




Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de Carbapenemase*

Epidemiological profile of healthcare-associated infections caused by Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

Perfil epidemiológico de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria causadas por Enterobacterias productoras de Carbapenemasa

Como citar este artigo:

Alvim ALS, Couto BRGM, Gazzinelli A. Epidemiological profile of healthcare-associated infections caused by Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Rev Esc Enferm USP. 2019;53:e03474. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018001903474>

 André Luiz Silva Alvim¹

 Bráulio Roberto Gonçalves Marinho Couto²

 Andrea Gazzinelli¹

* Extraído da dissertação “Fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de Carbapenemase portadoras do gene blaKPC”, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Centro Universitário de Belo Horizonte – UniBH, Departamento de Engenharia e Estatística, Belo Horizonte, MG, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To study the epidemiological profile of Healthcare-associated Infections caused by Enterobacteria which carry the *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase gene (blaKPC) in the hospital environment. **Method:** A descriptive study was conducted in a private hospital in Belo Horizonte, MG, Brazil, which included all patients with infections caused by Enterobacteriaceae which carry the *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase gene. The data were collected by the Automated System of Hospital Infection Control and analyzed by descriptive statistics by the *Epi Info 7* program. **Results:** Eighty-two (82) patients participated in the study. *Klebsiella pneumoniae* was the most frequent species (68%) isolated in blood (30%), bronchoalveolar lavage (22%) and urine (18%), while catheter-associated bloodstream infection (30%) predominated regarding topography. A case fatality rate of 62% is highlighted in evaluating the outcome. **Conclusion:** The resistance genes spread rapidly, limiting the antimicrobial options for treating infectious diseases. The epidemiological profile of Healthcare-Associated Infections found in this study can be prevented by prevention and infection control programs.

DESCRIPTORS

Enterobacteriaceae; Cross Infection; Drug Resistance; Microbial; Infection Control.

Autor correspondente:

André Luiz Silva Alvim
Rua Tamarindos, 383, Eldorado
CEP 32310-550 – Contagem, MG, Brasil
andrealvim1@hotmail.com

Recebido: 08/02/2018
Aprovado: 06/12/2018

INTRODUÇÃO

“As Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) representam um grave problema de saúde pública mundial, pois acarretam o prolongamento do tempo de internação, a elevação dos custos assistenciais e o aumento da morbimortalidade nos serviços de saúde⁽¹⁾. Estima-se que na Europa a incidência seja de 4 milhões de pacientes internados/ano. Nos Estados Unidos, anualmente, são notificadas aproximadamente 1,7 milhões de IRAS com registros acima de 90 mil óbitos. Já no Brasil, sabe-se que o último estudo de abrangência nacional mostrou uma prevalência de IRAS de 15% nos hospitais”⁽¹⁻³⁾.

Os antibióticos (ATB) revolucionaram o tratamento das IRAS, representando um grande avanço para a medicina moderna. No entanto, o uso empírico, indiscriminado e irracional dessas substâncias tornou-se um fator exponencialmente perigoso para o desenvolvimento da resistência antimicrobiana⁽⁴⁻⁶⁾.

Dentre as bactérias de importância epidemiológica que apresentam um crescimento desenfreado em seu perfil de resistência, destacam-se as Enterobactérias produtoras de Carbapenemase que carregam o gene blaKPC (EPC-KPC). Esses microrganismos se disseminam de forma rápida e, por limitarem as opções terapêuticas para os pacientes infectados, acabam se associando a uma alta taxa de mortalidade^(5,7-8).

Embora os estudos internacionais estejam bem avançados em relação à temática, principalmente nos aspectos que tangem à rápida detecção laboratorial genotípica do microrganismo no ambiente hospitalar, a Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que ainda existem lacunas de pesquisas que devem ser mais bem investigadas. Além disso, no Brasil, os dados são limitados em relação aos aspectos epidemiológicos sobre o gene blaKPC entre as enterobactérias⁽⁸⁻¹¹⁾.

Acredita-se que os dados servirão de subsídios para amplas discussões relacionadas ao planejamento de ações que reduzam a chance de infecção nos Estabelecimentos Assistenciais de Saúde. Por esse motivo, o estudo objetivou levantar o perfil epidemiológico das IRAS causadas por Enterobactérias produtoras de carbapenemase que carregam o gene blaKPC no ambiente hospitalar.

MÉTODO

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico e descritivo.

CENÁRIO

Desenvolvido em um hospital privado geral de Belo Horizonte, MG, Brasil. A instituição possui 167 leitos de internação e 30 leitos de Terapia Intensiva, com uma média de 1.130 pacientes internados por mês e realiza aproximadamente 7.389 cirurgias por ano.

A notificação das IRAS é realizada por meio de busca ativa prospectiva pelos enfermeiros do Serviço de Controle de Infecção. Utiliza-se neste caso da metodologia do sistema *National Healthcare Safety Network* (NHSN), do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) com apoio de um *software* de Controle de Infecções Hospitalar⁽¹²⁾. Desde 2002, a metodologia NHSN foi incorporada pelo hospital de estudo para diagnóstico das IRAS, justificando a escolha dos critérios do CDC para notificação das IRAS.

