 doi: 10.12662/2317-3076jhbs.v14i1.6558.pe6558.2026

ARTIGO ORIGINAL

Disseminação de metalo-β-lactamases em gram-negativos e impacto na mortalidade hospitalar: estudo descritivo em um hospital universitário do Nordeste

Dissemination of metallo-β-lactamases in gram-negative bacteria and impact on in-hospital mortality: a descriptive study in a university hospital in Northeastern Brazil

Afonso Leoncio Saraiva Júnior[1], Lucas Almeida Arruda[2], Bianca Santos de Castro Gadelha[2], Ana Clara Alexandre Guimarães[2], André Jhonathan Dantas[3], Gleiciane Moreira Dantas[3], Maria do Carmo Soares de Azevedo Tavares[3], Ila Fernanda Nunes Lima[3], Paulo César Pereira de Sousa[3,4]

1. Discente do Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Discente do Curso de Graduação em Medicina, Universidade Christus (Unichristus), Fortaleza, CE, Brasil. 3. Laboratório de Microbiologia, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 4. Docente do Curso de Graduação em Medicina, Universidade Christus (Unichristus), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Objetivo: descrever o perfil epidemiológico, microbiológico e os desfechos clínicos de pacientes infectados por bactérias gram-negativas produtoras de metalo-β-lactamases (MBL) ou dupla carbapenemase no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC), Fortaleza-CE, em 2025. Métodos: estudo descritivo e retrospectivo, aprovado pelo CEP (protocolo 6.717.757). Incluídos pacientes com culturas positivas entre janeiro e dezembro de 2025. Identificação microbiana e sensibilidade antimicrobiana realizadas pelo Vitek-2®, com interpretação pelos critérios BrCAST 2025. Dados coletados via REDCap e analisados no R (v4.4.1). Resultados: identificados 43 pacientes únicos, com 68 isolados distribuídos entre dez espécies bacterianas. Predomínio do sexo masculino, com mediana de idade de 56 anos. Klebsiella pneumoniae correspondeu a mais da metade dos isolados. O gene NDM foi o mais prevalente, seguido do IMP. Amostras majoritariamente hematogênicas e urinárias, oriundas de 8 setores hospitalares. O número de óbitos hospitalares foi 15. Conclusão: os achados evidenciam presença ativa e diversificada de bactérias produtoras de MBL no HUWC, com mortalidade expressiva, reforçando a necessidade de vigilância microbiológica sistemática.

Palavras-chave: infecções por bactérias gram-negativas; metalo-beta-lactamases; resistência a carbapenêmicos; Klebsiella pneumoniae; monitoramento epidemiológico.

Abstract

Objective: to describe the epidemiological and microbiological profile and clinical outcomes of patients infected with Metallo-β-lactamases (MBL)-producing or dual-carbapenemase gram-negative bacteria at Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC), Fortaleza-CE, in 2025. Methods: descriptive and retrospective study, approved by the Ethics Committee (protocol 6.717.757). Patients with positive cultures between January and December 2025 were included. Microbial identification and antimicrobial susceptibility testing were performed using the Vitek-2® System, with interpretation according to the 2025 BrCAST criteria. Data were collected via REDCap and analyzed using R (v4.4.1). Results: forty-three unique patients were identified, with 68 isolates distributed across ten bacterial species. Male predominance, with a median age of 56 years. Klebsiella pneumoniae accounted for more than half of the isolates. The ndm gene was the most prevalent, followed by imp. Samples were predominantly from blood and urine, originating from eight (8) hospital wards. The number of in-hospital deaths was 15. Conclusion: the findings demonstrate active and diverse presence of MBL-producing bacteria at HUWC, with significant mortality, reinforcing the need for systematic microbiological surveillance.

Keywords: gram-negative bacterial infections; metallo-beta-lactamases; carbapenem resistance; klebsiella pneumoniae; epidemiological monitoring.

INTRODUÇÃO

Estimativas recentes apontam que, sem intervenções efetivas, 1,91 milhão de mortes poderá ser diretamente atribuída à resistência antimicrobiana até 2050, com um total de 8,22 milhões de óbitos associados a esse fenômeno no mesmo período[1]. Em 2024, a Organização Mundial da Saúde (OMS) atualizou sua lista de patógenos bacterianos prioritários, classificando as Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos (CRE) e Acinetobacter baumannii resistente como ameaças críticas, enquanto Pseudomonas aeruginosa resistente foi categorizada como ameaça de alta prioridade[2].

As carbapenemases são enzimas capazes de hidrolisar os carbapenêmicos, considerados o último recurso terapêutico para infecções por gram-negativos multirresistentes, e comprometer gravemente a eficácia desses agentes[3]. Entre as carbapenemases, as metalo-β-lactamases (MBL) distinguem-se por requererem íons de zinco para a catálise e por serem capazes de hidrolisar praticamente todos os betalactâmicos disponíveis,

Correspondente: Afonso Leoncio Saraiva Junior. E-mail: afonsoleonciosj@outlook.com
Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse
Recebido em: 19 Jun 2026; Revisado em: 21 Ago 2026; Aceito em: 26 Ago 2026

com exceção do aztreonam[3]. O New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM) é considerado um dos determinantes de resistência de maior impacto global, tendo apresentado aumento expressivo de prevalência nas últimas décadas e disseminando-se, com rapidez, por meio de elementos genéticos móveis[4].

