

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

KAROLINA BRAUN KRAUSE

**INCIDÊNCIA DE *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENAMASE (KPC),
RESISTENTE A CARBAPENÊMICOS E A POLIMIXINA B, NO
HOSPITAL ESTADUAL SÍLVIO ÁVIDOS (HSA)**

VILA VELHA
2025

KAROLINA BRAUN KRAUSE

**INCIDÊNCIA DE *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENAMASE (KPC),
RESISTENTE A CARBAPENÊMICOS E A POLIMIXINA B, NO
HOSPITAL ESTADUAL SÍLVIO ÁVIDOS (HSA)**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para obtenção do grau de Mestre (a) em Ciências Farmacêuticas.

VILA VELHA

2025

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

K91i

Krause, Karolina Braun.

Incidência de *Klebsiella pneumoniae* carbapenamase (kpc), resistente a carbapenêmicos e a polimixina b, no Hospital Estadual Sílvio Ávidos (HSA) / Karolina Braun Krause. 2025.

61f. : il.

Orientador: Carlos Eduardo Tadokoro.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2025.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Bactérias – resistência. 3. Infecção
I. Tadokoro, Carlos Eduardo. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615

KAROLINA BRAUN KRAUSE

**INCIDÊNCIA DE *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENAMASE (KPC),
RESISTENTE A CARBAPENÊMICOS E A POLIMIXINA B, NO
HOSPITAL ESTADUAL SÍLVIO ÁVIDOS (HSA)**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestre (a) em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 28 de março de 2025,

Banca Examinadora:



Dr (a). Elisângela Flávia Pimentel – PPGCF (UVV)



Dr (a). Luciana Polaco Covre – PPGDI (UFES)



Dr (a). Carlos Eduardo Tadokoro – UVV

Orientador (a)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que tornou possível essa conquista.

Um agradecimento especial à minha família, por seu amor e compreensão durante esses anos. Agradeço aos meus pais, que sempre acreditaram em mim, pela paciência e encorajamento contínuo.

Ao meu orientador, Dr Carlos Eduardo Tadokoro, um sincero agradecimento pela confiança depositada em mim, pela paciência e pelos ensinamentos no decorrer da orientação do trabalho.

A equipe do Hospital Estadual Silvio Avidos, pela colaboração e recursos disponibilizados para a realização desse estudo.

Por fim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para minha trajetória acadêmica e profissional, meu sincero e profundo agradecimento.

“Os sonhos são como uma bússola,
indicando os caminhos que seguiremos e
as metas que queremos alcançar. São
eles que nos impulsionam, nos fortalecem
e nos permitem crescer”.

Augusto Cury

RESUMO

Krause, Karolina Braun, M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, março de 2025.
INCIDÊNCIA DE *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENAMASE (KPC), RESISTENTE A CARBAPENÊMICOS E A POLIMIXINA B, NO HOSPITAL ESTADUAL SÍLVIO ÁVIDOS (HSA) Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Tadokoro.

A *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) é considerada uma superbactéria que se tornou altamente resistente a antibióticos da classe dos carbapenêmicos e a polimixina B. Essa resistência dificulta o tratamento de infecções hospitalares graves, pois há poucos antibióticos eficazes contra a KPC. O objetivo do presente estudo foi analisar o perfil clínico e fatores associados ao aumento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase resistente à polimixina. Foi realizado um estudo retrospectivo que incluiu 144 pacientes, internados no Hospital Estadual Silvio Avidos, que desenvolveram infecções causadas pela KPC. Os dados foram coletados entre o período de 1 de janeiro de 2022 a 31 de maio de 2024. 64,58% dos pacientes analisados apresentaram infecção pela KPC sensível à polimixina B, com predominância de pacientes do sexo masculino (70,96%). E 35,41% apresentaram infecção pela KPC resistente à polimixina B, com leve predomínio de mulheres (52,94%). As amostras contaminadas que apresentaram maior positividade para a KPC foram as de urina (42,7%), de sangue (20,9%) e aspirado traqueal (16,3%). A análise de regressão logística revelou que pacientes tabagistas tem 3.794 chances de adquirir infecção pela KPC resistência à polimixina B ($p = 0.032$; OR: 3.794; IC95%) em comparação com outras comorbidades e o sexo feminino tem 3.490 ($p=0.002$; OR: 3.490; IC95%) mais chances em comparação com homens de a infecção pela KPC ser resistente à polimixina B. A análise também revelou uma associação significativa entre a resistência à polimixina B e a melhora do paciente ($p = 0.049$; OR = 0,360; IC95%), indicando que a resistência pode estar associada a uma redução na probabilidade de melhora do paciente e que a idade também tem um impacto negativo no prognóstico do paciente ($p= 0.002$; OR: 0.958; IC95%)

Palavras-chave: Infecção, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase, resistência, polimixina B.

SUMMARY

Krause, Karolina Braun, M.Sc, Vila Velha University – ES, March 2025. **INCIDENCE OF *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENAMASE (KPC), RESISTANT TO CARBAPENEMS AND POLYMYXIN B, AT THE SÍLVIO ÁVIDOS STATE HOSPITAL (HSA)** Advisor: Prof. Dr. Carlos Eduardo Tadokoro.

Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC) is considered a superbug that has become highly resistant to carbapenem-class antibiotics and polymyxin B. This resistance makes it difficult to treat severe hospital-acquired infections because there are few antibiotics that are effective against KPC. The objective of the present study was to analyze the clinical profile and factors associated with the increase in polymyxin resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase infections. A retrospective study was carried out that included 144 patients admitted to the Silvio Avidos State Hospital who developed infections caused by KPC. The data were collected between January 1, 2022, and May 31, 2024. 64.58% of the patients analyzed had polymyxin B-sensitive KPC infection, with a predominance of male patients (70.96%). And 35.41% had infection with polymyxin B-resistant KPC, with a slight predominance of women (52.94%). The contaminated samples that showed the highest positivity for KPC were urine (42.7%), blood (20.9%) and tracheal aspirate (16.3%). Logistic regression analysis revealed that smokers are 3,794 likely to acquire polymyxin B-resistant KPC infection ($p = 0.032$; OR: 3,794; 95%CI%) compared to other comorbidities and females have 3,490 ($p=0.002$; OR: 3,490; 95%CI) more chances than men of KPC infection being resistant to polymyxin B. The analysis also revealed a significant association between polymyxin B resistance and patient improvement ($p = 0.049$; OR = 0.360; 95%CI), indicating that resistance may be associated with a reduction in the patient's likelihood of improvement and that age also has a negative impact on the patient's prognosis ($p= 0.002$; OR: 0.958; 95%CI)

Keywords: Infection, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase, resistance, polymyxin B.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise descritiva das variáveis Idade, Dias de tratamento com polimixina B e meropenem e Internação hospitalar.	31
Tabela 2 - Análise multivariada de fatores de risco para infecção pela KPC resistente à polimixina B.	32
Tabela 3 - Tabela de contingência comparando os resultados das amostras, sensibilidade e resistência a polimixina B, conforme o setor de internação dos pacientes.	37
Tabela 4 - Relação de altas e óbitos de acordo com o gênero	38
Tabela 5 - Relação de altas e óbitos de acordo com a infecção pela KPC resistente ou sensível à polimixina B.	38
Tabela 6 - Análise multivariada dos fatores que podem influenciar a melhora do paciente infectado pela KPC.	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Relação de pacientes infectados pela KPC resistentes e sensíveis à polimixina B de acordo com o sexo.....	29
Figura 2. Distribuição do número de pacientes infectados pela KPC resistente à polimixina B por ano.....	30
Figura 3. Relação do tabagismo com infecções pela KPC resistente à polimixina B.	33
Figura 4. Relação sexo com infecções pela KPC resistente à polimixina B.	34
Figura 5. Relação de pacientes com doenças cardiovasculares com infecções pela KPC resistente à polimixina B	34
Figura 6. Relação de pacientes diabéticos com infecções pela KPC resistente à polimixina B.	35
Figura 7. Relação da quantidade de amostras infectadas pela KPC coletadas em pacientes internados no Hospital Estadual Silvio Avidos	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATB – Antibiótico

BGN – Bactérias gram-negativas

CCIH – Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças

CIM – Concentração inibitória mínima

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

CRE – Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase

EPI - Equipamentos de Proteção Individual

ESBL - β -lactamases de Espectro Estendido

FTP - Fatores de Transferência de Plasmídeos

HICPAC - Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee

IH – Internação hospitalar

IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

ITU – infecção do trato urinário

KPC - *Klebsiella pneumoniae* Produtora de Carbapenemase

LAra4N - 4-amino-4-desoxi-L-arabinose

LPS – Lipopolissacarídeo

OMS - Organização Mundial de Saúde

PBPs - Proteínas de ligação da penicilina

PCR - Cadeia da Polimerase

SENTRY - Antimicrobial Surveillance Program

UTIs - Unidades de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1	FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE.....	15
2.2	<i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>	15
2.2	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS.....	16
2.3	<i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> CARBAPENEMASE (KPC) RESISTENTE A CLASSE DOS CARBAPENÊMICOS.....	19
2.4	<i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> CARBAPENEMASE (KPC) RESISTENTE À POLIMIXINA B	21
2.5	CONTROLE DE INFECÇÕES POR KPC.....	22
3	JUSTIFICATIVA	25
4	OBJETIVOS	26
4.1	OBJETIVO GERAL.....	26
4.2	OBJETIVO ESPECÍFICOS	26
5	METODOLOGIA.....	27
5.1	LOCAL DO ESTUDO E COLETA DOS DADOS.....	27
5.2	PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA	28
5.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	28
6	RESULTADOS	29
7	DISCUSSÃO	41
8	CONCLUSÃO.....	47
9	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICE A - FOLDER: PREVENÇÃO DE IRAS	56
	APÊNDICE B – PARECER DO CEP	58

1 INTRODUÇÃO

Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) é a infecção adquirida após o paciente ser submetido a um procedimento de assistência à saúde ou a uma internação, que possa ser relacionada a estes eventos (ANVISA, 2021). As IRAS representam um grave problema de saúde pública pois geram impactos sociais e financeiros (Santo *et al.*, 2020). Nos serviços de saúde brasileiros, registra-se alta incidência de IRAS, com consequente aumento do uso de diferentes antimicrobianos de forma inadequada e indiscriminada, acarretando a seleção de bactérias resistentes. A resistência microbiana aumenta o período de internação, a morbidade e a mortalidade, sendo por isso, considerada uma grande ameaça à saúde pública mundial (Santo *et al.*, 2020).

Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC) é considerada a espécie bacteriana de maior importância clínica devido ao seu alto potencial patogênico (Afonso; Miler-da-Silva; Garrido, 2022). Ela está na lista da Organização Mundial de Saúde (OMS) como patógenos prioritários resistentes a antimicrobianos para os quais novos antibióticos são urgentemente necessários (Soares; Garcia, 2018).

Enterobactéria, gram-negativa, *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria intestinal comum e responsável por causar infecções nosocomiais potencialmente mortais. Devido à resistência, em alguns países os antibióticos carbapenêmicos, tratamento usado como último recurso, não são mais eficazes em mais da metade dos pacientes com infecções por *K. pneumoniae* (Stamm; Coutinho, 1992; Opas, 2022). Por isso a KPC apresenta uma grande preocupação no cenário mundial, levando a óbito cerca de 5,8 milhões de pessoas por complicações em consequência a infecções nosocomiais (Arruda, 2004; Sousa; Ramalho; Camargo, 2020). Com o aparecimento do mecanismo de resistência produzidos pelas Gram-negativas, bem como a falta de novos fármacos efetivos no combate destas bactérias multirresistentes, as polimixinas foram reintroduzidas na prática clínica, sendo consideradas como opção de tratamento de “última linha” para infecções por KPC (Rojas *et al.*, 2017; Yang, 2019; Yousfi, 2019; Moraes, 2020).

O risco de infecção e colonização pela KPC é muito grande quando não são respeitadas as normas básicas de desinfecção, higienização correta das mãos pela equipe de saúde após manipular um paciente e por não colocar em pratica as precauções de contato nos pacientes infectados ou colonizados por bactérias

multirresistentes. O contágio ocorre no ambiente hospitalar pelo contato com secreções de pacientes infectados, uso de objetos compartilhados entre os pacientes, equipe de saúde que não utilizam equipamentos de proteção individual adequadamente e que não prestam cuidados exclusivos aos pacientes infectados (Siva, 2019).

A resistência bacteriana a antibióticos de amplo espectro emergiu como principal problema de saúde na última década e tem apresentado crescimento constante (Santos, 2004). A medida que as bactérias resistentes se tornam mais prevalentes, há uma crescente preocupação de que os antibióticos existentes se tornem ineficazes contra esses patógenos (Santos, 2004). A busca por novos antimicrobianos é inevitável e até mesmo fármacos mais antigos, como a polimixina B, que havia deixado de ser prescrita devido ao seu alto potencial nefrotóxico, vem sendo utilizada como única fonte de tratamento contra bacilos Gram-negativos multirresistentes, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae*, tendo seu uso feito com sucesso em diversas regiões do mundo (Costa, 2017).

Visando à necessidade de obter dados relevantes que demonstrem a realidade encontrada no hospital em questão, este trabalho tem como finalidade contribuir para a verificação do perfil epidemiológico da população afetada, o perfil de resistência dessa bactéria aos principais antibióticos usados na prática clínica, a identificação das causas do aumento de infecções pela KPC, a fim de criar medidas de controle da infecção, proporcionar um melhor direcionamento da terapia empírica, diminuir as recidivas de infecções e, conseqüentemente, reduzir o tempo de internação hospitalar, aumentando o índice de cura e um custo reduzindo os custos com o tratamento dos pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE

As *Enterobacteriaceae* são um grupo diverso de bacilos Gram-negativos. Elas são anaeróbicas facultativas, o que significa que podem crescer tanto na presença quanto na ausência de oxigênio. São bactérias fermentadoras, ou seja, obtêm energia através da fermentação de açúcares. Elas têm a capacidade de reduzir o nitrato e o nitrito, não possuem a enzima citocromo oxidase, o que as distingue de outras bactérias. Essas bactérias também são conhecidas por seu rápido crescimento em uma variedade de meios de cultura, seletivos ou não. Em relação à sua motilidade, as enterobacteriaceae podem ser móveis (possuem flagelos peritríquios) ou imóveis (Silva, 2016).

Essas bactérias colonizam naturalmente o trato intestinal de humanos e podem causar infecções oportunistas se o hospedeiro apresentar uma redução temporária de suas defesas imunológicas. São consideradas principais agentes de infecções comunitárias do sistema urinário e os mais importantes agentes causadores das infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), como pneumonias, infecções do trato urinário, infecções da corrente sanguínea e infecções de sítio cirúrgico. As principais espécies de enterobactérias envolvidas em infecções hospitalares são: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, e *Serratia spp.* (Silva, 2016).

