às demais. Quanto à *P. stuartii*, foram 9 (1,23%) pan-resistentes em relação às 729 analisadas, onde 6 (0,82%) foram resistentes à todas as drogas testadas e 3 (0,41%) com perfil intermediário (I) para a amicacina, porém resistência às demais drogas.

O período utilizado para a busca dos dados quanto às cepas pan-resistentes foi o mesmo, ou seja, de Set/2012 a Set/2016, porém tais patógenos só apareceram em 2015 e 2016 como sinalizadas na tabela 3.

Tabela 3 - Incidência dos casos de *Klebsiella pneumoniae* e *Providencia stuartii* pan-resistentes nas unidades de terapia intensiva e semi-intensiva, nos anos de 2012 a 2016.

UNIDADE / ESPÉCIE	201	201
	5	6
Unidade cardiopulmonar (UCP)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0
<i>Providencia stuartii</i>	1	2
UTI respiratória (UTIR)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0
<i>Providencia stuartii</i>	0	0
Centro coronariano (CECOR)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0
<i>Providencia stuartii</i>	0	0
Centro de tratamento intensivo (CETI)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0
<i>Providencia stuartii</i>	0	0
Unidade semi-intensiva (USI)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	2

Através da tabela 3 podemos observar que, com exceção da UTI respiratória (UTIR), a UTI cardio-pulmonar (UCP) e principalmente a unidade semi-intensiva (USI), chamam a atenção pela gravidade no aparecimento e na disseminação desses patógenos pan-resistentes que, frente aos fatores de risco descritos na literatura como inerentes ao quadro desses pacientes, tornam-se um grande desafio para a comunidade científica, frente à falta de opção terapêutica e ao grande potencial de disseminação desses “super” microorganismos pan-resistentes. Na tabela 4, logo abaixo podemos observar que não há uma padronização ou seletividade para um sítio ou tipo de amostra específica sujeita às infecções por esses patógenos.

Tabela 4 - Sítio de isolamento das culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* e *Providencia stuartii* pan-resistentes.

AMOSTRA CLÍNICA	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Providencia stuartii</i>
Aspirado traqueal	2	4
Lavado bronco- alveolar	1	0
Fragmento de tecido	2	1
Urina	1	2
Escara de pele	1	2

Incluímos nessa tabela 5 alguns dados que achamos relevantes para o desfecho desses pacientes infectados pelos patógenos pan-resistentes em estudo. Chamamos a atenção para o tempo de permanência desses pacientes, bem como a data do laudo das culturas pan-resistentes pela proximidade com a data de evolução e finalização do quadro, que nos revela um alto índice de mortalidade desses pacientes, ou seja, 9 (81,8%) evoluíram para óbito e apenas 2 (18,18%) receberam alta hospitalar.

Tabela 5 - Dados dos pacientes infectados com as cepas de *Klebsiella pneumoniae* e *Providencia stuartii* pan-resistentes.

IDENTIFICAÇÃO DO	MICROORGANISMO	DIAS DE INTERNA	UNIDA DE	DATA DE IDENTIFICAÇÃO	EVOLUÇÃO DO	DATA DA
-------------------------	-----------------------	------------------------	-----------------	------------------------------	--------------------	----------------