A América Latina tem registrado aumento progressivo na detecção de bactérias produtoras de carbapenemases, tendência que se intensificou durante e após a pandemia de covid-19, período em que emergiram cepas com combinações inéditas de mecanismos de resistência, até então não relatadas localmente[5]. No Brasil, além da diversificação dos genes circulantes, observa-se a consolidação do NDM como um dos determinantes de resistência de maior expansão no país, com disseminação geograficamente heterogênea e penetração crescente em regiões historicamente mais vulneráveis do ponto de vista sanitário e assistencial, como o Norte e o Nordeste[6]. Essa dinâmica reflete a pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos, fragilidades estruturais nos sistemas de vigilância e controle de infecções, que favorecem a circulação e a persistência desses determinantes em ambientes hospitalares. Dados locais sobre o perfil epidemiológico e microbiológico dessas infecções são particularmente relevantes em países de média e baixa renda, onde a resistência é frequentemente subnotificada, e as opções terapêuticas mais modernas têm acesso limitado[7].

No contexto do HUWC, um estudo prévio identificou 133 pacientes infectados por bactérias produtoras de MBL entre 2022 e 2024 (8). A atualização desse perfil para 2025 justifica-se pela necessidade de monitoramento contínuo em um cenário de resistência em evolução. O presente estudo dá continuidade a essa linha de investigação, com o objetivo de descrever o perfil epidemiológico, microbiológico e os desfechos clínicos de pacientes infectados por bactérias gram-negativas produtoras de MBL ou dupla carbapenemase atendidos na mesma instituição ao longo desse período.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, que analisou o perfil clínico e epidemiológico de pacientes infectados por microrganismos gram-negativos produtores de metalo-β-lactamase (MBL) ou dupla carbapenemase atendidos pelo Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC).

População e critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes atendidos entre janeiro e dezembro de 2025, com infecção confirmada por bactérias gram-negativas produtoras de MBL ou dupla carbapenemase. As amostras foram coletadas no ambiente hospitalar e processadas pelo Laboratório de Microbiologia da instituição. Para fins analíticos, distinguiu-se a unidade microbiológica da unidade clínica: as análises microbiológicas (distribuição por espécie, gene de resistência, tipo de amostra e setor hospitalar) basearam-se no total de isolados; as análises demográficas e de desfecho clínico consideraram cada paciente uma única vez, tomando como referência o último episódio de internação registrado.

Identificação microbiológica e teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA)

A identificação dos microrganismos e o TSA foram realizados pelo sistema automatizado Vitek-2® (BioMérieux®, França), exceto para polimixina B, determinada por microdiluição em caldo conforme o BrCAST (2025). O Vitek-2® não realiza automaticamente o antibiograma para todos os antimicrobianos em todas as espécies: determinados agentes são omitidos quando há resistência intrínseca ou quando o perfil fenotípico inviabiliza a interpretação automatizada. Por essa razão, os denominadores variam entre os antibióticos avaliados na análise de suscetibilidade.

Caracterização fenotípica e molecular dos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos

A caracterização dos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos foi conduzida em duas etapas. Primeiramente, aplicou-se o teste modificado de inativação de carbapenêmicos (mCIM) e o EDTA-mCIM (eCIM), metodologia fenotípica padronizada pelo BrCAST, que distingue mecanismos enzimáticos dos não enzimáticos. Paralelamente, realizou-se o teste imunocromatográfico NG-TEST CARBA 5® (NG Biotech, França), com detecção simultânea de KPC, NDM, VIM, IMP e OXA-48, interpretado conforme instruções do fabricante. Isolados com mCIM positivo, eCIM positivo e imunocromatografia negativa ou inconclusiva foram registrados como "gene indeterminado". A interpretação dos resultados seguiu os padrões estabelecidos pelo BrCAST (2025).

Coleta e gerenciamento de dados

Os dados foram coletados e gerenciados por meio da plataforma eletrônica REDCap® (Research Electronic Data Capture). Os dados coletados abrangeram sexo, idade, tipo de amostra biológica, setor de internação, microrganismo isolado, presença e classificação da carbapenemase, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e desfecho clínico. As informações foram organizadas em planilhas eletrônicas (Microsoft Excel® 2019) e exportadas para análise estatística.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no ambiente R (versão 4.4.1; R Core Team, 2024), utilizando os pacotes readxl, tidyr, dplyr, ggplot2 e stringr. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas. Para comparação entre grupos, aplicaram-se o teste qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher, conforme adequabilidade (frequência esperada inferior a 5). As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão (σ) ou mediana e intervalo interquartílico (Q1–

Q3), de acordo com a normalidade da distribuição avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ em todos os testes.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital sob o número do parecer 6.717.757 (CAAE: 77416324.0.0000.5045), em conformidade com a Resolução n.º 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, e conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque e suas revisões posteriores.

RESULTADOS

No período compreendido entre janeiro e dezembro de 2025, foram identificados 43 pacientes únicos com culturas positivas para bactérias gram-negativas produtoras de metalo-carbapenemase ou dupla carbapenemase no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). As características clínicas e demográficas estão descritas na tabela 1.

A população estudada era predominantemente adulta de meia-idade a idosa, com predomínio do sexo masculino. A taxa de mortalidade hospitalar de 34,9% (n = 15), conforme detalhado na tabela 1, foi inferior à registrada no mesmo hospital no período 2022–2024 (43,6%) (8).