2.2 KLEBSIELLA PNEUMONIAE

A *Klebsiella pneumoniae* foi isolada pela primeira vez no final do século XIX, de pulmões de pacientes que morreram de pneumonia e era inicialmente conhecida como bactéria de Friedlander (Silva, 2016). Pertencente à família *Enterobacteriaceae*, é uma bactéria Gram-negativa, encapsulada e imóvel que reside no meio ambiente, inclusive no solo e nas águas superficiais e em dispositivos médicos. Esta bactéria coloniza de forma assintomática a pele, a boca, o trato respiratório e gastrointestinal e a partir desses locais, cepas de *Klebsiella pneumoniae* podem entrar em outros tecidos e causar infecções graves em humanos. É uma bactéria oportunista resiliente pela capacidade de invadir e sobreviver no organismo humano, além suprimir ativamente muitos componentes do sistema imunológico e crescer em muitos órgãos

e tecidos do hospedeiro (Paczosa, 2016).

Ao gênero *Klebsiella* pertencem patógenos oportunistas que causam infecções em humanos nos mais diversos sítios: trato respiratório, urinário, tecidos moles, sistema nervoso central e corrente sanguínea. No ambiente hospitalar, diversos fatores facilitam a colonização e/ou infecção por este agente como o tempo prolongado de hospitalização, em especial nas Unidades de Terapia Intensivas (UTIs) (Cavassin, 2003). Idosos, incluindo diabéticos e imunossuprimidos, pessoas submetidas a internações prolongadas e expostas a dispositivos médicos invasivos (ventilação mecânica, traqueostomia, cateteres venosos centrais e periféricos, sondagem etc.), pacientes crônicos e com internações recorrentes são classificados como grupos de risco para o desenvolvimento de infecções hospitalares resistentes a antibióticos. Esses indivíduos são expostos repetidamente ao ambiente hospitalar, especificamente às UTIs, onde a combinação do sistema imunológico comprometido, antibioticoterapia empírica e dispositivos médicos criam o refúgio ideal para infecções resistentes a antibioticoterapia (Amin *et al.*, 2020). Entre as bactérias Gram-negativas, a *Klebsiella pneumoniae* conta com vários fatores de virulência, sendo uma das mais notáveis sua habilidade de adquirir rapidamente resistência a múltiplos antimicrobianos. Esse patógeno oportunista causa cerca de 8% de infecções hospitalares, incluindo pneumonia, abscessos hepáticos piogênicos, diarreia, infecções do trato urinário e infecções dos tecidos moles, abscesso intra-abdominal e cerebral (Amin *et al.*, 2020).

2.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

Antibióticos são caracterizados de acordo com seu mecanismo de ação, dentre os quais podemos citar: (1) a interferência na síntese de parede celular, (2) a inibição da síntese de proteína, (3) a interferência na síntese de ácido nucleico, (4) a inibição de vias metabólicas e (5) a alteração da membrana plasmática (Tenover, 2006; Silva, 2016). O espectro de atividade de um agente antimicrobiano refere-se à variedade de micro-organismos contra os quais ele é eficaz. Quando um agente é capaz de combater uma ampla gama de micro-organismos, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, ele é classificado como de amplo espectro. Por outro lado, se sua eficácia se limita a um número reduzido de micro-organismos ou a um único grupo taxonômico, ele é considerado de estreito espectro (Black, 2002; Silva, 2016).

Com relação as classes de antimicrobianos que possuem eficácia sobre as bactérias Gram-negativas estão: beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, cloranfenicol, quinolonas e polipeptídeos (polimixinas). Esses antimicrobianos possuem diferentes mecanismos de ação, como inibição da síntese de parede celular, inibidores de sínteses de proteínas e atuação na membrana plasmática (Santos, 2004; Silva, 2016). A parede celular bacteriana é composta de peptidoglicano, responsável por manter a forma, pressão osmótica e o tamanho do microrganismo. O fármaco se liga a receptores celulares denominados PBPs (proteínas de ligação da penicilina), bloqueando a síntese do peptidoglicano. Ao inibir a síntese desse composto, a parede celular fica enfraquecida e a célula sofre lise (Brooks *et al.*, 2014; Yuki Murai *et al.*, 2022).

O uso desses antimicrobianos está associado ao desenvolvimento de resistência bacteriana, especialmente na classe dos beta-lactâmicos, que são inativados pelas enzimas beta-lactamases. O aumento do uso da penicilina, primeiro antibiótico descoberto, resultou em uma maior prevalência de bactérias resistentes a ela (Davies; Davies, 2010; Costa, 2017).

As cefalosporinas de terceira geração foram introduzidas para uso clínico no Brasil no início dos anos 80. No entanto, a resistência a esses antimicrobianos começou a ser documentada nos anos seguintes. Em 1994, estudos realizados em hospitais brasileiros já indicavam níveis preocupantes de resistência entre as enterobactérias. Foi observado mais de 50% de resistência à cefepime (cefalosporina de quarta geração) entre os isolados de *Enterobacteriaceae* Ceftazidima resistentes (Costa, 2017). Em 1997 foi confirmado a produção de ESBL (beta-lactamases de espectro estendido) em enterobactérias de 72 isolados clínicos da espécie *Klebsiella pneumoniae*, em hospitais públicos e privados nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo. Mas todos os isolados mantiveram sensibilidade ao imipenem, um antibiótico da classes dos carbapenêmicos, que ainda era eficaz contra essas cepas (Gales, *et al.*, 1997; Costa, 2017).

A resistência bacteriana ocorre quando uma bactéria é capaz de crescer em concentrações de drogas antimicrobianas que normalmente seriam eficazes contra ela. As bactérias podem desenvolver diferentes mecanismos, genéticos ou fisiológicos, para sobreviver na presença desses antimicrobianos, desde bloquear a entrada da droga em seu interior até destruir parcial ou totalmente o medicamento.

Esses mecanismos podem ser ajustados geneticamente e permitem que as bactérias resistam aos efeitos dos antimicrobianos em seu ambiente natural (Aminov, 2009; Soares; Garcia, 2018).

Um dos mecanismos de resistência mais importantes e comuns é a inativação enzimática. As bactérias produzem enzimas que tem a capacidade de quebrar ou modificar grupos químicos, como ésteres e amidas, presentes na estrutura dos antibióticos, levando à inativação do fármaco antes que ele atinja o seu alvo. Um dos maiores exemplos desse mecanismo de resistência é o caso das beta-lactamases que catalisam a hidrólise de anel beta-lactâmico, levando a inativação do antimicrobiano e a sobrevivência bacteriana (ANVISA, 2017; Yuki Murai *et al.*, 2022). Outra forma de resistência adquirida pelas bactérias Gram-negativas é a alteração da permeabilidade da membrana. Para que os antibióticos atinjam o meio intracelular das bactérias, eles devem atravessar a membrana celular bacteriana por difusão através das proteínas de membrana chamadas de porinas. Contudo, alterações ou perda das porinas podem resultar em menor permeabilidade ou até mesmo na impossibilidade da passagem de moléculas antimicrobianas pela membrana. Isso ocorre com a *Klebsiella pneumoniae*, o que resulta na diminuição da sensibilidade à cefalosporinas (Cunha, 2014; Yuki Murai *et al.*, 2022).

Outro importante mecanismo de resistência é a alteração do sítio alvo do antimicrobiano. Isto ocorre quando uma bactéria sofre mutações de DNA e passa a codificar porções de proteínas onde ocorre a ligação dos antibióticos, reduzindo ou eliminando a possibilidade de ligação. Por fim, temos o mecanismo de resistência das bombas de efluxo, que bombeiam ativamente os antimicrobianos do meio intracelular da bactéria para o meio extracelular, reduzindo a eficácia dos antibióticos contra as bactérias (ANVISA, 2017; Yuki Murai *et al.*, 2022).

Foram observados dois tipos de resistência a antibióticos em *Klebsiella pneumoniae*: Um mecanismo envolve a expressão de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), que tornam as bactérias resistentes a cefalosporinas e monobactâmicos, e o outro mecanismo de resistência, ainda mais preocupante, é a expressão de carbapenemase pela *Klebsiella pneumoniae*, que torna a bactéria resistente a quase todos os beta-lactâmicos disponíveis, incluindo os carbapenêmicos. Bactérias que desenvolvem qualquer um dos dois mecanismos de resistência apresentam alta morbidade e mortalidade em comparação com as infecções por bactérias não resistentes, devido à falta de tratamentos eficazes disponíveis (Paczosa, 2016).

A resistência das *Enterobacteriaceae* é multifatorial e depende da regulação diferencial de muitos fatores de resistência (Ramos *et al.*, 2014; Amin *et al.*, 2020). A presença de um envelope celular complexo é uma das maneiras pelas quais as bactérias Gram-negativas afetam o fluxo de drogas. Esses fatores, juntamente com a produção de enzimas carbapenemase por plasmídeos e o uso excessivo de antibióticos de amplo espectro, intensifica a pressão seletiva na colônia, promovendo o surgimento de gerações cada vez mais resistentes. Esses patógenos transferem horizontalmente os genes entre espécies, o que aumenta ainda mais a disseminação da resistência, sendo esta, uma estratégia para fugir da atividade bactericida dos antibióticos mais administrados. O uso inadequado e excessivo desses antibióticos e a não adesão aos protocolos de controle de infecção têm contribuído para o aumento da resistência bacteriana (Amin *et al.*, 2020).

Os plasmídeos de resistência são divididos em dois principais grupos: grupo dos fatores de transferência de plasmídeos (FTP), responsável por produzir os genes de replicação do material genético e conjugação dos plasmídeos; e o grupo de resistência (R) que é capaz de se recombinar com o DNA bacteriano, promovendo rearranjos no material genético e estimulando resistência aos antimicrobianos, através da formação de novos genes. Com a recombinação do material genético ocorre o processo de transferência de plasmídeos, que é realizado por meio do mecanismo de conjugação. Assim, as cepas de *Klebsiella pneumoniae* transferem a capacidade de produzir o conjunto de enzimas essenciais para sua sobrevivência quando expostos a antimicrobianos (Afonso; Miler-da-Silva; Garrido, 2022).

2.3 KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE (KPC) RESISTENTE A CLASSE DOS CARBAPENÊMICOS

Os antibióticos carbapenêmicos são subdivididos em gerações, conforme sua descoberta. 1ª geração: Carbapenêmicos; 2ª geração: Imipenem e 3ª geração: Meropenem e Ertapenem. Pertencem a família dos beta-lactâmicos, com um espectro bactericida muito amplo (ANVISA, 2021). Atuam na inibição da biossíntese, através do bloqueio das ligações Inter peptídicas das moléculas de peptideoglicano na parede celular bacteriana, desencadeando a morte da bactéria. A configuração trans na ligação dos carbonos C-5-C-6 confere a esses antibióticos uma potência aumentada e a capacidade de inibir a síntese da parede celular, evitando a reticulação de

peptideoglicano e trans peptidases (Papp-Wallace *et al.*, 2011; Afonso; Miler-da-Silva; Garrido, 2022).

Os carbapenêmicos eram considerados a melhor opção para tratar infecções causadas por enterobactérias multirresistentes, especialmente as cepas com capacidade de produzir as ESBL. No entanto, como o uso crescente desses antibióticos, surgiram novos mecanismos de resistência, como a produção de carbapenemases, que comprometem a eficácia dos carbapenêmicos e reduzem significativamente as opções terapêuticas (Afonso; Miler-da-Silva; Garrido, 2022).

Na década de 80 surgiram isolados bacterianos com resistência estendida aos antibióticos beta-lactâmicos devido à expressão de enzimas chamadas ESBL. Essas enzimas plasmidiais são capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas de terceira e quarta geração e monobactâmicos. Além disso, os isolados de enterobactérias produtoras de ESBL frequentemente apresentam resistência a outras classes de antimicrobianos, como fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, inibidores da síntese de folatos, tetraciclinas e cloranfenicol. (Silva, 2016).

A resistência bacteriana aos carbapenêmicos pode ser intrínseca, ocorrendo naturalmente sem exposição prévia aos antimicrobianos, ou adquirida. A resistência adquirida pode ocorrer por meio de mutações espontâneas no material genético bacteriano ou pela aquisição de genes de resistência de outras bactérias (Tenover, 2006; Silva, 2016).

A maioria das infecções ocorre em pacientes hospitalizados em instituições de longa permanência, com distúrbios médicos complexos. Infecções por bactérias positivas para KPC, em grande parte, ocorre pelo menos 48 horas após a admissão, com isolados identificados em amostras de urina, respiratórias, sanguíneas e de feridas (Munoz-Price, 2013).

Segundo o Governo do Distrito Federal (2016), 77,4% das infecções da corrente sanguínea registradas em hospitais por essa bactéria no ano de 2015 foram causadas por uma versão resistente a antibióticos poderosos, como os carbapenêmicos.

Em um estudo de caso-controle em um hospital da cidade de Nova York, os pacientes infectados com a KPC resistente a carbapenêmicos apresentaram 48% de mortalidade intra-hospitalar e 38% de mortalidade específica da infecção. Essas taxas foram significativamente maiores do que aquelas para pacientes infectados com a KPC sensíveis a carbapenêmicos (20% e 12%, respectivamente; $p < 0,001$) (Patel *et al.*, 2008; Munoz-Price, 2013)

A orientação para a detecção e controle de isolados positivos para a KPC foi inicialmente desenvolvida por departamentos de saúde pública nos estados onde os isolados proliferaram pela primeira vez. As recomendações nacionais do CDC foram seguidas em 2009, e um kit de ferramentas expandido foi lançado em 2012, que enfatiza a necessidade de esforços coordenados de controle regional quando várias instituições de saúde estão envolvidas (Won *et al.*, 2011; Munoz-Price, 2013).

2.4 KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE (KPC) RESISTENTE À POLIMIXINA B

As polimixinas são lipopeptídeos cíclicos isolados do *Bacillus polymyxa*, que possuem uma excelente atividade antimicrobiana contra uma variedade de bactérias Gram-negativas. Exercem efeito bactericida devido a interação com moléculas de LPS (lipopolissacarídeo) da membrana externa da bactéria Gram-negativa levando a sua ruptura. A carga positiva da polimixina liga-se a carga negativa da membrana externa deslocando os cátions divalentes dos grupos fosfatos de lipídios (Albuquerque Junio, 2023).