PACIENTE	ISOLADO	ÇÃO		ÇÃO DA CULTURA PAN- RESISTENT E	PACIEN TE	EVOLUÇ ÃO
PACIENTE 1	<i>K.pneumoniae</i>	61	USI	15/09/2015	ÓBITO	20/10/2015
PACIENTE 2	<i>K.pneumoniae</i>	111	USI	01/09/2015	ÓBITO	01/09/2015
PACIENTE 3	<i>K.pneumoniae</i>	40	USI	29/08/2015	ÓBITO	30/08/2015
PACIENTE 4	<i>K.pneumoniae</i>	230	USI	31/03/2016	ÓBITO	02/05/2016
PACIENTE 5	<i>K.pneumoniae</i>	86	USI	15/08/2016	ALTA	07/09/2016
PACIENTE 6	<i>P.stuartii</i>	96	UCP	24/06/2015	ÓBITO	01/09/2015
PACIENTE 7	<i>P.stuartii</i>	100	UCP	29/03/2016	ÓBITO	21/03/2016
PACIENTE 8	<i>P.stuartii</i>	84	USI	05/08/2015	ÓBITO	20/08/2015
PACIENTE 9	<i>P.stuartii</i>	263	USI	07/10/2015	ALTA	03/05/2016
PACIENTE 10	<i>P.stuartii</i>	62	USI	11/01/2016	ÓBITO	20/02/2016
PACIENTE 11	<i>P.stuartii</i>	84	USI	26/01/2016	ÓBITO	23/02/2016

No total foram encontrados 16 cepas com perfil de pan-resistência, onde 9 foram para *P. stuartii* e 7 para *K. pneumoniae*, porém em 11 pacientes, como demonstrado na tabela 4. Esclarecemos que o paciente 1 e o paciente 2 tiveram co-infecção por *K. pneumoniae* em amostras e datas diferentes; os

pacientes 7 e 11 co-infecção para *P. stuartii*, também em amostras e datas distintas. Já o paciente 4 apresentou co-infecção com cepas pan-resistentes, porém uma amostra para *K. pneumoniae* e outra para *P. stuartii*.

DISCUSSÃO

A emergente incidência de infecções causadas por bactérias gram-negativas multirresistentes vem se tornando um sério problema nos serviços de saúde em todo o mundo, e ganha desafio maior entre os pacientes de unidades de terapia intensiva (UTIs), como representados em nosso estudo.^{14,16}

Analizando os laudos positivos nas cinco unidades durante esses quatro anos foi possível identificar que há uma perceptível evolução na disseminação dos mecanismos de resistência das duas espécies estudadas. Os setores onde esses patógenos mais se confirmaram foram exatamente aqueles nos quais se concentram os pacientes mais graves e com maior tempo de permanência, ou seja, na USI e UCP. Segundo a literatura isso se deve à gravidade desses doentes, tempo de permanência, manipulação por muitos profissionais, remanejamentos intra-hospitalares e inter-setoriais, necessidade da realização de procedimentos invasivos e principalmente pelo uso exacerbado de antimicrobianos de largo espectro, seja com objetivo profilático, empírico ou para o real tratamento de infecções causadas por bactérias.^{10,14} Características condizentes com o perfil dos 729 pacientes de nossa pesquisa que tiveram seus laudos analisados quanto a possível presença de *K. pneumoniae* e *P. stuartii* pan-resistentes.

Durante três anos avaliando a epidemiologia de bacilos gram-negativos multirresistentes em um hospital escola, Vonberg constatou que esses patógenos tinham uma incidência de 0,43% por 1000 pacientes/dia, com um tempo médio de internação de 37,5 dias e que as UTIs foram os locais onde foram obtidos um maior isolamento desses patógenos, quando foram detectados 108 casos de pan-resistência. Já em nosso estudo observamos que os 11 pacientes, portadores dos dois patógenos pesquisados parapan-resistência, tiveram um tempo de permanência superior ao desse estudo, com 110,6 dias em média.¹⁷

Estudos realizados em um único centro entre 1994 e 2002, sobre bacilos gram-negativos multirresistentes provenientes de infecções nosocomiais constataram um aumento rápido e significativo de 1% para 16% por *Pseudomonas aeruginosa*, de 4% para 13% por Enterobactérias spp, de 0,5% para 17% por *Klebsiella* spp, de 0% para 9% por *Proteus* spp e de 0,2% para 4% por *Escherichia coli*.¹⁸