Tabela 1. Características clínicas de pacientes infectados por bactérias gram-negativas produtoras de metalo-carbapenemase e dupla carbapenemase no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza-CE, entre janeiro de 2025 e dezembro de 2025.

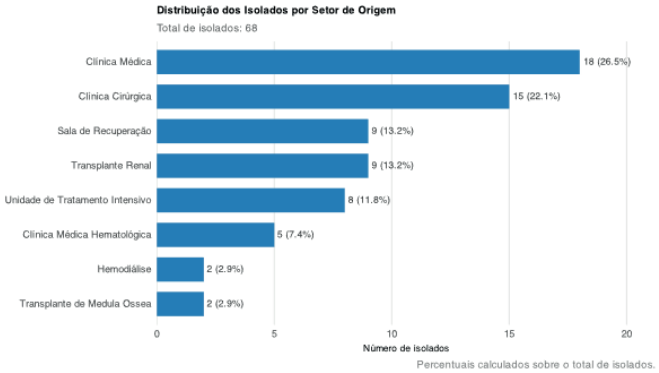
Variáveis demográficas	N (%)
Faixa etária	
< 30	1 (2,3)
30–39	5 (11,6)
40–49	5 (11,6)
50–59	14 (32,6)
60–69	7 (16,3)
70–79	9 (20,9)
≥ 80	2 (4,7)
Sexo	
Feminino	16 (37,2)
Masculino	27 (62,8)
Desfecho do paciente	
Alta	28 (65,1)
Óbito	15 (34,9)

Os percentuais foram calculados com base no total de pacientes únicos incluídos no estudo (n = 43).
Fonte: elaboração própria (2026).

Quanto às amostras biológicas, as hemoculturas representaram a principal fonte de isolamento (n = 29; 42,6%), seguidas pelas uroculturas (n = 19; 27,9%), aspirado traqueal (n = 6; 8,8%), fragmento ósseo (n = 4; 5,9%), ponta de cateter (n = 3; 4,4%), partes moles (n = 2; 2,9%) e amostras de sítios cirúrgicos e cavitários em menor frequência, incluindo fragmento de tecido, lavado bronco-alveolar, parede abdominal e peritônio pélvico (n = 1; 1,5% cada).

Os isolados foram provenientes de 8 setores distintos do hospital, com ampla distribuição entre clínicas médicas, cirúrgicas, unidades de terapia intensiva e setores de transplante, conforme apresentado na figura 1.

Figura 1. Distribuição dos isolados de bactérias gram-negativas produtoras de metalo-carbapenemase e dupla carbapenemase por setor hospitalar no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza-CE, entre janeiro de 2025 e dezembro de 2025.



Os percentuais foram calculados com base no total de amostras biológicas incluídas no estudo (n = 68).
Fonte: elaboração própria (2026).

Foram identificados 68 isolados no total, distribuídos entre dez espécies bacterianas distintas. Klebsiella pneumoniae correspondeu a mais da metade dos isolados, sendo as demais espécies apresentadas na tabela 2.

Quanto ao gene de resistência, em 53% dos isolados (n = 36), não foi possível confirmar o gene ou o mecanismo envolvido pelo painel imunocromatográfico utilizado. Esses isolados, contudo, apresentaram fenótipo MBL confirmado pelos testes fenotípicos mCIM e eCIM, indicando a presença de metalo-β-lactamase não detectável pelo painel do NG-TEST CARBA 5®, que cobre apenas as variantes NDM, VIM, IMP, KPC e OXA-48. Entre os genes identificados, a NDM foi a mais prevalente, seguida da Imipenemase (IMP) e da dupla carbapenemase KPC/NDM. A distribuição completa por gene e tipo de carbapenemase está descrita na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição dos isolados por espécie e gene de resistência, obtidos de pacientes atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza-CE, entre janeiro de 2025 e dezembro de 2025.