Descobertas na década de 40, as polimixinas foram introduzidas na prática clínica nos anos 50. Mas devido aos seus potenciais efeitos tóxicos, principalmente nefrotóxicos, seu uso foi interrompido na década de 70 (Roberts *et. Al.*, 2015; Costa, 2017). Com o surgimento de bactérias multirresistentes e a falta de novos antimicrobianos, as polimixinas ressurgiram como uma classe essencial de antimicrobianos nas últimas duas décadas. A Polimixina B e a Colistina são as formas comercialmente disponíveis e têm atividade contra bacilos Gram-negativos multirresistentes. As polimixinas se tornaram menos tóxicas devido ao aprimoramento das práticas clínicas, tornando-as mais seguras para uso terapêutico (Costa, 2017). De acordo com Mendes e Burdmann (2009) estudos indicam que ajustes na dosagem e na administração desses antibióticos ajudaram a minimizar efeitos adversos, especialmente a nefrotoxicidade, que era uma preocupação significativa.

Estudos clínicos recentes relatam que mais de 60% dos pacientes tratados com polimixina B intravenosas apresentam nefrotoxicidade, sendo esse o principal fator limitante para a dose ideal de uso clínico, exigindo monitoramento rigoroso da função renal durante o tratamento. Além disso, doses abaixo da dose ótima podem levar ao desenvolvimento de resistência à polimixina B (Mendes e Burdamann, 2009; Roberts *et. al.*, 2015; Costa, 2017).

Hoje a polimixina B já é utilizada como tratamento de primeira linha em serviços de saúde com orçamentos mais escassos, ressaltando a falta de opções terapêuticas contra bactérias multirresistentes (Fasseeh *et al.*, 2023; Albuquerque Junio, 2023).

Algumas cepas de *Klebsiella pneumoniae* vem apresentando resistência à polimixina B. Essa resistência pode estar associada ao uso da polimixina B sem o ajuste de dose adequada, pois o medicamento tem sido administrado abaixo da dose necessária, ocasionando o desenvolvimento de resistência à droga. É necessário que seja realizado o manejo adequado mediante a administração endovenosa, uma vez que ao administrar elevadas doses pode acarretar efeitos nefrotóxicos (Afonso; Miler-da-Silva; Garrido, 2022).

A resistência à polimixina B em bactérias Gram-negativas é mediada pelos sistemas regulatórios PhoP/Q e PmrA/B. Esses sistemas regulam mecanismos que causam modificações químicas na estrutura do lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, reduzindo a carga negativa da membrana externa. Resultando na diminuição da afinidade das polimixinas pela superfície das células bacterianas (Costa, 2017). A bactéria adquire resistência por meio da inativação da proteína reguladora MgrB. Esta é uma pequena proteína transmembrana produzida após a ativação do sistema de sinalização PhoPQ que atua como regulador negativo. Sem um MgrB funcional o sistema de dois componentes PhoPQ torna-se ativo, levando a um aumento nas modificações do lipídio A e consequentemente a resistência à polimixina B. Essa alteração ocorre por uma adição de 4-amino-4-desoxi-L-arabinose (LAra4N) na porção do lipídio A do LPS que é negativamente regulada pela proteína MgrB. A biossíntese de LAra4N é mediada por PhoP/Q e PmrA/B. O PhoQ é uma quinase transmembrana e o PhoP é uma proteína reguladora que tem a capacidade de ser fosforilada e, na presença de pH baixo e baixos níveis de Mg^{2+} ou Ca^{2+} , ela pode fosforilar o PhoQ. Esta modificação limita a interação da polimixina e reduz a absorção do fármaco pela bactéria, porque altera a composição da membrana externa da *Klebsiella pneumoniae* diminuindo a afinidade dessa membrana com a polimixina (Albuquerque Junio, 2023).

2.5 CONTROLE DE INFECÇÕES POR KPC

A Comissão de Controle da Infecção Hospitalar (CCIH) do hospital deve estabelecer diretrizes para nortear ações no que refere à prevenção, controle de infecção

hospitalar. É essencial que as instituições valorizem o controle e que conscientizem seus profissionais sobre a importância de controlar a infecção hospitalar e da responsabilidade de riscos que a utilização dos recursos, manuseio de equipamentos e a convivência com os pacientes oferecem (Siva, 2019).

Conforme a ANVISA, (2021) o fortalecimento de programas de prevenção e controle de IRAS são essenciais em todos os níveis de gestão e serviços de saúde. Os profissionais devem estar conscientizados da importância da prevenção e controle das IRAS e preparados desde a sua formação. Devem estar cientes quanto ao uso das técnicas, principalmente, a lavagem correta das mãos e o uso adequado e correto de equipamentos de proteção individual (EPI).

Todos os pacientes infectados ou colonizados pela KPC devem ser mantidos em isolamento, sendo necessário que sejam mantidos em quartos privativos com funcionários exclusivos para a realização dos cuidados, diminuindo as chances de contaminação cruzada, através dos profissionais de saúde ou de materiais e equipamentos de uso contínuo, como termômetros, esfigmomanômetros e estetoscópios, impactando de forma direta na disseminação do agente infeccioso (Cdc, 2009; Afonso; Miler-da-Silva; Garrido, 2022).

A transmissão se dá por contato direto, como tocar, ou contato indireto, com excreção ou secreção do paciente infectado e colonizado pela bactéria, por uso de objeto comum. Os profissionais que atendem os pacientes contaminados deveram executar medidas de contenção de barreiras, usando luvas e avental e antes de deixarem o quarto do paciente isolado os itens de proteção deverão ser descartados. E, se possível, esses profissionais não devem fornecer atendimento a outros pacientes que não estão infectados (Siva, 2019).

O CDC (2009) e o HICPAC (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee) desenvolveram orientações para prevenção e controle de infecções por enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase (CRE) em ambientes de assistência à saúde. UTIs devem estabelecer protocolos para detecção de não suscetibilidade e produção de carbapenemase em enterobacteriaceae. Testes de vigilância ativa são recomendados para identificar resistência a carbapenêmicos ou produção de carbapenemase em *Klebsiella* spp. Quando um caso de CRE é identificado, testes de vigilância devem ser realizados em pacientes com vínculos epidemiológicos com o caso.

O objetivo da vigilância ativa é identificar portadores não detectados de *Klebsiella* spp. A identificação de outros casos entre pacientes com vínculos epidemiológicos com pessoas com infecção confirmada sugere transmissão de paciente para paciente; nesses casos, as medidas de prevenção de infecção devem ser vigorosamente reforçadas (incluindo reforço da higiene das mãos e precauções de contato) e as culturas de vigilância repetidas periodicamente (por exemplo, semanalmente) até que nenhum novo caso seja identificado. Situações em que pesquisas periódicas de prevalência pontual falham repetidamente em identificar outros pacientes colonizados sugerem que as medidas de controle de infecção nas instalações são eficazes no controle da transmissão. Nesses casos, deve-se considerar a suspensão de culturas de vigilância ativa em resposta a casos clínicos e sua substituição por pesquisas periódicas de prevalência pontual em unidades com pacientes de alto risco para garantir que *Klebsiella* spp. não ressurgem (Cdc, 2009).

O CDC (2009), esclarece que os hospitais em regiões onde CRE são endêmicas devem monitorar os casos clínicos de CRE e implementar as estratégias de controle de infecção intensificadas descritas nas diretrizes HICPAC de 2006. Os desafios para os hospitais de alocar recursos adicionais para prevenir e controlar CRE são compensados pelo fato de que uma estratégia agressiva de controle de infecção, oferece uma oportunidade de limitar o impacto desses patógenos problemáticos.

3 JUSTIFICATIVA

Diante do crescente impacto das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), especialmente aquelas causadas pela *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), este estudo se torna essencial para compreender a realidade hospitalar e propor estratégias eficazes de controle e prevenção.

A resistência bacteriana tem se intensificado devido ao uso inadequado de antimicrobianos, aumentando morbidade, mortalidade e custos hospitalares. A KPC, classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos patógenos prioritários devido à sua resistência extrema, representa um grande desafio, pois compromete a eficácia dos antibióticos carbapenêmicos, considerados tratamento de última linha.

Diante desse cenário preocupante, este estudo se justifica pela necessidade de avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes afetados, entender o grau de resistência da bactéria aos principais antimicrobianos utilizados e identificar fatores que contribuem para a disseminação da infecção.

Ao gerar dados concretos sobre a resistência bacteriana e as condições que favorecem sua propagação, este estudo poderá auxiliar na formulação de protocolos mais eficazes de prevenção e tratamento, contribuindo para o enfrentamento desse problema global de saúde pública.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil clínico e fatores associados ao aumento de infecções causadas pela *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase resistente à polimixina. Conduzir uma análise para verificar a conformidade das práticas de prevenção e controle de infecções, o uso de antibióticos e os procedimentos hospitalares, com o objetivo de avaliar sua contribuição na transmissão e disseminação das infecções por *Klebsiella pneumoniae* resistente à carbapenêmicos e à polimixina B.

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Revisão dos prontuários de pacientes positivos para KPC a fim de verificar se foi descrito alguma medida de controle de infecções para esses pacientes.
- Descrever a prevalência da infecção pela KPC em pacientes do Hospital Silvio Ávidos.
- Analisar o perfil dos pacientes que apresentaram resistência aos carbapenêmicos e à polimixina B, considerando variáveis como sexo, idade, comorbidade e setor de internação, e comparar os resultados entre os grupos.
- Avaliar taxa de mortalidade dos pacientes infectados pela KPC.
- Realizar uma revisão das prescrições médicas de pacientes infectados pela KPC e analisar o consumo de antibióticos, como meropenem e polimixina B, nos casos positivos.
- Desenvolvimento de um folder informativo destacando medidas básicas para a prevenção e controle da disseminação de infecções (IRAS).

5 METODOLOGIA

5.1 LOCAL DO ESTUDO E COLETA DOS DADOS

A pesquisa foi realizada no Hospital Estadual Silvio Avidos, que possui 117 leitos, incluindo 3 UTIs, realiza atendimentos de alta complexidade: traumas, urgência, emergência e neurologia. Este estudo retrospectivo incluiu 144 pacientes, de ambos os sexos, com idade a partir de 15 anos, internados nas enfermarias, UTIs e pronto-socorro (PS) do Hospital Estadual Silvio Avidos. Os 144 pacientes desenvolveram IRAS causadas pela bactéria *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC). Desses pacientes foram coletadas diversas amostras de focos clínicos para identificar o agente causador da infecção, como amostras de urina, sangue, aspirado traqueal, secreções de feridas, swabs, fragmentos de tecido e ponta de cateter, totalizando 220 amostras que mostraram a presença de KPC.

A identificação das amostras é realizada pelo laboratório de análises clínicas e patologia que presta serviço terceirizado ao hospital de estudo, capaz de realizar a identificação da bactéria e os testes de sensibilidade simultaneamente. Os dados e resultados das coletas são disponibilizados no sistema MV2000 junto aos prontuários médicos. A identificação de enterobactéria possivelmente produtora de carbapenemase é realizado pelo teste de Hodge modificado. São utilizados os métodos qualitativos utilizando o teste do disco difuso, em que os resultados são relatados como: sensível (S), intermediário (I) e resistente (R). E para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) são utilizados métodos semiquantitativos. Para a interpretação dos testes de sensibilidade foram utilizados os critérios preconizados na Nota Técnica da ANVISA Nº. 01/2013

Para cada paciente, características gerais e específicas relativas à infecção e seu manejo foram coletadas dos prontuários médicos eletrônicos fornecidos pelo sistema MV2000 entre o período de 1 de janeiro de 2022 a 31 de maio de 2024. Estas incluíam idade, sexo, foco da infecção, resultado (antibiograma) de sensibilidade e resistência da KPC, tempo de internação hospitalar (IH), comorbidades, antibioticoterapia realizada durante o período de internação. Os pacientes infectados pela KPC foram analisados em dois grupos: sensível a Polimixina B e resistente a polimixina B.

5.2 PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Vila Velha - ES (UVV) sob parecer nº 7.025.344 em 23/08/2024.

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Foram realizadas análises estatísticas descritivas para as variáveis categóricas a fim de identificar a possível relação entre a infecção pela *K. pneumoniae* resistente à polimixina B como idade do paciente, o tempo de internação hospitalar (IH) e quantidade de antibióticos utilizados até a coleta da cultura positiva para KPC e utilizou-se o teste qui-quadrado quando apropriado. Foi realizada a regressão logística binária e multivariada com a finalidade de avaliar a associação entre a infecção pela *K. pneumoniae* resistente à polimixina B com as demais variáveis independentes. O nível de significância adotado para comparação das variáveis nos testes foi o p-valor <0.05 . Calculamos as razões de chances (Odds Ratios - OR) e estimados os intervalos de confiança de 95% (ICs95%). Os registros foram digitados e processados no programa Jasp.

6 RESULTADOS

Cento e quarenta e quatro pacientes com amostras de culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) foram avaliados durante o período de estudo. Pelo resultado do antibiograma disponibilizado nos prontuários médicos, observamos que 100% dos pacientes apresentaram infecção pela KPC resistente a meropenem (antibiótico da classe dos carbapenêmicos). Desses pacientes, 93 (64.58%) apresentaram infecção pela KPC sensível à polimixina B, sendo a maioria dos pacientes do sexo masculino, 66 pacientes (70.96%), enquanto uma menor proporção de pacientes sensíveis é do sexo feminino, com 27 pacientes (29.03%). Por outro lado, 51 (35.41%) pacientes apresentaram infecção pela KPC resistente à polimixina B, ficando a distribuição mais equilibrada entre os sexos, com leve predomínio de mulheres, com 27 (52.94%) em comparação aos homens, com 24 pacientes (47.05%). Essa diferença foi estatisticamente significativa, indicando uma distribuição distinta entre sensibilidade e resistência à polimixina B conforme o gênero ($p < 0,05$, qui-quadrado) (Figura 1).