A *K. pneumoniae* e a *P. stuartii* fazem parte da microbiota intestinal e acredita-se que, após uso contínuo de antimicrobianos, unidos ao comprometimento imunitário do paciente, essas espécies conseguem adquirir e ativar mecanismos de resistência, bem como uma seletividade de colônias resistentes, embora saibamos, através de relatos, que a *K. pneumoniae* está muito mais associada às infecções nosocomiais do que outras enterobactérias.¹⁹ A *P. stuartii*, apesar de estar pouco presente nessas infecções, tem ganhado visibilidade por estar apresentando um perfil de resistência bastante elevado.⁴

Estudiosos nos confirmam que o relato de ESBL em isolados clínicos de pacientes com infecções é importante para a adequação do tratamento e redução da mortalidade²⁰ e que é preciso muito critério no uso dos carbapenêmicos, pois o uso indiscriminado dos mesmos vem selecionando as cepas resistentes.² Para tanto, através da análise individual de cada laudo e, dividindo-os por unidade e ano, pudemos constatar que há uma evolução no aparecimento e na disseminação dos mecanismos de resistência dessas enterobactérias pesquisadas aos antibióticos de amplo espectro disponíveis. Por isso observamos nos laudos a detecção da presença de enzimas que tornamos patógenos estudados capazes de inativar beta-lactâmicos, onde encontramos 165 (28,94%) *K. pneumoniae* portadoras de ESBL e/ou carbapenêmicos, representados aqui por 370 (50,75%) dentre as duas espécies, onde 314 (43,07%) em *K. pneumoniae* e 56 (7,68%) em *P. stuartii*.¹⁶ Após atingir esse perfil de resistência, tem-se como opção terapêutica apenas a amicacina e/ou colistina para *K. pneumoniae* e somente amicacina para infecções por *P. stuartii*, o que nos levou a quantificar o perfil de sensibilidade desses patógenos para essas drogas quando notificamos dentre as cepas de *K. pneumoniae* 36 (6,32%) resistentes a amicacina e 56 (9,82%) resistentes a colistina e quanto as 159 cepas de *P. stuartii* apenas 3 (1,89%) resistentes a amicacina.⁶

Publicado em 2011, um estudo de coorte retrospectivo avaliou a colonização e infecção em pacientes críticos, evidenciando que, dos 150 pacientes estudados, 78 (52%) estavam colonizados por patógenos gram-negativos resistentes a polimixina.¹² Como demonstrado em nosso estudo, assim como em outras pesquisas, há um aumento na frequência de relatos de casos de infecções causadas por enterobactérias resistentes a polimixina.¹² As polimixinas, polimixina E (colistina) e polimixina B, são atualmente definidas na literatura científica como uma das poucas opções de tratamento para os gram-negativos multirresistentes, quando os mesmos já se encontram resistentes aos carbapenêmicos.¹⁶ Portanto, ao adquirir a capacidade de resistência às Polimixinas, esses patógenos

nos reportam a um dos mais sérios problemas na saúde pública mundial e objeto principal do nosso estudo: o aparecimento e a disseminação de microrganismos pan-resistentes.

Realizado no Brasil em 2012, um estudo prospectivo avaliou pacientes internados em UTI de um hospital terciário, como o escolhido em nossa pesquisa, infectados com *Acinetobacter baumannii* e constatou que das 84 cepas isoladas 59% eram multirresistentes, 11% eram pan-resistentes (resistentes a todos os antimicrobianos testados) e apenas 30% não apresentavam multirresistência.²¹ Outro estudo de coorte recente (2012) revelou que para cada dia de uso de carbapenêmicos aumenta em 9% ($p = 0,023$) o risco de se adquirir infecção por bacilos gram-negativos multirresistentes.²²

O surgimento de bactérias resistentes a várias classes de antimicrobianos caracteriza um problema de saúde pública.²³ Através dos dados de nossa análise percebemos o quão grave é o problema com o qual estamos lhe dando, posto que, em nosso estudo, utilizamos parâmetros para infecções causadas por apenas dois patógenos, *K. pneumoniae* e *P. stuartii* e, somente em pacientes internados em UTI, mesmo assim já pudemos perceber uma considerável e assustadora incidência de infecções bacterianas, bem como um perfil crítico nos testes de sensibilidade para os antimicrobianos disponíveis no mercado atualmente. Pela relevância do problema isso nos levou a questionar em quanto se elevaria o número de casos se aumentássemos alguns anos, envolvêssemos a unidade hospitalar como um todo e não nos restringíssemos apenas a esses dois patógenos. A quais perfis chegaríamos?