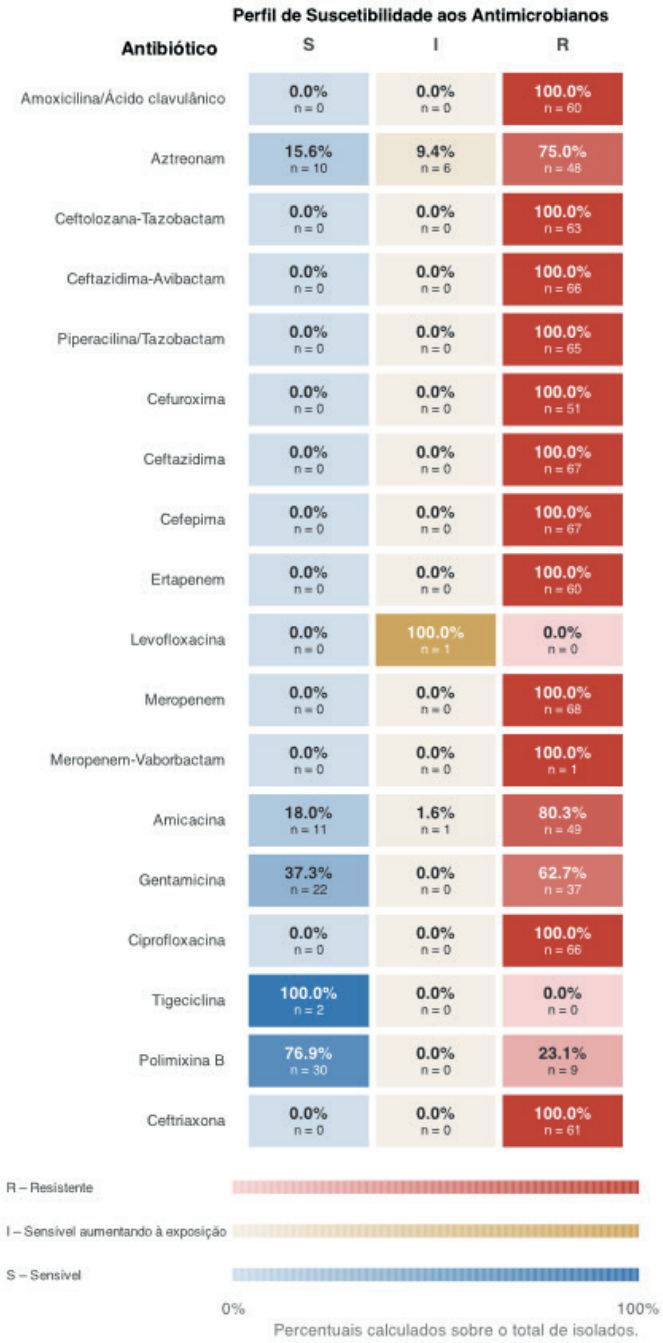
Espécie / Variável	N (%)
Micro-organismo	
Klebsiella pneumoniae	40 (58,8)
Proteus mirabilis	8 (11,8)
Pseudomonas aeruginosa	6 (8,8)
Providencia stuartii	5 (7,4)
Serratia marcescens	3 (4,4)
Klebsiella aerogenes	2 (2,9)
Pseudomonas putida	1 (1,5)
Proteus hauseri	1 (1,5)
Escherichia coli	1 (1,5)
Enterobacter cloacae complex	1 (1,5)
Gene de resistência	
Indeterminado	36 (53,0)
New Delhi Metalo-β-lactamase (NDM)	24 (35,3)
Imipenemase (IMP)	4 (5,9)
Dupla carbapenemase (KPC/NDM)	3 (4,4)
Verona Integron Metalo-β-lactamase (VIM)	1 (1,5)
Tipo de carbapenemase	
Metalo-carbapenemase	65 (95,6)
Dupla carbapenemase	3 (4,4)

Fonte: elaboração própria (2026).

A análise do perfil de suscetibilidade antimicrobiana revelou resistência universal ao meropenem, à ceftazidima-avibactam, ao ceftolozana-tazobactam e à ciprofloxacina. A polimixina B apresentou o melhor perfil de atividade entre os agentes testados, enquanto os aminoglicosídeos e o aztreonam demonstraram sensibilidade parcial. Os resultados detalhados encontram-se na figura 2.

A análise do desfecho clínico em relação às variáveis categóricas principais não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$) para nenhuma das variáveis estudadas, incluindo tipo de carbapenemase, gene de resistência, sexo e amostra biológica. Os isolados foram distribuídos entre os seguintes setores: Clínica Médica, Clínica Médica Hematológica, Unidade de Tratamento Intensivo, Clínica Cirúrgica, Transplante Renal, Sala de Recuperação, Transplante de Medula Óssea e Hemodiálise. Os resultados completos da análise estão apresentados na tabela 3.

Figura 2. Perfil de suscetibilidade antimicrobiana de isolados de bactérias gram-negativas produtoras de metalo-carbapenemase e dupla carbapenemase no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza-CE, entre janeiro de 2025 e dezembro de 2025



Fonte: elaboração própria (2026).

Tabela 3. Fatores associados ao desfecho dos pacientes infectados por bactérias gram-negativas produtoras de metalo-carbapenemase e dupla carbapenemase no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza-CE, entre janeiro de 2025 e dezembro de 2025.

Variável	Alta N (%)	Óbito N (%)	p-value
Tipo de carbapenemase			
Dupla carbapenemase	1 (50,0%)	1 (50,0%)	1,000
metalo-carbapenemase	27 (65,9%)	14 (34,1%)	
Gene de resistência			
Dupla carbapenemase (KPC/NDM)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,714
IMP	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
NDM	9 (56,2%)	7 (43,8%)	
Não confirmado	16 (72,7%)	6 (27,3%)	
Sexo			
Feminino	11 (68,8%)	5 (31,2%)	0,700
Masculino	17 (63,0%)	10 (37,0%)	
Categoria do setor			
Clínica Cirúrgica	6 (75.0%)	2 (25.0%)	0,182
Clínica Médica	7 (58.3%)	5 (41.7%)	
Clínica Médica Hematológica	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
Hemodiálise	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
Sala de Recuperação	7 (87.5%)	1 (12.5%)	
Transplante Renal	4 (80.0%)	1 (20.0%)	
Transplante de Medula Óssea	0 (0.0%)	2 (100.0%)	
Unidade de Tratamento Intensivo	2 (33.3%)	4 (66.7%)	
Amostra biológica			
Aspirado traqueal	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0,551
Fragmento de tecido	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Fragmento ósseo	4 (100,0%)	0 (0,0%)	
Glúteo	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Parede abdominal	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Partes moles	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Ponta de cateter	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
Sangue	8 (53,3%)	7 (46,7%)	
Urina	9 (64,3%)	5 (35,7%)	

Qui-quadrado ou Teste exato de Fisher (quando frequência esperada < 5).
Fonte: elaboração própria (2026).