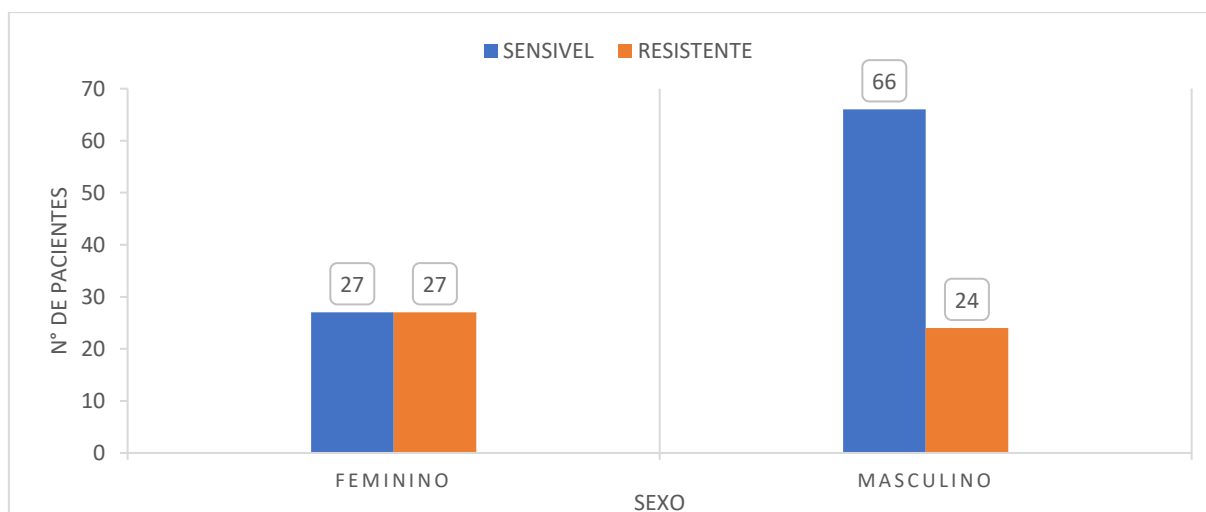
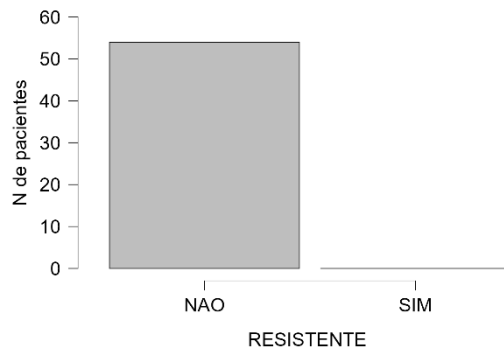


Figura 1. Relação de pacientes infectados pela KPC resistentes e sensíveis à polimixina B de acordo com o sexo. Dados extraídos de prontuários de pacientes do Hospital Estadual Silvio Avidos, entre o período de 1 de janeiro de 2022 a 31 de maio de 2024, $p < 0,05$.

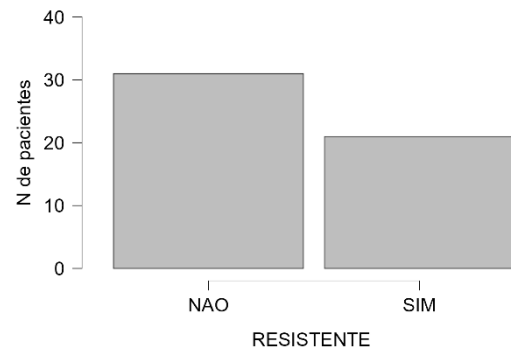
Ao analisarmos a distribuição da infecção pela KPC por ano (figura 2), observamos que no ano de 2022 tivemos 54 (37.5%) pacientes infectados pela KPC, mas todas as amostras foram sensíveis à polimixina B (figura 2A). No ano de 2023 observamos 52 (36.11%) pacientes infectados, onde 31 (59.61%) pacientes apresentaram infecção por KPC sensível à polimixina B e 21 (40.38%) pacientes apresentaram infecção pela

KPC resistente à polimixina B (figura 2B). E no ano de 2024, que os dados foram coletados até 31 de maio, observamos 38 (26.38%) casos de infecção pela KPC, onde 8 (21.05%) pacientes apresentaram sensibilidade à polimixina B e 30 (78.94%) pacientes apresentaram resistência à polimixina B (figura 2C). Os dados indicam que a resistência a polimixina B pela KPC está aumentando ao longo dos anos. O teste qui-quadrado revelou uma diferença estatisticamente significativa nos dados analisados ($p < 0.01$).

A) 2022



B) 2023



C) 2024

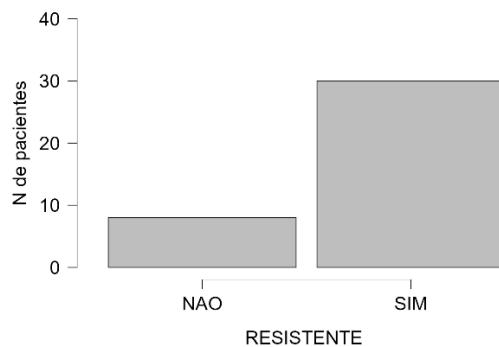


Figura 2. Distribuição do número de pacientes infectados pela KPC resistente à polimixina B por ano. Dados extraídos de prontuários de pacientes do Hospital Estadual Silvio Avidos, entre o período de 1 de janeiro de 2022 a 31 de maio de 2024. Programa JASP, p -valor < 0.01 , teste qui-quadrado.

Tabela 1 - Análise descritiva das variáveis Idade, Dias de tratamento com polimixina B e meropenem e Internação hospitalar.

Fatores		Válidos	Moda	Mediana	Média	Desvio Padrão
Idade	Sensível	93	84.000	65.000	61.269	19.679
	Resistente	51	73.000	69.000	62.941	17.818
Dias de tratamento com polimixina	Sensível	93	0.000	0.000	1.075	3.350
	Resistente	51	0.000	0.000	0.471	1.912
Dias de tratamento com meropenem	Sensível	93	0.000	0.000	3.763	6.076
	Resistente	51	0.000	0.000	3.686	5.729
Dias total de internação	Sensível	93	17.000	28.000	35.333	23.377
	Resistente	51	31.000	31.000	38.412	23.557
Dias de internação até a coleta da amostra	Sensível	93	8.000	15.000	19.194	14.654
	Resistente	51	24.000	20.000	21.373	13.964

A mediana e média das idades (tabela 1) são ligeiramente mais altas no grupo de pacientes infectados pela KPC resistente à polimixina B (69.0 e 62.9 ± 17,81), em comparação com o grupo de pacientes sensível à polimixina B, (65.0 e 61.2 ± 19,67) e o desvio padrão é um pouco menor no grupo de pacientes infectados pela KPC resistente à polimixina B indicando que a variação na idade é menor entre os pacientes resistentes (análise descritiva).

Na tabela 1 verificamos também que os pacientes infectados pela KPC resistente à polimixina B têm uma mediana e média de dias de internação ligeiramente mais alta (31 e 38.4 dias, respectivamente) em comparação com pacientes sensíveis (28 e 35.3 dias, respectivamente) confirmando que pacientes resistentes tendem a permanecer internados por um período mais longo. Ao analisar os dias de internação até a coleta da amostra positiva para KPC, ambos os grupos têm valores de medias e dispersões semelhantes. Os pacientes infectados pela KPC resistente à polimixina B apresentam

medias de 21,37 (± 13.96) um pouco superior aos pacientes infectados pela KPC sensível à polimixina B, que apresentaram medias de 19,19 (± 14.65).

A maioria dos pacientes não utilizaram polimixina B antes do diagnóstico de infecção pela KPC, apresentando moda e mediana 0 em ambos os grupos. O mesmo acontece ao analisar quantidades de dias que os pacientes, de ambos os grupos, usaram meropenem antes do diagnóstico para KPC.

A análise dos coeficientes do modelo de regressão logística revelou algumas relações entre as variáveis e a resistência adquirida à polimixina B pela *K. pneumoniae*. Os resultados são apresentados na tabela 2 e nos gráficos de performance. A maioria dos pacientes envolvidos no estudo apresentou ao menos um tipo de comorbidade. Segundo dados dos prontuários, as comorbidades mais frequentes entre os pacientes estudados foram doenças cardiovasculares como: hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, fibrilação arterial, arritmia, cardiopatia e estenose mitral, em 59% dos pacientes. Além disso, 29% dos pacientes apresentavam diabetes mellitus, 9% eram tabagistas e 4% se declararam ex-tabagistas.

Tabela 2 - Análise multivariada de fatores de risco para infecção pela KPC resistente à polimixina B.

	Estimativa	Erro padrão	Odds Ratio (OR)	Wald	p-valor	IC de 95% para OR	
						inferior	superior
Idade	0.010	0.012	1.010	0.776	0.378	0.987	1.034
Sexo (F)	1.250	0.399	3.490	9.839	0.002	1.598	7.622
Tabagista (Ex)	0.986	0.882	2.681	1.250	0.264	0.476	15.101
Tabagista (Sim)	1.333	0.622	3.794	4.590	0.032	1.120	12.849
Doenças Cardiovasculares	-0.954	0.505	0.385	3.565	0.059	0.143	1.037
Diabético	0.522	0.456	1.685	1.313	0.252	0.690	4.116

Ao analisar comorbidades, a variável tabagista (Sim) apresenta um coeficiente positivo significativo ($p=0.032$) com uma Odds Ratio (OR) de 3.794 (IC95% 1.120 – 12.849) vezes mais chances em adquirir infecção pela KPC resistente à polimixina B e apresenta um intervalo de confiança mais estreito do que o grupo tabagista (Ex)

(IC95% 1.120 – 12.849), tornando o resultado mais estatisticamente confiável (tabela 2). A figura 3 confirma a tendencia observada na tabela, onde o risco aumenta do grupo tabagista (não) para o grupo tabagista (sim).

O sexo feminino também mostrar-se estatisticamente significativo, sugerindo que as mulheres têm aproximadamente Odds Ratio (OR) 3.490 ($p=0.002$, IC95% 1.598 – 7.622) mais chances em comparação com homens de a infecção pela KPC ser resistente à polimixina B (tabela 2, figura 4). Por outro lado, as variáveis idade, diabético e doenças cardiovasculares não mostraram associações estatisticamente significativas (tabela 2).

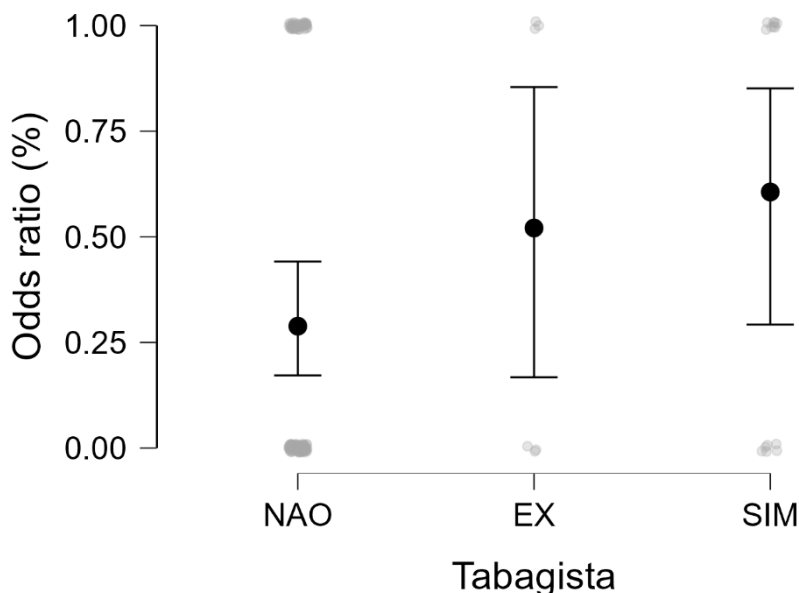


Figura 3. Relação do tabagismo com infecções pela KPC resistente à polimixina B.

Dados extraídos de prontuários de pacientes do Hospital Estadual Silvio Avidos, entre o período de 1 de janeiro de 2022 a 31 de maio de. Programa JASP, $p=0.032$, regressão logística. O eixo Y representa a média do Odds ratio (%) e as barras verticais indicam os intervalos de confiança.

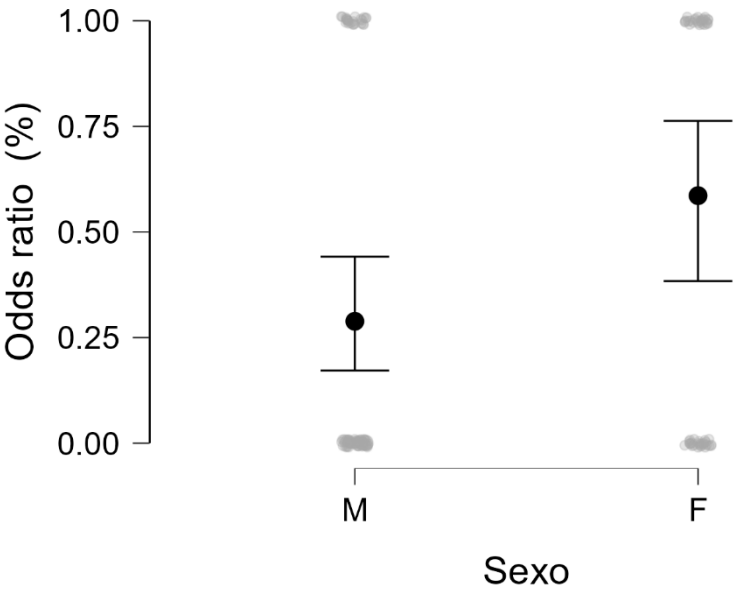


Figura 4. Relação sexo com infecções pela KPC resistente à polimixina B. Dados extraídos de prontuários de pacientes do Hospital Estadual Silvio Avidos, entre o período de 1 de janeiro de 2022 a 31 de maio de 2024. Programa JASP, $p=0.002$, regressão logística. O eixo Y representa a média do Odds ratio (%) e as barras verticais indicam os intervalos de confiança.

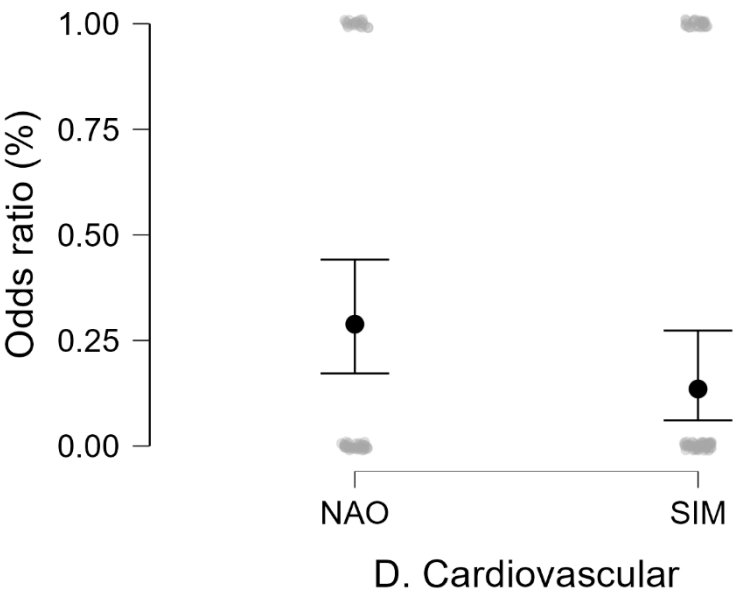


Figura 5. Relação de pacientes com doenças cardiovasculares com infecções pela KPC resistente à polimixina B. Dados extraídos de prontuários de pacientes do Hospital Estadual Silvio Avidos, entre o período de 1 de janeiro de 2022 a 31 de maio de 2024. Programa JASP, $p > 0.05$, regressão logística. O eixo Y representa a média do Odds ratio (%) e as barras verticais indicam os intervalos de confiança.