Conhecendo essa realidade constatamos que a falta de resposta aos tratamentos de resgate torna ainda mais difícil à luta contra as infecções, tanto para os profissionais de saúde da assistência quanto, e, principalmente, para os pacientes, vítimas desses germes, que vêm aumentando significativamente o índice de mortalidade, como demonstrados nos casos de pan-resistência detectadas nos pacientes acometidos nesse hospital. Através de nossas análises revelamos que, dos 11 pacientes acometidos por esses patógenos pan-resistentes, das 16 culturas positivas, 7 por *P. stuartii*, 3 por *K. pneumoniae* e 1 pelos dois microrganismos simultaneamente, apenas 2 pacientes receberam alta, sendo o restante levado a óbito com data próxima a data dos laudos emitidos pelo setor de microbiologia para essas super-bactérias. Isso porque não buscamos os óbitos relacionados às infecções pelos multirresistentes por não ser o alvo de nossa pesquisa.

Nosso estudo vem enfatizar que diante da gravidade dessas bactérias e das poucas opções terapêuticas disponíveis, investir na prevenção parece ser a melhor estratégia para lidar com essas super-cepas emergentes. A atualidade e a relevância desse tema é tão urgente que a Organização

Mundial de Saúde (OMS) lançou, como uma das medidas iniciais, uma campanha no Dia Mundial da Saúde de 2011, com o tema *Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow*. Uma Campanha voltada para medidas de prevenção e estimulação de ações simples já descritas em outros estudos e protocolos que tentam definir orientações factíveis em qualquer serviço de saúde ou UTI.²⁴

Apesar de recentes e atualizados encontramos antigas e tão simples recomendações. Entre as principais estão: lavagem das mãos, precauções de contato (gorro, máscara, capote) ao cuidar de pacientes com agentes multirresistentes, limpeza e desinfecção do ambiente, identificação e isolamento precoce dos pacientes com multirresistentes, culturas de vigilância e uso criterioso e pelo menor tempo possível de antibióticos, descalonando sempre que possível.²⁴

Ao julgarmos pelo surgimento da carbapenemase tipo KPC que teve sua primeira detecção molecular em 1996 na Carolina do Norte (EUA), com primeiro caso no Brasil em 2006 no Recife (PE) e atualmente, através de nossa pesquisa (set/2012 a set/2016) já notificamos nesta unidade hospitalar de Fortaleza 370 patógenos, dentre as duas espécies, resistentes aos carbapenêmicos, podemos comprovar o potencial de disseminação desses mecanismos de resistência e a baixa efetividade no sentido de prevenir ou remediar tais fenômenos.²⁵

(RETIREI O TÓPICO CONCLUSÃO, E A CONCLUSÃO AGORA FAZ PARTE DA DISCUSSÃO)

Ao concluir nosso estudo, apesar do mesmo apresentar um “n” pequeno, percebemos o quanto este número encontrado tem significativa implicação para a comunidade científica e para as definições do rumo da saúde no planeta. Esperamos contribuir para a criação de novas perspectivas no tocante a saúde tanto local quanto a nível mundial.

Se medidas urgentes não forem tomadas, no ritmo em esses microrganismos resistentes tem-se disseminado como já previu a OMS e outros importantes órgãos que lidam com as questões da saúde mundial, está realmente próxima a era das infecções não tratáveis.