A distribuição dos óbitos entre os setores hospitalares e o tipo de amostra biológica não atingiu significância estatística (p=0,182 e p=0,551, respectivamente), conforme demonstrado na tabela 3. Destacou-se, contudo, que as hemoculturas corresponderam à maior proporção dos casos fatais com 7 dos 15 óbitos (46,7%), proporção superior à sua representatividade no total de isolados (42,6%), sugerindo impacto desproporcional da bacteremia na mortalidade da coorte.

DISCUSSÃO

O presente estudo identificou o predomínio do sexo masculino entre os pacientes infectados (n = 27; % = 62,8) por bactérias gram-negativas produtoras de metalo-carbapenemase e dupla carbapenemase, achado consistente com a literatura epidemiológica sobre infecções hospitalares por patógenos multirresistentes[9]. Embora sem significância estatística (p

= 0,700), observou-se, também, maior taxa de óbitos em homens (37,0%), padrão alinhado a estudos que apontam maior gravidade de quadros sépticos nesse grupo[10]. O maior acometimento masculino pode ser atribuído à maior prevalência de comorbidades cardiovasculares e metabólicas, diferenças imunológicas na resposta inflamatória sistêmica e maior exposição a procedimentos invasivos e internações prolongadas[11].

A faixa etária, predominante, entre 50 e 59 anos aponta a idade avançada como um fator de risco para mortalidade em infecções por bacilos gram-negativos multirresistentes[12], podendo ser atribuída à imunossenescência[13], maior carga de comorbidades crônicas[14] e maior exposição cumulativa a antimicrobianos e hospitalizações prévias[15].

A taxa de mortalidade relacionada a hemoculturas correspondeu a 46,7% dos óbitos, embora representassem apenas 42,6% do total de amostras. Esse cenário indica que a bacteremia por gram-negativos produtores dessa enzima é um marcador de gravidade com impacto desproporcional na mortalidade.

A taxa de mortalidade hospitalar observada no presente estudo (34,9%) foi inferior à registrada no mesmo hospital no período 2022-2024 (43,6%) (8). Embora o tamanho amostral reduzido impeça inferências sobre tendência temporal, essa diferença pode refletir o fortalecimento das práticas de controle de infecção e maior familiaridade da equipe com o manejo desses patógenos. A maior representatividade de setores cirúrgicos e clínicos em relação à UTI, historicamente associada à maior mortalidade[14], e as eventuais mudanças no perfil clínico dos pacientes incluídos também podem ter contribuído para esse resultado.

A ampla distribuição dos isolados pelos setores hospitalares indica que a disseminação de bactérias produtoras de metalo-β-carbapenemases ultrapassa o ambiente de terapia intensiva, impactando as estratégias de controle de infecção. A predominância no setor Clínica Médica (n = 18; 26,5% dos 68 isolados) pode decorrer de internações prolongadas, colonização persistente pós-alta da UTI e disseminação horizontal mediada por plasmídeos (16). Esta última é uma característica central dos genes codificadores de MBL, frequentemente associados a elementos genéticos móveis, como íntegrons e transposons[17].

A análise de isolados na UTI (n = 8; 11,8% dos 68 isolados) corrobora a associação clássica entre o ambiente crítico e a emergência de patógenos multirresistentes. Fatores predisponentes como ventilação mecânica, dispositivos invasivos, uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro e elevada pressão seletiva favorecem a seleção e a transmissão de cepas resistentes nesse setor[14].

Os setores de transplante renal e medula óssea também registraram casos, ainda que em menor frequência. Nesses setores, a imunossupressão induzida por medicamentos confere vulnerabilidade adicional, tornando as infecções por produtores de carbapenemases uma ameaça crítica à sobrevida de transplantados[18]. A ausência de diferença estatística na distribuição dos óbitos entre os setores (p=0,182) pode refletir limitações no tamanho amostral, e não uma equivalência real de risco epidemiológico.

A predominância de hemoculturas (42,6%) e uroculturas (27,9%) como principais fontes de isolamento é compatível com o perfil de infecções hospitalares por gram-negativos multirresistentes. As bacteremias por Enterobacterales e não fermentadores produtores de carbapenemases estão consistentemente associadas à elevada mortalidade, sobretudo quando há atraso na administração de terapia antimicrobiana adequada[19]. A infecção de corrente sanguínea representa marcador de invasividade e gravidade sistêmica, sendo considerada uma das apresentações mais críticas das IRAS[20].

O tamanho amostral reduzido (n = 43), reflexo da baixa prevalência de produtores de MBL em um único centro ao longo de um ano, configura a principal limitação analítica. Esse dimensionamento restringe o poder estatístico para detectar diferenças entre subgrupos, de modo que a ausência de significância não deve ser interpretada como equivalência clínica. A natureza unicêntrica limita, adicionalmente, a generalização dos achados, embora os dados sejam representativos da realidade epidemiológica local.

Embora as infecções do trato urinário por bactérias produtoras de carbapenemases apresentem prognóstico historicamente mais favorável que outros focos, elas representaram parcela expressiva dos casos[21].