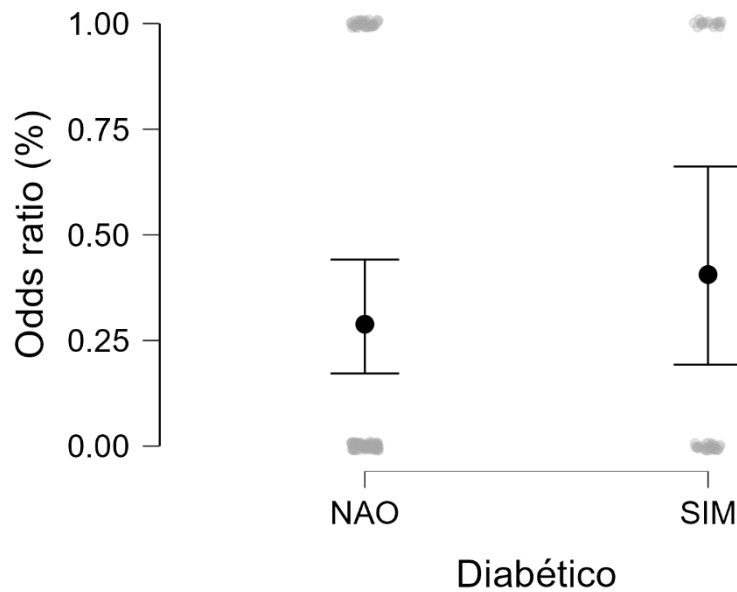


Figura 6. Relação de pacientes diabéticos com infecções pela KPC resistente à polimixina B. Dados extraídos de prontuários de pacientes do Hospital Estadual Silvio Avidos, entre o período de 1 de janeiro de 2022 a 31 de maio de 2024. Programa JASP, $p > 0.05$, regressão logística. O eixo Y representa a média do Odds ratio (%) e as barras verticais indicam os intervalos de confiança.

Foram analisados resultados de 220 amostras de culturas positivas para KPC, provenientes dos 144 pacientes infectados pela KPC. Sendo que 94 (42,7%) das amostras eram de urina, 46 (20,9%) de sangue venoso / arterial, 36 (16,3%) de aspirado traqueal, 22 (10%) de ponta de cateter, 9 (4,09%) fragmento ósseo ou de partes moles e 13 (5,9%) outras amostras (swabs, abscessos, secreções de feridas, líquido pleural) (figura 7).

A maioria das amostras infectadas pela KPC sensíveis à polimixina B vieram da urina simples (53 amostras), seguido do sangue (32 amostras) e aspirado traqueal (25 amostras). Em relação a amostras resistentes à polimixina B, a maioria também veio da urina simples (41 amostras), seguido do sangue (14 amostras) e aspirado traqueal (11 amostras). Essa análise mostra que a urina simples é amostra mais frequente tanto para sensibilidade quanto para resistência à polimixina B, indicando uma alta incidência de infecções urinárias. Com o valor de $p = 0.05$ (teste qui-quadrado), esse resultado sugere que há uma fraca evidência de associação estatística entre as variáveis analisadas.

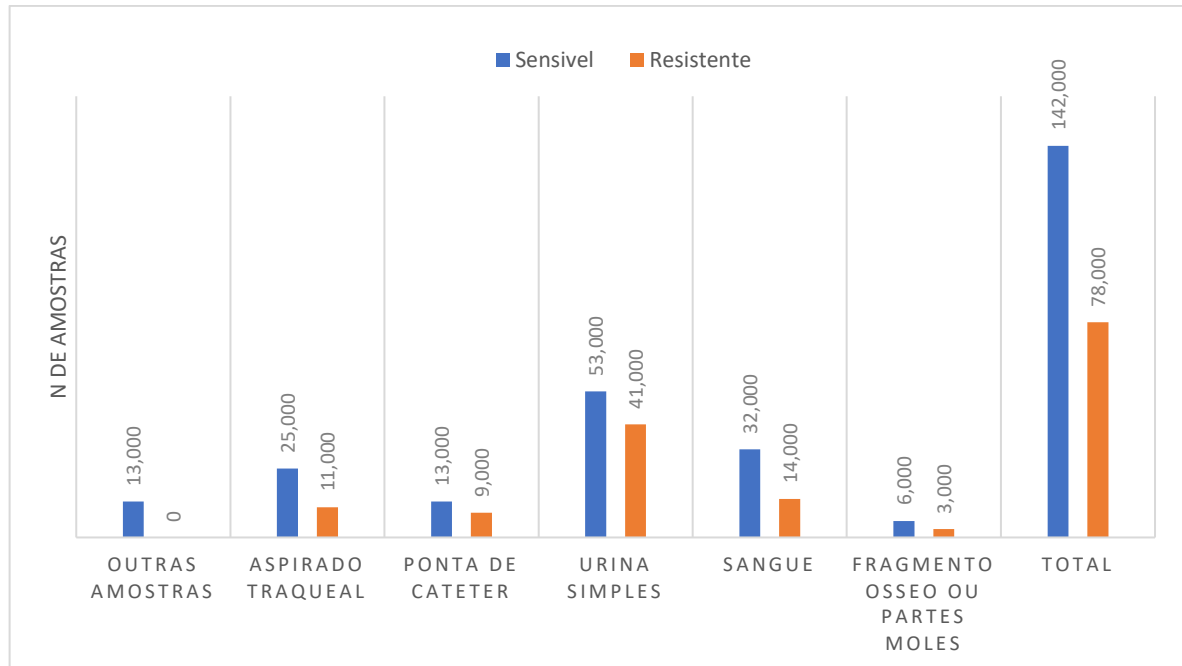


Figura 7. Relação da quantidade de amostras infectadas pela KPC coletadas em pacientes internados no Hospital Estadual Silvio Avidos. Dados extraídos de prontuários entre o período de 1 de janeiro de 2022 a 31 de maio de 2024

De acordo com tabela 3 a UTI A possui maior quantidade de amostras infectadas pela KPC, 69 amostras (31.364%), onde 40 (57.97%) amostras apresentaram sensibilidade à polimixina B e 29 (42.02%) apresentaram resistência. A UTI EX também possui um número elevado de amostras contaminadas pela KPC, 40 amostras (18.182%), com 26 (65%) amostras sensíveis à polimixina B e 14 (35%) amostras resistentes à polimixina B. Na enfermaria 8 e 9 tivemos um total de 20 (9.091%) amostras contaminadas, onde a quantidade de amostras resistentes (55%) à polimixina B é maior que a quantidade de amostras sensíveis (45%). O p-valor = 0.050 (qui-quadrado), sugerindo uma possível associação entre as variáveis.

Tabela 3 - Tabela de contingência comparando os resultados das amostras, sensibilidade e resistência a polimixina B, conforme o setor de internação dos pacientes.

		Amostras		
Setor de internação		Sensível	Resistente	Total
ALA A	Quantidade	20.000	6.000	26 (11.818%)
	%	76.923 %	23.077 %	
ALA B	Quantidade	14.000	4.000	18 (8.182%)
	%	77.778 %	22.222 %	
ENF 18 E 19	Quantidade	4.000	0.000	4 (1.818%)
	%	100.000 %	0.000 %	
ENF 8 e 9	Quantidade	9.000	11.000	20 (9.091%)
	%	45.000 %	55.000 %	
MOD	Quantidade	12.000	1.000	13 (5.909%)
	%	92.308 %	7.692 %	
PS / EMER	Quantidade	1.000	3.000	4 (1,818%)
	%	25.000 %	75.000 %	
UTI A	Quantidade	40.000	29.000	69 (31.364%)
	%	57.971 %	42.029 %	
UTI C	Quantidade	16.000	10.000	26 (11.818%)
	%	61.538 %	38.462 %	
UTI EX	Quantidade	26.000	14.000	40 (18.182%)
	%	65.000 %	35.000 %	
Total	Quantidade	142.000	78.000	220 (100%)
	%	64.545 %	35.455 %	

Dos 144 pacientes analisados, 73 (50.69%) tiveram alta hospitalar, 57 (39.58%) foram a óbito e 14 (9.72%) foram transferidos para outras unidades de saúde. Dos 73 pacientes que obtiveram alta, 50 (68.49%) eram pacientes do sexo masculino e 23 (31.50%) eram do sexo feminino. Dos 57 pacientes que vieram a óbito, observamos um número ligeiramente maior entre o sexo masculino, 33 (57.89%) comparado com o sexo feminino, 24 (42.10%). O número de transferências para outras instituições de saúde foi igual para ambos os grupos, pacientes 7 (50%). O teste estatístico qui-quadrado realizado indicou um p-valor maior que 0,05, sugerindo que não há diferença estatisticamente significativa na distribuição dos eventos analisados entre os gêneros (tabela 4).

Tabela 4 - Relação de altas e óbitos de acordo com o gênero

		Sexo		
		Masculino	Feminino	Total
Alta	Quantidade	50.000	23.000	73.000
	% do total	68.49%	31.50 %	50.694 %
Óbito	Quantidade	33.000	24.000	57.000
	% do total	57.89%	42.10%	39.583 %
Transferência	Quantidade	7.000	7.000	14.000
	% do total	4.861 %	4.861 %	9.722 %

Na tabela 5 apresenta informações sobre a relação de altas, óbitos e transferências dos pacientes com infecção pela KPC sensível e resistente à polimixina B. Tivemos 73 altas, onde observamos que o maior número de altas ocorrera no grupo de pacientes que apresentaram sensibilidade à polimixina B, 47 pacientes (64.38%), comparado ao grupo de pacientes que apresentaram resistência à polimixina B, 26 pacientes (35.61%). Por outro lado, tivemos um total de 57 óbitos, onde o maior número de pacientes que vieram a óbitos também fora do grupo que apresentaram sensibilidade à polimixina B, 36 pacientes (63.15%) do que o grupo de pacientes que apresentaram resistência à polimixina B, 21 (36.84%). O teste qui-quadrado realizado indicou um p-valor maior que 0,05, o que sugere que a distribuição das altas, óbitos e transferências entre os grupos de resistência à polimixina B não apresenta diferença estatisticamente significativa.

Tabela 5 - Relação de altas e óbitos de acordo com a infecção pela KPC resistente ou sensível à polimixina B.

		RESISTENCIA		
		Sensível	Resistente	Total
Alta	Quantidade	47.000	26.000	73.000
	% do total	64.38%	35.61 %	50.694 %
Óbito	Quantidade	36.000	21.000	57.000
	% do total	63.15%	36.84 %	39.583 %
Transferência	Quantidade	10.000	4.000	14.000
	% do total	71.42%	28.57%	9.722 %

Tabela 6 - Análise multivariada dos fatores que podem influenciar a melhora do paciente infectado pela KPC.

	Estimativa	Erro padrão	Wald Test		IC de 95% para OR		
			Odds Ratio (OR)	Wald	p-valor	Inferior	Superior
Resistencia (Sim)	-1.022	0.519	0.360	3.876	0.049	0.130	0.995
Atb preciso? (Sim)	2.576	0.749	13.147	11.828	< .001	3.028	57.073
Início da Atb (Previo)	-0.488	0.771	0.614	0.400	0.527	0.135	2.785
Início da Atb (Tardio)	-0.837	0.978	0.433	0.733	0.392	0.064	2.942
Início da Atb (Muito tardio)	-0.949	1.022	0.387	0.861	0.353	0.052	2.871
Idade	-0.043	0.014	0.958	9.940	0.002	0.933	0.984
Material (Fragmento partes moles)	2.949	1.736	19.095	2.885	0.089	0.635	574.103
Material (Fragmento ósseo)	0.639	1.717	1.894	0.138	0.710	0.065	54.812
Material (Aspirado Traqueal)	1.011	1.070	2.748	0.893	0.345	0.338	22.367
Material (Ponta de Cateter)	2.425	1.190	11.303	4.152	0.042	1.097	116.489
Material (Sangue Arterial)	-1.052	1.540	0.349	0.467	0.494	0.017	7.143
Material (Sangue Venoso)	-1.907	1.437	0.149	1.761	0.185	0.009	2.484
Material (Urina simples)	3.006	1.069	20.208	7.914	0.005	2.489	164.097

A análise dos coeficientes do modelo de regressão logística revelou algumas relações entre as variáveis e o resultado melhora e não melhora do paciente infectado pela KPC. A variável uso de antibiótico (ATB) preciso se refere a escolha do antibiótico de acordo com o resultado de sensibilidade do antibiograma. A análise dos coeficientes revelou que o uso do antibiótico preciso (sensível) apresenta um coeficiente positivo significativo ($p < 0.001$) com uma Odds Ratio (OR) de 13.147 (IC95% 3.028 a 57.073), sugerindo que a chances de melhora do paciente é de 13.147 vezes. A análise da variável Resistente (Sim) apresentou um coeficiente positivo significativo ($p < 0.05$) com uma Odds Ratio (OR) de 0.360 (IC95% 0.130 a 0.995), sugerindo que a chances de melhora do paciente é 64% menor de ocorrer se infectado pela KPC resistente à polimixina B. O intervalo de confiança reforça a relevância dessa relação, sugerindo

possíveis implicações clínicas que devem ser exploradas em estudos futuros (Tabela 6).

Ao analisarmos as amostras coletadas infectadas pela KPC, somente a amostra ponta de cateter e a amostra urina simples apresentaram significância ($p < 0.05$). A amostra de ponta de cateter mostrou um Odds Ratio (OR) de 11.303 (IC95% 1.097 a 116.489) e a urina simples um Odds Ratio (OR) de 20.208 (IC95% 2.489 a 164.097), indicando que o paciente com infecção pela KPC identificada na urina ou ponta de cateter têm uma chance significativa maior de melhorar. As demais amostras descritas na tabela 6 não foram estatisticamente significativas no modelo, com p-valores maiores que 0.05.

A estimativa para idade indica que ela tem uma associação estatisticamente significativa com o desfecho analisado ($p = 0.002$). O Odds Ratio (OR) de 0.958 sugere que, à medida que a idade aumenta, temos um impacto negativo no prognóstico do paciente. O intervalo de confiança (IC95%: 0.933 a 0.984) reforça que essa relação é consistente. Esse resultado pode ter implicações clínicas relevantes, especialmente para pacientes mais idosos, que frequentemente apresentam comorbidades, maior fragilidade física e um sistema imunológico mais vulnerável.