REFERÊNCIAS

1. Savjani J, Gajjar A, Savjani K. Mechanisms of Resistance: Useful Tool to Design Antibacterial Agents for Drug - Resistant Bacteria. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. Bentham Science Publishers Ltd 2009; 9 (2): 194–205. <http://dx.doi.org/10.2174/138955709787316038>

2. Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, et al. Activity of Ertapenem (MK-0826) versus Enterobacteriaceae with Potent β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (10): 2831–7. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.45.10.2831-2837.2001>
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia Médica*, 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p. 258-259.
4. O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. Classification, Identification, and Clinical Significance of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella*. *Clin Microbiol Reviews* 2000; 13 (4): 534–46. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.13.4.534-546.2000>
5. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on β -lactamases. *Drug Resistance Updates* 2006; 9 (3): 142-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2006.05.005>.
6. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antim Chem* 2007; 60 (5): 913–20. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm318>
7. Patel N, Harrington S, Dihmess A, et al. Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chem* 2011; 66 (7): 1600–8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr156>
8. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*. *Am Soc Microb* 2007; 20 (3): 440–58. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00001-07>
9. Capone A, Giannella M, Fortini D, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microb Infect* 2013; 19 (1): E23–E30. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12070>
10. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, et al. Carbapenem-Sparing Antibiotic Regimens for Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* in Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2012; 56 (5): 697–700. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis969>
11. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microb Infect* 2014; 20 (9): 862–72. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12697>
12. Kontopoulou K, Protonotariou E, Vasilakos K, et al. Hospital outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 β -lactamase resistant to colistin. *J Hosp Infect* 2010; 76 (1): 70–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2010.03.021>

13. Humphries RM, Ward KW, Lewinski MA, et al. Successful treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and bacteraemia with a combination of high-dose tigecycline and colistin. *J Med Microbiol* 2010; 59 (11): 1383–6. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.023010-0>
14. Maragakis LL. Recognition and prevention of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *Critic Care Med* 2010; 38:S345–S351. <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181e6cbc5>
15. Mammina C, Bonura C, Aleo A, et al. Sequence type 101 (ST101) as the predominant carbapenem-non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* clone in an acute general hospital in Italy. *Intern J Antim Agents* 2012; 39 (6): 543–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.08.004>
16. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chem* 2012; 67 (12): 2982–7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks300>
17. Vonberg R-P, Wolter A, Chaberny IF, et al. Epidemiology of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: Data from an university hospital over a 36-month period. *Intern J Hyg Environm Health* 2008; 211 (3-4): 251–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.08.008>
18. D'Agata EMC. Rapidly Rising Prevalence of Nosocomial Multidrug-Resistant, Gram-Negative Bacilli: A 9-Year Surveillance Study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25 (10): 842–6. <http://dx.doi.org/10.1086/502306>
19. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chem* 2007; 60 (5): 1124–30. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm356>
20. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, et al. National Multicenter Study of Predictors and Outcomes of Bacteremia upon Hospital Admission Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chem* 2010; 54 (12): 5099–104. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00565-10>
21. Prata-Rocha ML, Gontijo-Filho PP, Melo GB. Factors influencing survival in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Brazilian J Infect Dis* 2012; 16 (3): 237–41. <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702012000300004>
22. Alexiou VG, Michalopoulos A, Makris GC, et al. Multi-drug-resistant gram-negative bacterial infection in surgical patients hospitalized in the ICU: a cohort study. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 31 (4): 557–66. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1347-2>

23. Alemayehu D, Quinn J, Cook J, et al. A Paradigm Shift in Drug Development for Treatment of Rare Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (4): 562–7.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis503>

24. Hsueh P-R. World Health Day 2011–Antimicrobial Resistance: No Action Today, No Cure Tomorrow. *J Form Med Assoc* 2011; 110 (4): 213–4. [http://dx.doi.org/10.1016/s0929-6646\(11\)60032-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0929-6646(11)60032-6)

25. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, et al. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. *Antimicrobial Agents Chem* 2008; 53 (1): 333–4. [http://dx.doi.org/10.1128/aac.00736-](http://dx.doi.org/10.1128/aac.00736-08)

08

AHEAD OF PRINT