A predominância de K. pneumoniae corrobora seu papel como o principal reservatório hospitalar de carbapenemases globalmente[22]. Embora classicamente associada à produção de KPC no Brasil, a espécie tem sido alvo de crescente disseminação de metalo-β-lactamases pós-COVID-19, particularmente NDM, o que amplia a complexidade terapêutica e agrava o prognóstico[23]. Essa transição de perfil é consistente com os dados do presente estudo e com tendência documentada na região Norte e Nordeste do Brasil[6]. A dispersão clonal e plasmidial de K. pneumoniae, favorecida por sua cápsula polissacarídica e por elementos genéticos móveis, consolida-a como um dos maiores desafios ao controle de infecção hospitalar[24].

Produtores de NDM, gene mais prevalente no estudo, são tipicamente resistentes a todos os betalactâmicos, exceto ao aztreonam, cuja combinação com inibidores (aztreonam-avibactam) ainda enfrente disponibilidade limitada e evidências emergentes no Brasil[25]. O avibactam protege o aztreonam da degradação pelas β-lactamases de espectro estendido e KPC frequentemente coproduzidas nesses isolados, ampliando sua atividade clínica[25]. Ademais, a detecção de dupla carbapenemase (KPC/NDM) em 4,4% da amostra reflete o acúmulo de mecanismos de resistência mesmo isolado, anulando a terapia convencional.

O predomínio de K. pneumoniae e do gene NDM é consistente

com os dados históricos do próprio HUWC, em que essa espécie correspondeu a 74,4% dos isolados, e o NDM foi identificado em 77,4% dos casos entre 2022 e 2024 (8). O tamanho amostral reduzido limita inferências sobre tendência temporal real, e a diferença observada pode refletir variação amostral.

Proteus mirabilis figurou como a segunda espécie mais prevalente (11,8%), seguida por Pseudomonas aeruginosa (8,8%) e Providencia stuartii (7,4%). Do ponto de vista terapêutico, a resistência intrínseca de P. mirabilis às polimixinas representa uma limitação crítica, pois elimina a única opção antimicrobiana que se mostrou ativa no estudo para outros pacientes[26].

Embora 53,0% dos isolados não tenham apresentado gene identificado pelo painel imunocromatográfico, todos exibiram mCIM e eCIM positivos, confirmando o fenótipo MBL por via enzimática. Em P. aeruginosa, a hipótese mais provável no contexto brasileiro é a presença da enzima SPM-1, responsável por cerca de 66,9% das MBLs nessa espécie e não coberta pelo painel do NG-TEST CARBA 5®[27]. Em K. pneumoniae, espécie predominante nesta coorte, os isolados fenotipicamente MBL com imunocromatografia negativa podem refletir variantes NDM não detectadas pelo painel, como NDM-5, NDM-7 (6) ou outros genes MBL menos prevalentes, como VIM em linhagens atípicas. A dispersão plasmidial característica de K. pneumoniae favorece a aquisição e a diversificação desses determinantes[24], reforçando a necessidade de caracterização molecular por PCR ou sequenciamento para uma vigilância adequada desses isolados.

Essa limitação do painel imunocromatográfico, ao impedir a caracterização molecular completa de mais da metade dos isolados, restringe inferências sobre a disseminação clonal ou plasmidial dos mecanismos circulantes e pode subestimar a prevalência real dessas variantes. Os dados de distribuição gênica devem, portanto, ser interpretados com cautela.

A polimixina B apresentou o melhor perfil de atividade (76,9% de sensibilidade), seguida pela gentamicina (37,9%) e pelo aztreonam (15,6%). Por outro lado, a resistência de 23,1% à polimixina B é clinicamente alarmante, dado que este agente constitui a principal alternativa terapêutica em cenários de resistência pan- β-lactâmica[28].

Esquemas combinados baseados em polimixinas, como a associação de polimixina B a aminoglicosídeos, são frequentemente empregados como terapia de resgate em infecções graves por gram-negativos multirresistentes[29]. Contudo, a toxicidade inerente a essas combinações, sobretudo a nefrotoxicidade, limita seu emprego, em especial em pacientes com comorbidades renais prévias[30].

Nesse contexto, a combinação de aztreonam com ceftazidima-avibactam desponta como alternativa off-label relevante. O avibactam protege o aztreonam da degradação por β-lactamases de espectro estendido e KPC coproduzidas, enquanto o aztreonam mantém atividade perante as metalo-β-lactamases[25]. Estudos in vitro demonstraram atividade dessa combinação contra Enterobacterales produtoras de NDM com resistência pan-betalactâmica[25], tornando-a particularmente pertinente no cenário do HUWC, em que 23,1% dos isolados são resistentes à polimixina B.

CONCLUSÃO

Os achados confirmam que infecções por gram-negativos produtores de metalo-carbapenemase representam importante ameaça no HUWC, associadas à elevada mortalidade, resistência extremamente limitante e ampla distribuição setorial. A predominância de K. pneumoniae e do gene NDM reforça a necessidade de caracterização molecular sistemática, uma vez que a identificação fenotípica é insuficiente para a vigilância epidemiológica e o manejo de cenários de resistência pan-betalactâmica. A resistência à polimixina B em 23,1% dos isolados compromete o principal agente de resgate disponível na instituição, sinalizando a necessidade de monitoramento contínuo desse perfil de suscetibilidade.