Analisamos também o início da antibioticoterapia nos pacientes infectados pela KPC e dividimos em início antecipado (iniciado antes da coleta da amostra, pode indicar um tratamento empírico baseado na suspeita clínica), início prévio (até 48 horas após a coleta da amostra), início tardio (3 a 5 dias após a coleta da amostra) e muito tardio (após 6 dias da coleta da amostra). A análise revelou que o início da antibioticoterapia não tem impacto significativo na probabilidade de melhora do paciente, com p-valores maiores que 0.05.

7 DISCUSSÃO

Durante o período de estudo, foram avaliados 144 pacientes cujas culturas apresentaram resultado positivo para *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC). Todos os 144 pacientes com infecção pela KPC demonstraram resistência ao meropenem, um antibiótico pertencente à classe dos carbapenêmicos, enquanto 93 (64,5%) apresentaram sensibilidade à polimixina B.

Um estudo realizado por Deliberali *et al* (2011), em um hospital privado de Porto Alegre – RS, entre os anos de 2006 e 2008, sobre a prevalência de bacilos Gram-negativos em pacientes internados, cita que a polimixina B foi o antibiótico mais ativo e com 100% sensibilidade para amostras que apresentaram resistência a todos os outros antibióticos testados. Fato preocupante ao comparar com os resultados do nosso estudo, pois os dados apresentados mostram uma progressão preocupante de resistência da KPC aos antibióticos ao longo dos anos.

As infecções por bactérias Gram-negativas aumentaram em grau de importância em instituições hospitalares a partir da década de 1970 e essas bactérias vêm apresentando sensibilidade diminuída a inúmeros antibióticos em um curto espaço de tempo, o que não corresponde a velocidade que novos antibióticos são lançados no mercado, ficando os pacientes propensos a infecções com poucas opções terapêuticas (Hinrichsen, 2004; Deliberali *et al.* 2011).

A descoberta dos antibióticos permitiu o controle e cura das doenças infecciosas, porém dez anos depois da descoberta da penicilina foi identificado a presença de beta-lactamases em bactérias, caracterizando a resistência de algumas espécies aos antimicrobianos. A inadequação, o uso abusivo de antibióticos, a falta de critérios na escolha do tratamento empírico são fatores que determinam o surgimento de cepas resistentes (Couto e Nogueira, 2003; Petre, 2003; Moreria, 2004; Moura *et al.* 2007). *Antimicrobial Surveillance Program* (SENTRY) declarou que as taxas de resistência global da *K. pneumoniae* as polimixinas atingiram 1.5% entre o período de 2009 a 2012. Nos centros médicos brasileiros as taxas de resistência aos carbapenêmicos pela *K. pneumoniae* aumentou de 6.8% para 35.5% entre os anos de 2011 e 2015 (Bartolleti, 2016; Moraes, 2020). E hoje nosso estudo mostra 100% das amostras contaminadas pela KPC resistentes aos carbapenêmicos.

Dentre a população estudada, em relação as variáveis sexo e faixa etária foi observado que os homens são mais frequentemente afetados por infecções pela KPC

sensível à polimixina B, enquanto as mulheres têm uma ligeira predominância de infecções pela KPC resistente à polimixina B ($p < 0.05$, qui-quadrado) e a faixa etária predominante, para o grupo resistente à polimixina B, foi em torno de 69 anos, corroborando com o estudo de Rodrigues e Pereira (2016), que descreveram a ocorrência de IRAS na UTI de um hospital em São Luís – MA, mostrando que 50,4% eram do sexo feminino e com faixa etária entre 60 a 79 anos.

Ao analisarmos distribuição da infecção pela KPC por ano (figura 2), notamos que em 2022 houve 54 casos (37,5%) de infecção pela KPC, com todas as amostras sensíveis à polimixina B, enquanto em 2023 foram 52 casos (36,11%) de infecção pela KPC, dos quais 21 (40,38%) dos pacientes eram resistentes à polimixina B. Em 2024, até 31 de maio, ocorreram 38 casos (26,38%), com 30 (78,94%) resistentes à polimixina B. Os dados sugerem que houve mudanças significativas na resistência das infecções ao longo dos anos. Em 2022, houve uma ausência de infecções resistentes, enquanto em 2024 houve um aumento significativo nas infecções resistentes. Isso pode indicar uma evolução na resistência dos patógenos ao longo do tempo. Essa mudança pode ser relacionada à pandemia do Covid-19, em que o hospital de estudo foi referência na região noroeste do Espírito Santo para a hospitalização de pacientes com Covid-19 durante toda a pandemia.

No decorrer da pandemia Covid-19, diversos protocolos orientavam um tratamento precoce com uso de antibióticos sem evidência clínica de eficácia contra a Covid-19. A azitromicina foi um dos antibióticos indicado, pelo Ministério da Saúde do Brasil no chamado “Kit COVID”, como tratamento precoce para essa infecção, sendo largamente utilizado tanto no meio intra-hospitalar como extra-hospitalar. Com isso muitos antibióticos e medicamentos foram usados de maneira abusiva e excessiva, podendo ter resultado no aumento da seleção bacteriana, estando a população ainda mais sujeita as IRAS (Ribas, *et al.*, 2020; Santos-Pinto; Miranda; Osorio-de-Castro, 2021; Rezende; Silva; Ferreira, 2023).

No presente trabalho evidenciou-se através da análise descritiva, que pacientes com infecção resistente tendem a ficar hospitalizados por um período mais longo (média de 38.4 dias). Observou-se também uma leve diferença nas médias de dias de internação até a coleta da amostra positiva para KPC, que foi de 21,37 dias (± 13.37) para pacientes infectados pela KPC resistente à polimixina B e 19,19 dias (± 14.65) para pacientes infectados pela KPC sensível à polimixina B (tabela 1).

Um estudo realizado em um grande hospital universitário mostrou que as infecções adquiridas aumentaram o tempo de permanência do paciente na UTI por um período de 8 dias e o tempo de hospitalização por 14 dias. Outro estudo apontou que as IRAS aumentam em média 7.4 dias a permanência dos pacientes nos hospitais (Santos, 1997; Kaye *et al.*, 2001).

Nossa análise revela também que a maioria dos pacientes não usaram polimixina B antes do diagnóstico de infecção pela KPC, resultando em uma moda e mediana de 0 em ambos os grupos. O valor de $p < 0,001$ indica uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, que pode ser atribuída ao grande número de pacientes que não usaram polimixina B. Da mesma forma, ao analisar a quantidade de dias que os pacientes usaram meropenem antes do diagnóstico de KPC, os resultados foram semelhantes (tabela 1).

Outro estudo, realizado por Pronunciado, Ferreira e Medeiros (2024), demonstrou que o uso prévio de carbapenêmicos ($p = 0.003$) e da própria polimixina B ($p = 0.004$) são fatores de risco para o desenvolvimento de KPC resistente à polimixina B.

A análise dos coeficientes do modelo de regressão logística também mostrou relação entre a variável tabagista e a resistência à polimixina B em pacientes infectados pela KPC. A variável tabagista apresentou um coeficiente positivo significativo ($p=0.032$) com Odds Ratio de 3.794 (IC95% 1.120 a 12.849), indicando maior chance de infecção pela KPC resistente à polimixina B em pacientes tabagistas (tabela 2 e figura 3).

Doenças relacionadas ao tabagismo são consideradas a segunda causa de mortes no mundo e estão associadas a diversos tipos de câncer, doenças pulmonares e cardiovasculares, sendo possível que o tabagismo contribua na piora clínica de pacientes com infecções (Bazotti *et al.*, 2016; Sechin, 2023).

O sexo feminino também mostrar-se estatisticamente significativo em relação as chances de adquirir resistência à polimixina B, sugerindo que as mulheres têm aproximadamente Odds Ratio (OR) 3.490 ($p=0.002$, IC95% 1.598 – 7.622) mais chances em comparação com homens de a infecção pela KPC ser resistente à polimixina B (tabela 2, figura 4). Fatores como diferenças hormonais, resposta imunológica, padrões de exposição hospitalar e até diferenças no uso prévio de antibióticos podem influenciar a resistência. Estudos futuros são essenciais para esclarecer se a resistência à polimixina B impacta diretamente o prognóstico ou se há variáveis influenciando esse desfecho.

Das 220 amostras coletadas de pacientes infectados pela KPC, observou-se uma maior prevalência de infecção do trato urinário (ITU), com 94 amostras (42,7%) provenientes de urina. Dessas, 53 (56,38%) estavam contaminadas pela KPC sensível à polimixina B, enquanto 41 (43,61%) apresentavam KPC resistente à polimixina B. A análise estatística ($p = 0,05$, qui-quadrado) sugeriu que há uma fraca evidência de associação estatística entre as variáveis analisadas. Essa interpretação pode ajudar a direcionar futuras pesquisas ou intervenções para entender melhor os fatores que contribuem para a resistência à polimixina B. Este resultado se assemelha ao estudo realizado por Mota, Oliveira e Souto (2018), ao analisar o perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias gram-negativas. Também foi observada uma maior prevalência de infecção do trato urinário (ITU), sendo esta a causa mais comum de infecções comunitárias e hospitalares.

A *K. pneumoniae* é uma bactéria oportunista que pode ser isolada em diversos sítios por contaminação direta ou indireta (Sousa; Ramalho; Camargo, 2020). A utilização de cateteres vesicais em pacientes hospitalizados é frequente e está associada a um aumento na incidência de infecções do trato urinário. A duração do cateterismo é um dos fatores que contribuem para a ocorrência de infecção urinária. O coletor de urina sistema fechado é muito utilizado e a bacteriúria ocorre em média em 10 a 30% dos pacientes cateterizados (Stamm, Coutinho, 1992; Moura *et al.*, 2007).

Ao analisarmos os resultados das amostras conforme o setor de internação dos pacientes, identificamos padrões que podem sugerir diferenças na distribuição da infecção pela KPC entre os diferentes ambientes hospitalares (tabela 3). A UTI A apresenta a maior quantidade de amostras infectadas pela KPC (69 amostras, 31,364%), sendo 40 sensíveis e 29 resistentes à polimixina B. A UTI EX também possui um número significativo de amostras contaminadas (40 amostras, 18,182%), das quais 26 são sensíveis e 14 resistentes. Já nas enfermarias 8 e 9, foram detectadas 20 amostras (9,091%) onde a quantidade de amostras resistentes (55%) à polimixina B é maior que a quantidade de amostras sensíveis (45%). O p-valor de 0,050 (qui-quadrado) sugere uma possível associação estatística entre as variáveis analisadas, indicando que a distribuição das amostras resistentes e sensíveis pode não ser aleatória. Apesar de estar no limiar da significância estatística (0,05), é importante considerar outros fatores clínicos e epidemiológicos para validar a relevância da associação.

Corroborando com este achado, resultados de outro estudo mostrou que pacientes

em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) têm de 5 a 10 vezes mais chances de adquirir infecções em comparação com pacientes de outras unidades, devido à gravidade de suas condições. Eles são mais vulneráveis a infecções por estarem expostos a múltiplos procedimentos invasivos, cirurgias complexas, drogas imunossupressoras, antibióticos, uso de cateteres urinários e venosos (Moura *et al.*, 2007; Sousa; Ramalho; Camargo, 2020). Aumento da frequência profilática de antimicrobianos, superlotação nos sistemas de saúde, diminuição da frequência de culturas de vigilância e testes diagnósticos de microorganismo resistentes são algumas das justificativas do aumento de resistência bacteriana nas UTIs (Cantón, Gijón, Ruiz-Garbajosa, 2020; Rawson *et al.*, 2020; Perez, Gonçalves, 2021).

A transmissão de patógenos dentro hospital está diretamente relacionadas ao ciclo ambiente, superfície e paciente. Apesar de reconhecida a importância das medidas de prevenção, especialmente a de higienização das mãos, que são essenciais para a contenção da disseminação de infecções, ainda observamos o não cumprimento de tais medidas, que podem ser atribuídos à sobrecarga de trabalho, ao entendimento limitado sobre a cadeia de transmissão e a falta de valorização da higienização dentro da assistência à saúde (Oliveira *et. al.*, 2019; Jesus, Filgueira e Naves, 2023).

Os profissionais técnicos de enfermagem, em um estudo realizado por Soares *et. al.* (2019), apresentaram maior frequência de microrganismos isolados nas mãos. O que pode causar infecção em pacientes internados através da transmissão cruzada pelas mãos dos profissionais quando não cumpridas corretamente as normas de higienização das mãos (Jesus, Filgueira, Naves, 2023).

Entre os 144 pacientes analisados, 50,69% receberam alta hospitalar, 39,58% evoluíram para óbito e 9,72% foram transferidos para outras unidades de saúde. A distribuição por gênero mostra uma leve predominância de homens entre os pacientes que tiveram alta (68,49%) e entre aqueles que faleceram (57,89%). Já nas transferências, a proporção foi igual entre os sexos (50% para cada grupo). O número de altas hospitalares foi maior entre os pacientes infectados pela KPC sensível (47 pacientes, 64,38%), comparado aos pacientes infectados pela KPC resistente (26 pacientes, 35,61%). Nos óbitos, também houve predominância do grupo infectado pela KPC sensível, com 36 pacientes (63,15%), enquanto 21 pacientes (36,84%) pertenciam ao grupo resistente (tabela 4 e 5). O teste qui-quadrado indicou um p-valor maior que 0,05, sugerindo que não há diferença estatisticamente significativa na distribuição dos eventos entre os grupos analisados.

Outros estudos relatam maiores taxas de mortalidade ao compararem pacientes hospitalizados infectados por bactérias multirresistentes com pacientes infectados por bactérias não multirresistentes. Diferenças na gravidade da doença, com base nos parâmetros clínicos e laboratoriais, podem explicar essa maior mortalidade observada (Schwaber *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2023).

A análise dos coeficientes do modelo de regressão logística identificou fatores associados à melhora de pacientes infectados por KPC. A infecção pela KPC resistente reduziu em 64% a probabilidade de melhora do paciente (OR = 0.360, $p < 0.05$). O uso de antibiótico preciso, baseado na sensibilidade do antibiograma, apresentou um coeficiente positivo significativo ($p < 0.001$) com Odds Ratio (OR) de 13.147, indicando uma maior chance de recuperação. Por outro lado, o momento do início da antibioticoterapia (antecipado, prévio, tardio ou muito tardio) não influenciou significativamente a probabilidade de melhora do paciente ($p > 0.05$).