Do ponto de vista assistencial, os resultados sustentam o fortalecimento dos programas de gerenciamento dos antimicrobiano, a incorporação de biologia molecular à vigilância microbiológica de rotina e a implementação de estratégias de prevenção e controle de infecção que abranjam todos os setores hospitalares, e não apenas as unidades de terapia intensiva.

REFERÊNCIAS

1. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. The Lancet. 2024 Sep; 404(10459):1199–226. doi:10.1016/S0140-6736(24)01867-1. PubMed PMID: 39299261.

2. Sati H, Carrara E, Savoldi A, Hansen P, Garlasco J, Campagnaro E, et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis. 2025 Sep; 25(9):1033–43. doi:10.1016/S1473-3099(25)00118-5 PubMed PMID: 40245910.

3. Bonnin RA, Jousset AB, Emeraud C, Oueslati S, Dortet L, Naas T. Genetic Diversity, Biochemical Properties, and Detection Methods of Minor Carbapenemases in Enterobacterales. Front Med. 2021 Jan; 7: 616490. doi:10.3389/fmed.2020.616490 PubMed PMID: 33553210; PubMed Central PMCID: PMC7855592.

4. Nahar L, Hagiya H, Gotoh K, Asaduzzaman M, Otsuka F. New Delhi Metallo-Beta-Lactamase Inhibitors: A Systematic Scoping Review. J Clin Med. 2024 Jul; 13(14): 4199. doi:10.3390/jcm13144199 PubMed PMID: 39064239; PubMed Central PMCID: PMC11277577.

5. Thomas GR, Corso A, Pasterán F, Shal J, Sosa A, Pillonetto M, et al. Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. Emerg Infect Dis. 2022 Nov; 28(11): e220415. doi:10.3201/eid2811.220415 PubMed PMID: 36286547; PubMed Central PMCID: PMC9622262.

6. Santos CS, Silva MJ, Santos PA, Miranda EV, Duarte AB, Aires CA, et al. Nationwide Burden of Metallo-β-Lactamase Genes in Brazilian Clinical Klebsiella

pneumoniae Isolates: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics. 2025 Sep; 14(9): 951. doi:10.3390/antibiotics14090951 PubMed PMID: 41009929; PubMed Central PMCID: PMC12466462.

7. Mishra A, Dwivedi R, Faure K, Morgan DJ, Cohn J. Estimated undertreatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in eight low-income and middle-income countries: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2025 Sep; 25(9): 1011–9. doi:10.1016/S1473-3099(25)00108-2 PubMed PMID: 40318677.

8. Lima DT, Farias GW, Junior AL, Lobo AC, Martins CV, Dantas AJ, et al. Metallo-Beta-Lactamases: Epidemiological Profile and Clinical Outcome in Gram-Negative Bacteria. Microbiol Arch Int J. 2025 Dec; 8(1): 23–7. doi:10.51470/MA.2026.8.1.23.

9. Hu H, Wang Y, Sun J, Wang Y, Zhou J, Shi Q, et al. Risk factors and molecular epidemiology of intestinal colonization by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in patients with hematological diseases: a multicenter case–control study. Microbiol Spectr. 2024 Jul; 12(7): e04299-23. doi:10.1128/spectrum.04299-23.

10. Thompson KJ, Finfer SR, Woodward M, Leong RN, Liu B. Sex differences in sepsis hospitalisations and outcomes in older women and men: A prospective cohort study. J Infect. 2022 Jun; 84(6): 770–6. doi:10.1016/j.jinf.2022.04.035

11. Pires S, Peignier A, Seto J, Smyth DS, Parker D. Biological sex influences susceptibility to Acinetobacter baumannii pneumonia in mice. JCI Insight. 2020 Abr; 5(7): e132223. doi:10.1172/jci.insight.132223 PubMed PMID: 0.

12. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2021 Feb; 27(2): 228–35. doi:10.1016/j.cmi.2020.10.016 PubMed PMID: 33130270.

13. Çölkesen F, Tarakçı A, Eroğlu E, Kacar F, Armağan ŞÖ, Can S, et al. Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection and Its Risk Factors in Older Adult Patients. Clin Interv Aging. 2023 Jul; 18: 1037–45. doi:10.2147/CIA.S406214.

14. Kuloglu TO, Unuvar GK, Cevahir F, Kilic AU, Alp E. Risk factors and mortality rates of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in intensive care units. J Intensive Med. 2024 Jan; 4(3): 347–54. doi:10.1016/j.jointm.2023.11.007.

15. Falcone M, Tiseo G, Carbonara S, Marino A, Di Caprio G, Carretta A, et al. Mortality Attributable to Bloodstream Infections Caused by Different Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results From a Nationwide Study in Italy (ALARICO Network). Clin Infect Dis. 2023 Jun; 76(12): 2059–69. doi:10.1093/cid/ciad100.

16. Macesic N, Hawkey J, Vezina B, Wisniewski JA, Cottingham H, Blakeway LV, et al. Genomic dissection of endemic carbapenem resistance reveals metallo-beta-lactamase dissemination through clonal, plasmid and integron transfer. Nat Commun. 2023 Aug; 14(1): 4764. doi:10.1038/s41467-023-39915-2

17. Mitra S, Naha S, Chakraborty J, De S, Kaur H, Majumdar T, et al. Diversity of mobile genetic elements in carbapenem-resistant Enterobacterales isolated from the intensive care units of a tertiary care hospital in Northeast India. Front Microbiol. 2025 May; 16: 1543427. doi:10.3389/fmicb.2025.1543427

18. Lu J, Zhang A, Han L, Guo Z, Cui W, Jiang Y, et al. Clinical Outcomes and Risk Factors for Death following Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection in Solid Organ Transplant Recipients. Microbiol Spectr. 2023 Feb; 11(1): e04755-22. doi:10.1128/spectrum.04755-22 PubMed PMID: 36515527; PubMed Central PMCID: PMC9927413.

19. Pinto G, Bartilotti Matos F, Gorgulho A, Teixeira T, Oliveira R, Gomes V, et al. Temporal Trends in the Management and Mortality Associated With Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Enterobacterales: A Cohort Study. Cureus. 2025 Apr; 17(4): e81902. doi:10.7759/cureus.81902 PubMed PMID: 40342464; PubMed Central PMCID: PMC12061204.

20. Conroy OD, Mazzella A, Choi H, Elmes J, Wilson M, Chudasama DY, et al. Bloodstream Infections in Critical Care Units in England, April 2017 to March 2023: Results from the First Six Years of a National Surveillance Programme. Microorganisms. 2025 Jan; 13(1):183. doi:10.3390/microorganisms13010183 PubMed PMID: 39858951; PubMed Central PMCID: PMC11767419.

21. Zhang X, Miao S, Ji C, Hu W. Risk factors and treatment advances for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in the urinary tract. Front Cell Infect Microbiol. 2026 Jan; 15: 1724851. doi:10.3389/fcimb.2025.1724851 PubMed PMID: 41586311; PubMed Central PMCID: PMC12824016.

22. Lin X chen, Li C li, Zhang S yang, Yang X feng, Jiang M. The Global and Regional Prevalence of Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2024 Feb; 11(2): ofad649. doi:10.1093/ofid/ofad649.

23. Barros TBC, Rodrigues YC, Lobato ARF, Dutra LMG, dos Reis HS, Garcia AJP, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in Northern Region, Brazil: A Shift Towards NDM Producers. Antibiotics. 2025 Aug; 14(9): 866. doi:10.3390/antibiotics14090866 PubMed PMID: 41009846; PubMed Central PMCID: PMC12466534.

24. Li Y, Farzana R. Mobile genetic elements in shaping Klebsiella pneumoniae pathogenicity. Front Microbiol. 2026 Jan; 16: 1730961. doi:10.3389/fmicb.2025.1730961.

25. Brauncajs M, Bielec F, Malinowska M, Pastuszak-Lewandoska D. Aztreonam Combinations with Avibactam, Relebactam, and Vaborbactam as Treatment for New Delhi Metallo-β-Lactamase-Producing Enterobacterales Infections—In Vitro Susceptibility Testing. Pharmaceuticals. 2024 Mar; 17(3): 383. doi:10.3390/ph17030383 PubMed PMID: 38543169; PubMed Central PMCID: PMC10975290.

26. Bedenić B, Pospišil M, Nađ M, Bandić Pavlović D. Evolution of β-Lactam Antibiotic Resistance in Proteus Species: From Extended-Spectrum and Plasmid-Mediated AmpC β-Lactamases to Carbapenemases. Microorganisms. 2025 Feb; 13(3): 508. doi:10.3390/microorganisms13030508. PubMed PMID: 40142401; PubMed Central PMCID: PMC11946153.

27. Santos PASD, Silva MJA, Gouveia MIM, Lima LNGC, Quaresma AJPG, Lima PDLD, et al. The Prevalence of Metallo-Beta-Lactamese-(MβL)-Producing Pseudomonas aeruginosa Isolates in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. Microorganisms. 2023 Sep; 11(9). doi:10.3390/microorganisms11092366.

28. Shahzad S, Willcox MD, Rayamajhee B. A Review of Resistance to Polymyxins and Evolving Mobile Colistin Resistance Gene (mcr) among Pathogens of Clinical Significance. Antibiotics. 2023 Nov; 12(11):1597. doi:10.3390/antibiotics12111597 PubMed PMID: 37998799; PubMed Central PMCID: PMC10668746.

29. Abboud CS, Rao GG, Souza EE, Zavascki AP, Kiffer C. Effect of polymyxin B-containing regimens on renal function for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriacea mediastinitis. Braz J Infect Dis. 2017 Nov; 22(1): 51–4. doi:10.1016/j.bjid.2017.10.006 PubMed PMID: 29182906; PubMed Central PMCID: PMC9425646.

30. Xia GL, Xu X, You XB, Wang X, Feng DD, Lei S, et al. Efficacy and nephrotoxicity of polymyxin B in elderly patients with carbapenem resistant bacterial infection. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2023 Nov; 22: 101. doi:10.1186/s12941-023-00647-2 PubMed PMID: 37968642; PubMed Central PMCID: PMC10652515.

Como citar este artigo/ How to cite this article:
Saraiva AL Júnior, Arruda LA, Gadelha BS, Guimarães AC, Dantas AJ, Dantas GM, et al. Disseminação de metalo-β-lactamases em gram-negativos e impacto na mortalidade hospitalar: estudo descritivo em um hospital universitário do Nordeste. J Health Biol Sci. 2026; 14(1): e6558