A antibioticoterapia terapêutica é indicada de acordo com a cultura e antibiograma. Quando não é possível esperar pelos resultados, devido a gravidade do paciente, inicia-se a antibioticoterapia empírica, escolhendo antibióticos que tenham ação sobre a flora bacteriana local, até que fiquem prontos os resultados dos exames que indicaram a bactéria causadora da infecção e sua sensibilidade. É uma das principais falhas da antibioticoterapia terapêutica é por errar em identificar e tratar o foco da infecção. Tanto a profilaxia quanto a antibioticoterapia terapêutica inadequadas alteram a flora microbiana normal, com seleção de bactérias resistentes (Bravo Neto, 2004; Ribas, 2009; Dias, 2010).

Nosso estudo também comprovou que a idade tem um impacto negativo e estatisticamente significativo na probabilidade de melhora do paciente (tabela 6). A idade mostrou impacto negativo na recuperação, com OR de 0.958 ($p = 0.002$), sugerindo que a chance de melhora diminui a cada ano adicional. Pacientes mais velhos podem ter uma recuperação mais difícil e necessitar de cuidados adicionais.

Com o envelhecimento, há uma diminuição da defesa imunológica e maior fragilidade física, o que facilita a proliferação de bactérias e cria um ambiente propício ao desenvolvimento de resistência dos micro-organismos na microbiota (Furtado *et al.*, 2019; Fortes *et al.*, 2021; Maciel e Silva, 2021).

Entre as amostras analisadas, apenas ponta de cateter (OR = 11.303) e urina simples (OR = 20.208) foram estatisticamente significativas ($p < 0.05$), indicando maior probabilidade de melhora nesses casos.

8 CONCLUSÃO

O estudo destacou a prevalência e perfil dos pacientes infectados pela *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos e à polimixina B além de identificar diferenças significativas na distribuição por gênero. Conforme os dados obtidos o gênero dos pacientes pode influenciar a resposta à polimixina B, com homens mostrando maior sensibilidade e mulheres exibindo maior resistência. Essas estatísticas também fornecem uma visão geral das idades dos pacientes nos dois grupos, podendo ser um fator a considerar nas análises adicionais de sensibilidade e resistência à polimixina B. Essas informações podem ser úteis para direcionar futuras pesquisas e estratégias de tratamento.

Os achados deste estudo sugerem a necessidade de monitoramento rigoroso do uso de antibióticos e atenção especial às diferenças de gênero na gestão da resistência a antibióticos, particularmente à polimixina B, nas unidades de terapia intensiva (UTI A e UTI EX), que apresentaram maior quantidade de amostras positivas para KPC resistente à polimixina B. É importante continuar monitorando a resistência das infecções ao longo dos anos para identificar tendências ou padrões emergentes. A resistência da KPC representa uma ameaça significativa à saúde pública, exigindo uma abordagem multifacetada que inclua vigilância rigorosa, controle de infecções, uso racional de antibióticos e investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos.

9 REFERÊNCIAS

- AFONSO, L. S. R.; MILER-DA-SILVA, L. L.; GARRIDO, K. G. Estratégias terapêuticas para infecções por *Klebsiella pneumoniae* carbapeném resistente: uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e46211730296, 2022. DOI:10.33448/rsd-v11i7.30296. Acesso em: 20 jun. 2023.
- ALBUQUERQUE JUNIO, João Carlos Cavalcanti; ROCHA, Igor Vasconcelos; ANDRADE, Carlos Alberto das Neves. Resistência à polimixina em isolado de *Klebsiella pneumoniae* produtor de carbapenemase. In: ANDRADE, Jaily Kerller Batista (Org.). Desafios globais, soluções locais: Avanços em Ciências Agrárias e Ambientais. Campina Grande: Licuri, 2023, p. 64-74. DOI: 10.58203/Licuri.21717.
- AMIN, C. E.; SANTOS, D. P. DOS; LINHAUS, F. K.; FREITAS, I. M.; RODRIGUES, J. DOS S.; PAULO, M. S. L. Fatores determinantes na infecção hospitalar por *klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos / Fatores determinantes na infecção hospitalar por *klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, [S. l.], v. 5, pág. 14320–14333, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n5-231. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/18042>. Acesso em: 14 jun. 2023.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Brasília: Anvisa, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/plano-nacional-para-a-prevencao-e-o-controle-da-resistencia-microbiana-nos-servicos-de-saude.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2023.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 02/2021: Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). Brasília: Anvisa, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/notas-tecnicas-vigentes>. Acesso em: 09 jun. 2023.
- AMINOV, R. I. Minireview: the role of antibiotics resistance. *Environmental Microbiology*, v. 11, n. 12, p. 2970-2988, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x>
- ARRUDA, Caroline Grahl. Infecção por *Klebsiella pneumoniae*: Aspectos Microbiológicos, Clínicos e Preventivos. Gestão Universitária. Fundação Hermínio Ometto - UNIARARAS, 2004. Disponível em: <https://gestaouniversitaria.com.br>. Acesso em: 1 fev. 2025.
- BARTOLLETI, F.; SECO, B.; SANTOS, C. C. dos, *et al.* Resistência à polimixina B em *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos, São Paulo, Brasil. *Doenças Infecciosas Emergentes*, v. 22, n. 10, p. 1849-1851, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2210.160695>

- BAZOTTI, A.; FINOKIET, M.; CONTI, I. L.; FRANÇA, M. T.; WAQUIL, P. D. Tabagismo e pobreza no Brasil: uma análise do perfil da população tabagista a partir da POF 2008-2009. *Ciência e Saúde Coletiva* [Internet], v. 21, n. 1, p. 45-52, 2016.
- BLACK, J. G. *Microbiologia: fundamentos e perspectivas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002
- BRAVO NETO, G. P. Atualização em antibióticos em cirurgia geral. *Rev AMRIGS*. 2004;48(2):142-5.
- BROOKS, G. F.; BUTEL, K. C.; MORSE, J. S.; MIETZNER, T. A.; SENNA, J. P. M.; ROCHA-DE-SOUZA, C. M. *Microbiologia Médica*. 26ª ed. Nova York: McGraw-Hill, 2014. 872 p.
- CANTÓN, R.; GIJÓN, D.; RUIZ-GARBAJOSA, P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Current Opinion in Critical Care*, v. 26, n. 5, p. 433–441, 2020. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000755.
- CAVASSIN, E. D. Surto de infecção hospitalar causado por *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL em uma UTI-neonatal: análise e impacto das medidas de controle. 2003. 148 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 58, n. 10, p. 256–260, 2009. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm>. Acesso em: 13 jun. 2023.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidance for control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE); 2012 CRE toolkit. 2012. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/13205>. Acesso em 13 jun. 2023.
- COSTA, F. J. M. D. **Resistência à polimixina B em bactérias gram-negativas carbapenêmico resistentes isoladas em hospitais do Rio Grande do Norte**. 2017. 77 p. Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas - Centro de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande Do Norte, Natal.
- COUTO, R. C.; PEDROSA, T. M. G.; NOGUEIRA, J. M. *Infecção Hospitalar - Epidemiologia, controle e tratamento*. 3ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Editora Médica e Científica, 2003.
- CUNHA, V. O. **Bactérias multirresistentes: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – enzima KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)**. 2014. 55 p. Programa de Pós- Graduação em Microbiologia - Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- DAVIES, J. e DAVIES, D. Origens e Evolução da Resistência aos Antibióticos. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74, 417-433, 2010. Disponível em:

<https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.

DELIBERALI, B.; MYIAMOTO, K. N.; WINCKLER NETO, C. H. D. P.; PULCINELLI, R. S. R.; AQUINO, A. R. DO C.; VIZZOTTO, B. S. Prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores em pacientes internados em Porto Alegre - RS. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 47, n. 5, p. 529-534, out. 2011. DOI: 10.1590/S1676-24442011000500006.

DIAS, Gonçalves Aparecido. Antibioticoterapia profilática e/ou terapêutica em pacientes submetidos à cirurgia plástica estética: uma necessidade? *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, v. 25, n. 3, 2010. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/>. Acesso em: 28 fev. 2025.

FASSEEH, A.; SALEM, A.; RASMY, A. M.; EL GENDY, H.; SZILBERHORN, L.; BARAKAT, T.; RADWAN, M.; NAGY, B. Análise de custo-efetividade de ceftazidima/avibactam versus polimixina E no tratamento de infecções por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos: revisão da literatura. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, v. 90, n. 2, p. 2775-2783, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.21608/ejhm.2023.287325>.

FORTES, A. B. C. F.; SANTOS, M. J. do N.; SILVA, R. G. de S.; MACHADO, S. P. Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes internados com microrganismos multirresistentes em enfermarias cirúrgicas e UTI cirúrgica de um hospital escola em Recife – Pe. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 20, n. 20, p. 1-16, 2021. Disponível em: <http://tcc.fps.edu.br:80/jspui/handle/fpsrepo/1009>. Acesso em: 09 jun. 2025.

FURTADO, D. M. F.; SILVEIRA, S. DA S.; CARNEIRO, I. C. DA R. S.; FURTADO, D. M. F.; KILISHEK, M. P. Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. *Revista Pan - Amazônica de Saúde*, v. 10, set. 2019. DOI: 10.5123/S2176-6223201900041. Acesso em: 09 ago. 2024.

GALES, A. C.; BOLMSTRÖM, A.; SAMPAIO, J.; JONES, R. N.; SADER, H. S. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) isolated in hospitals in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 1, n. 4, p. 196-203, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11105137/>. Acesso em: 23 jun. 2023.

GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Estado de Saúde. Relatório Anual de Resistência Microbiana 2015. Brasília: SES/DF, 2016. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/45858/Relatorio+Anual+de+Resist%C3%Aancia+Microbiana+2015.pdf/6d89b1c2-930e-a46e-9ce4-244e31757f0b>. Acesso em: 09 jun. 2023.

HINRICHSEN S. L. Biossegurança e controle de infecções: risco sanitário hospitalar. 2ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2013. 435p.

JESUS, Gustavo Assumpção de; FILGUEIRA, Rosenilda Gomes Santos; NAVES, Larissa kozloff. A atuação do enfermeiro no controle de infecção hospitalar na

Unidade de Terapia Intensiva. In: XIX SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE CIÊNCIAS INTEGRADAS DA UNAERP - CAMPUS GUARUJÁ, Guarujá, SP.: UNAERP, 2023.

KAYE, K. S.; SANDS, K.; DONAHUE, J. G.; CHAN, K. A.; FISHMAN, P.; PLATT, R. Preoperative drug dispensing as predictor of surgical site infection. *Emerging Infectious Diseases*, v. 7, n. 1, p. 57–65, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid0701.010110>.

MACIEL, A. S.; SILVA, R. M. F. L. Perfil Clínico e Evolução de Pacientes com Infecção Relacionada a Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 6, p. 1080-1088, 2021.

MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 752–759, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000600023>.

MORAES, L. S. D. Estudo epidemiológico e molecular de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de pacientes com infecção da corrente sanguínea em um hospital universitário. Londrina: Universidade Estadual de Londrina, 2020. Disponível em: <https://repositorio.uel.br/handle/123456789/9542>.

MOREIRA, L. B. Princípios para o uso de antimicrobianos. *Revista AMRIGS*, v. 48, n. 2, p. 73-152, 2004.

MOTA, F. S.; OLIVEIRA, H. A.; SOUTO, R. C. F. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *RBAC*, Vitória, v. 50, n. 3, p. 270-277, dez. 2018. DOI: 10.21877/2448-3877.201800740.

MOURA, M. E. B. *et al.* Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, n. 4, p. 416–421, jul. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672007000400011>.

MUNOZ-PRICE, L. S. *et al.* Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet. Infectious diseases*, 13(9), 785–796, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7).

OLIVEIRA, M. F. de; GOMES, R. G.; COSTA, A. C. B.; DÁZIO, E. M. R.; LIMA, R. S.; FAVA, S. M. C. L. Infecções relacionadas à assistência à saúde sob a ótica da enfermagem em terapia intensiva adulto. *Ciênc. cuid. saúde*. v.18, n.e4609, 2019. DOI: 10.4025/cienccuidsaude.v18i4.46091.

OLIVEIRA, A. B. S. de. *et al.* Prevalence, outcomes, and predictors of multidrug-resistant nosocomial lower respiratory tract infections among patients in an ICU. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 49, n. 1, p. e20220235, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220235>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Relatório anual sobre a situação da saúde nas Américas. Washington, D.C.: OPAS, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/relatorio-anual>. Acesso em: 01 fev. 2025.

PACZOSA, M. K.; MECSAS, J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 80, n. 3, p. 629–661, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00078-15>.

PAPP-WALLACE, K. M.; ENDIMIANI, A.; TARACILA, M. A.; BONOMO, R. A. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial agents and chemotherapy* (2011), 55(11), 4943–4960. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>.

PATEL, G.; HUPRIKAR, S.; FACTOR, S. H.; JENKINS, S. G.; CALFEE, D. P. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 29, n. 12, p. 1099-1106, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/592412>.

PEREZ, Leandro Reus Rodrigues; GONÇALVES, Maria do Carmo Ferreira. Covid-19 e resistência aos antimicrobianos: impactos, desafios e novas perspectivas. [S.l.], 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/22047>. Acesso em: 13 set. 2023.

PETRE, JR, W. A. Antimicrobianos: penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos beta-lactâmicos. In: GOODMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 891-912.

PRONUNCIADO, Diego Cassola; FERREIRA, Diogo Boldim; MEDEIROS, Eduardo. Fatores de risco para a resistência à polimixina B em pacientes com infecção por *Klebsiella pneumoniae*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 12, p. 104-120, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.104120>>.

RAMOS, P. I. P.; PICÃO, R. C.; DE ALMEIDA, L. G. P. *et al.* A análise comparativa do genoma completo da Kp13 de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC-2 revela notável plasticidade genômica e um amplo repertório de mecanismos de virulência e resistência. *BMC Genomics* 15, 54 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-54>.

RAWSON, T. M.; MING, D.; AHMAD, R.; MOORE, L. S. P.; HOLMES, A. H. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*, 18(8), 409–410, (2020). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>.

REZENDE, M. B.; SILVA, A. M. S.; FERREIRA, B. S. Infecção relacionada à assistência hospitalar associada ao COVID-19 em pacientes de unidade de terapia intensiva. *Revista Prevenção de Infecção e Saúde*, v. 9, p. 4437, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.26694/repis.v9i1.4437>.

RIBAS, Rosineide Marques; GONTIJO FILHO, Paulo Pinto; CEZÁRIO, Renata Cristina; SILVA, Patrícia Ferreira; LANGONI, Débora Regina Pena; DUQUE, Anderson Silveira. Risk factors for colonization by multiresistant hospital bacterias in critical, surgical and clinical patients in a Brazilian university hospital. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 19, n. 3, p. 193-197, 2009.

RIBAS, R. M.; CAMPOS, P. A. DE; BRITO, C. S. DE; GONTIJO-FILHO, P. P. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and healthcare-associated infections: Emerging and future challenges for public health in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 37, p. 101675, set. -out. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101675>>. Acesso em: 20 dez. 2024.

ROBERTS, K. D.; AZAD, M. A.; WANG, J.; HORNE, A. S.; THOMPSON, P. E.; NATION, R. L.; VELKOV, T.; LI, J. Antimicrobial activity and toxicity of the major lipopeptide components of polymyxin B and colistin: last-line antibiotics against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *ACS Infectious Diseases*, v. 1, n. 11, p. 568-575, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00085>.

RODRIGUES, Cianna Nunes; PEREIRA, Dagolberto Calazans Araújo. Infecções relacionadas à assistência à saúde ocorridas em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Revista de Investigação Biomédica**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 41–51, 2016. DOI: 10.24863/rib.v8i1.28. Disponível em: [//portalderevistas.grupoceuma.com.br/index.php/RIB/article/view/28](http://portalderevistas.grupoceuma.com.br/index.php/RIB/article/view/28). Acesso em: 11 jun. 2023.

ROJAS, L. J.; SALIM, M.; COBER, E. *et al.* Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Laboratory Detection and Impact on Mortality. *Clinical Infectious Diseases*, v. 64, n. 6, p. 711–718, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw805>. Acesso em: 22 dez. 2023.

SANTO, A. R. E. *et al.* Perfil de microrganismos isolados de pacientes internados em um Hospital do Paraná. **Cogitare Enfermagem**, v. 25, p. 1-9, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v25i0.71077>.

SANTOS, Neusa de Queiroz. Infecção hospitalar: uma reflexão histórico-crítica. 1. ed. Florianópolis: Editora da UFSC, 1997. 144 p.

SANTOS, Neusa de Queiroz. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto - Enfermagem*, v. 17, n. 5, p. 623-631, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072004000500007>.

SANTOS-PINTO, Cláudia Du Bocage; MIRANDA, Elaine Silva; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. O “kit-covid” e o Programa Farmácia Popular do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 2, e00348020, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00348020>. Acesso em: 03 jan. 2025.

SCHWABER, M. J.; KLARFELD-LIDJI, S.; NAVON-VENEZIA, S.; SCHWARTZ, D.; LEAVITT, A.; CARMELI, Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1028-1033. doi:10.1128/AAC.01020-07. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086836/>. Acesso em: 12 jun. 2024

SECHIN, Carla Milena Coqueiro. Perfil Clínico e Fatores Associados à Mortalidade de Pacientes Hospitalizados por COVID-19, no Município de Pinheiros/ES. 2023. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) –

Universidade Vila Velha, Vila Velha, 2023. Disponível em:
<https://repositorio.uvv.br//handle/123456789/1272>. Acesso em: 01 jun. 2024.

SILVA, Ingrid Camelo da. **Avaliação da frequência de resistência a polimixina B em enterobactérias produtoras de carbapenemases no Brasil**. 2016. 43 p. Trabalho de conclusão de curso de Graduação em Biomedicina (Análises Clínicas) - Universidade Federal Fluminense, Niterói. Disponível em:
<https://app.uff.br/riuff/handle/1/13974>.

SIVA, E. L. da; SILVA, M. S. da; AOYAMA, E. de A.; SOUZA, R. A. G. de. *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenamase (KPC): Bactéria Multirresistente a Antibióticos. **ReBIS: Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 1, n. 1, p. 62–68, 2019. Disponível em: <https://revista.rebis.com.br/index.php/rebis/index>. Acesso em: 20 jun. 2023.

TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American Journal of Infection Control*, v. 34, n. 5 Suppl 1, p. S3–S73, 2006. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.219>.

SOARES, I. C.; GARCIA, P. da C. Resistência Bacteriana: A relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias. **Revista Científica de Medicina da Faculdade Atenas** - Faculdade Atenas, p. 19, 2018.

SOARES, M. A.; RODRIGUES, N. de M.; MENEZES, M. R. de O.; GERACE, D. N.; DUARTE, C. M.; BRANDÃO, P. M.; BORGES, L. F. de A. Microrganismos multirresistentes nas mãos de profissionais de saúde em Unidades de Terapia Intensiva. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 9, n. 3, 17 jul. 2019. DOI: <https://doi.org/10.17058/reci.v9i3.12674>.

SOUSA, A. B. A. de; RAMALHO, F. L.; CAMARGO, B. Prevalência de infecções nosocomiais ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em indivíduos hospitalizados. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, v. 2, p. 1915–1932, 2020. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/7713>. Acesso em: 20 jun. 2023.

STAMM, A. M.; COUTINHO, M. S. Infecção do trato urinário relacionada ao cateter vesical de demora: incidência e fatores de risco. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), v. 45, n. 1.

WON, S. Y.; MUNOZ-PRICE, L. S.; LOLANS, K.; HOTA, B.; WEINSTEIN, R. A.; HAYDEN, M. K.; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION EPICENTER PROGRAM. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(6), 532–540, 2011. <https://doi.org/10.1093/cid/cir482>. Acesso em: 1 jun. 2023.

YANG, F.; DENG, B.; LIAO, W.; WANG, P.; CHEN, P.; WEI, J. High rate of multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from human and animal origin. *Infection and drug resistance*, 12, 2729–2737, 2019. <https://doi.org/10.2147/IDR.S219155/>. Acesso em: 1 jun. 2023.

YOUSFI, H.; HADJADJ, L.; DANDACHI, I.; LALAOU, R.; MERAH, A.; AMOURA, K.; DAHI, A.; DEKHIL, M.; MESSALHI, N.; DIENE, S. M.; BARON, S.; ROLAIN, J. M. Colistin and Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates: Algeria. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 25(2), 258–263, 2019. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0147>. Acesso em: 20 jun. 2023.

UKI, Murai, A.; TIEMY, Oyama, K.; DAVANÇO, Cabrera, G.; RIBEIRO, Almeida, R. Tratamento de infecções hospitalares causadas pela *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) com antibióticos da classe das cefalosporinas. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. E065 2022, 1–12, 2022. DOI: 10.46675/rbcbm.v3i1.65. Disponível em: <https://rbcbm.com.br/journal/index.php/rbcbm/article/view/65>. Acesso em: 3 jun. 2023.

APÊNDICE A - FOLDER: PREVENÇÃO DE IRAS

Você sabe o que é infecção hospitalar?

É uma infecção que a pessoa adquire enquanto está internada em um hospital ou unidade de saúde. Pode ser causada por bactérias, vírus ou fungos que estão presentes no ambiente hospitalar. Esses microrganismos podem entrar no corpo através de feridas, cateteres ou durante cirurgias.

Você sabe por que ela é importante?

Infecções hospitalares podem ser graves porque ocorrem em pessoas que já estão doentes ou com o sistema imunológico enfraquecido. Elas podem prolongar a estadia no hospital e, em casos graves, podem ser fatais.

Você sabe como é a transmissão da infecção?

Através do contato direto e indireto com o paciente infectado. Pelas mãos dos acompanhantes e profissionais de saúde. Compartilhamento de objetos, sentar-se na cama do paciente, manusear equipamentos/soros.

ORIENTAÇÕES PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR





Você sabe como prevenir as infecções?

Lavagem das mãos - a higienização das mãos é a prevenção mais eficaz, pois são as mãos que mais transportam microrganismos aos pacientes, seja por contato direto ou por meio de objetos contaminados;

Não frequenta outros ambientes do hospital, como outras enfermarias. Transitar entre os quartos de pacientes irá expô-los a condições extremamente nocivas;

Retire todos acessórios: como relógios, pulseiras e anéis, pois eles podem acumular sujeira e bactérias;

Objetos pessoais não higienizados adequadamente. Por isso não compartilhe objetos pessoais com outros acompanhantes e pacientes;

Evite sentar-se na cama do paciente pois isso pode causar ou aumentar a contaminação;

Alimentos externos podem contar microrganismos prejudiciais em ambientes hospitalares, aumentando o risco de infecção;

Atenção as placas informativas nas portas e leitos. Precaução de Contato é usado quando pacientes estão infectados e podem passar microrganismos facilmente através do toque pessoal ou ao tocar objetos e superfícies, por isso é necessário redobrar os cuidados com a higienização das mãos



**“Acompanhante
você tem papel
fundamental na
recuperação do
paciente. Além de
apoio emocional
ao paciente, você
pode se tornar
um
potencializador
de seu estado de
saúde”**

Autoria: Karolina Braun Krause

Programa de Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Vila velha



APÊNDICE B – PARECER DO CEP

UNIVERSIDADE VILA VELHA -
ES/UVV

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Incidência de *Klebsiella pneumoniae* carbapenamase (KPC), resistente a carbapênicos e a polimixina B, no Hospital Sílvio Ávidos (HSA)

Pesquisador: CARLOS EDUARDO TADOKORO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81860224.6.0000.5064

Instituição Proponente: SOCIEDADE EDUCACAO E GESTAO DE EXCELENCIA / VILA VELHA LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.025.344

Apresentação do Projeto:

As enterobacteriaceae são um grupo diverso de bacilos Gram-negativos consideradas principais agentes de infecções comunitárias do sistema urinário e os mais importantes agentes causadores das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). *Klebsiella Pneumoniae* é uma das principais espécies de enterobactérias envolvidas em infecções hospitalares, um patógeno oportunista que causa infecções em humanos nos mais diversos sítios: trato respiratório, urinário, tecidos moles, sistema nervoso central e corrente sanguínea e que vem desenvolvendo resistência a antibióticos de amplo espectro. A expressão da carbapenemase pela *Klebsiella pneumoniae* (KPC) é um dos principais mecanismos de resistência a antibióticos que torna a bactéria resistente a quase todos os beta-lactâmicos disponíveis, incluindo os carbapenêmicos. Infecções por KPC apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade devido à falta de tratamentos eficazes disponíveis. Com o surgimento de bactérias multirresistentes e a falta de novos antimicrobianos, as polimixinas ressurgiram como uma classe essencial de antimicrobianos nas últimas duas décadas. Um tratamento alternativo quando outros antimicrobianos, como beta-lactâmicos, aminoglicosídeos ou fluoroquinolonas, são ineficazes. Mas algumas cepas de *K. pneumoniae* vem apresentando resistência à polimixina B, ficando os hospitais sem alternativas terapêuticas para combater a infecção por KPC. Por isso, o fortalecimento de programas de prevenção e controle de IRAS em todos os níveis de gestão e serviços de saúde é essencial. Nosso projeto visa entender quais

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21

Bairro: BOA VISTA II

CEP: 29.102-920

UF: ES

Município: VILA VELHA

Telefone: (27)3421-2063

Fax: (27)3421-2063

E-mail: cep@uvv.br

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES/UVV



Continuação do Parecer: 7.025.344

foram os fatores que levaram ao surgimento de KPC resistente a este antibiótico e a polimixina B, no hospital Sílvio Ávidos, Colatina, ES, na esperança de sugerir melhores protocolos de contenção deste tipo de infecções.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Conduzir uma análise para verificar a conformidade das práticas de prevenção e controle de infecções, o uso de antibióticos e os procedimentos hospitalares, com o objetivo de avaliar sua contribuição na transmissão e disseminação das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS).

Objetivo Secundário:

Revisão dos prontuários de pacientes positivos para KPC a fim de verificar se foi descrito alguma medida de controle de infecções para esses pacientes; Descrever a prevalência da infecção por *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em pacientes do Hospital Sílvio Ávidos. Analisar o perfil dos pacientes que apresentaram resistência aos carbapenêmicos e a Polimixina B e compará-los entre si; Realizar uma investigação microbiológica para desvendar as possíveis fontes da cepa epidêmica incluindo pacientes, funcionários, materiais, ambiente. Determinar a associação entre a exposição a alguns procedimentos hospitalares e cirúrgicos e o desenvolvimento de colonização e infecção pela KPC. Avaliar taxa de mortalidade dos pacientes infectados pela *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC); Revisar as prescrições dos pacientes contaminados pela *Klebsiella pneumoniae*. Analisar o consumo de antibióticos pelos pacientes positivos para KPC e se o uso inadequado pode ser a causa da resistência aos carbapenêmicos e a Polimixina B; Criar e implantar medidas básicas de prevenção e controle de disseminação das infecções causados por *Klebsiella ssp.* multirresistente, através de um protocolo de atendimento os pacientes infectados internados no Hospital Sílvio Ávidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pesquisadores envolvidos nesta pesquisa se comprometem com o sigilo dos dados pessoais dos pacientes, conforme TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO DE INFORMAÇÕES em anexo.

Benefícios:

A descoberta de fatores que influenciam na disseminação de infecções hospitalares são importantíssimas para desenvolvimento de protocolos de contenção.

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21

Bairro: BOA VISTA II

CEP: 29.102-920

UF: ES

Município: VILA VELHA

Telefone: (27)3421-2063

Fax: (27)3421-2063

E-mail: cep@uvv.br

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES/UVV



Continuação do Parecer: 7.025.344

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante para promoção do conhecimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto assinada - OK

Termos de anuência e confidencialidade - OK

Cronograma - presente

Recomendações:

Seria interessante que houvesse a assinatura do ICEPi, mas será aceita neste caso a assinatura de anuência do hospital. O cronograma só contempla a coleta de dados: falta descrever: levantamento bibliográfico, estatística dos dados, redação do artigo...

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências necessitam ser revistas pelo orientador/pesquisador; mas como não comprometem a ética da pesquisa, será liberada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Anexar no trabalho final o termo assinado pelo ICEPi

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2391102.pdf	02/08/2024 16:48:55		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	REQUERIMENTO_DO_PROJETO_DE_PESQUISA_ICEPI.pdf	02/08/2024 16:47:21	CARLOS EDUARDO TADOKORO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Confidencialidade.pdf	02/08/2024 16:45:21	CARLOS EDUARDO TADOKORO	Aceito
Outros	ANUENCIA_ASSINADA_HMSA.pdf	02/08/2024 16:44:11	CARLOS EDUARDO TADOKORO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	29/07/2024 15:58:41	CARLOS EDUARDO TADOKORO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostopreenchidaassinada.pdf	29/07/2024 15:58:32	CARLOS EDUARDO TADOKORO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21

Bairro: BOA VISTA II

CEP: 29.102-920

UF: ES

Município: VILA VELHA

Telefone: (27)3421-2063

Fax: (27)3421-2063

E-mail: cep@uvv.br

UNIVERSIDADE VILA VELHA -
ES/UVV



Continuação do Parecer: 7.025.344

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VILA VELHA, 23 de Agosto de 2024

Assinado por:
Racire Sampaio Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21
Bairro: BOA VISTA II **CEP:** 29.102-920
UF: ES **Município:** VILA VELHA
Telefone: (27)3421-2063 **Fax:** (27)3421-2063 **E-mail:** cep@uvv.br