POPULAÇÃO

A população potencial do estudo foi composta de 82 (100%) pacientes que adquiriram IRAS causadas por EPC-KPC entre 2013 e 2017. Todos os pacientes diagnosticados com o gene blaKPC tiveram confirmação fenotípica pelo laboratório do hospital de estudo e genotípica pelo Laboratório Central de Saúde Pública de Minas Gerais⁽¹³⁾.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: ter 18 anos ou mais de idade e ter 3 dias ou mais de internação no ambiente hospitalar. Segundo o CDC, configuram-se IRAS quando a data do evento ocorre durante o terceiro dia de admissão ou após este período^(12,14).

A delimitação temporal (2013 a 2017) ocorreu pelo fato de o prontuário eletrônico no hospital de estudo ter sido implantado totalmente em junho/2012. Além de ter havido uma grande reforma estrutural nas três Unidades de Terapia Intensiva no mesmo período, que poderia contribuir para uma alteração do perfil microbiológico local.

COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada entre janeiro e maio de 2017 pelo próprio pesquisador por meio de busca no Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar (SACIH) e prontuário eletrônico do paciente. O SACIH foi criado e validado em 1993 por médicos, estatísticos e analistas de sistema por meio da metodologia adaptada do *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) dos Estados Unidos^(2,12).

O instrumento de coleta foi composto de dados sociodemográficos (idade, sexo, cor, escolaridade e estado civil) e epidemiológicos (microrganismo, espécime, topografia das IRAS, concentração mínima inibitória dos antimicrobianos que seguem os padrões do *Clinical & Laboratory Standards Institute* e o desfecho do paciente)⁽¹⁴⁾.

ANÁLISE E TRATAMENTO DOS DADOS

Depois da compilação das informações, os resultados foram agregados em uma planilha gerada pelo *Microsoft Excel 2013*[®].

Para o tratamento dos dados, foram realizadas análise estatística descritiva pelo programa *Epi Info*[®] versão 7 para apresentação de valores absolutos, porcentagens, intervalos de confiança de 95% (IC 95%), média e desvio-padrão.

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa sob número de protocolo 1.887.637 (2017) obedecendo à Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, que diz respeito às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos⁽¹⁵⁾.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi constituída por 82 (100%) pacientes com uma média da idade de 71 anos (dp±13,6), sendo a idade mínima de 30, e máxima de 93 anos. O perfil sociodemográfico (Tabela 1) mostrou prevalência do sexo masculino (66%), casados (57%), de cor branca (66%) e com ensino médio concluído (49%).

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico dos pacientes com IRAS causadas por Enterobactérias portadoras do gene – Belo Horizonte, MG, Brasil, 2017.

Variáveis	n	%	IC95%
Sexo			
Feminino	28	34	25-39
Masculino	54	66	61-75
Estado civil			
Casado	47	57	46-68
Separado/Outros	23	28	19-39
Solteiro	12	15	8-24
Cor			
Branca	54	66	55-76
Negra	18	22	14-32
Parda	10	12	6-21
Escolaridade			
Ensino fundamental	15	18	11-28
Ensino médio	40	49	38-60
Graduação	26	32	22-43
Pós-graduação	1	1	0-7

Nota: (n=82).

A maioria das IRAS causadas por EPC-KPC ocorreu por *Klebsiella pneumoniae* (68%) e foram isoladas no sangue (30%), lavado broncoalveolar (22%) e urina (18%). Em relação à topografia, houve prevalência da infecção de corrente sanguínea (ICS) associada a cateter (30%). Na avaliação do desfecho, destacou-se uma taxa de letalidade de 62% dos pacientes (Tabela 2).

Em relação ao perfil de sensibilidade por microrganismo aos antimicrobianos testados por meio da Concentração Inibitória Mínima (MIC – *Minimum Inhibitory*

Concentration), observou-se resistência aos carbapenêmicos meropeném, imipeném e ertapeném entre *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* e *Enterobacter cloacae* (Tabela 3).

Tabela 2 – Perfil das IRAS causadas por Enterobactérias portadoras do gene blaKPC – Belo Horizonte, MG, Brasil, 2017.

Variáveis	n	%	IC 95%
Bactéria			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	68	57-78
<i>Serratia marcescens</i>	19	23	15-34
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	9	4-17
Espécime			
Sangue	25	30	21-42
Lavado broncoalveolar	22	27	16-35
Urina	18	22	14-32
Fragmento de tecido	7	9	3-15
Líquido abdominal	7	9	3-15
Ponta de cateter	3	4	1-10
Topografia			
Infecção de corrente sanguínea associada a cateter	25	30	21-42
Infecção do trato urinário associada a cateter	18	22	14-32
Infecção do trato respiratório inferior, exceto pneumonia	16	20	12-30
Infecção de sítio cirúrgico	14	17	10-27
Pneumonia associada à ventilação	6	7	3-15
Infecção do sistema cardiovascular	3	4	1-10
Desfecho			
Alta/Transferência	31	38	27-49
Óbito	51	62	51-73

Nota: (n=82).

Tabela 3 – Análise descritiva do perfil de sensibilidade entre as Enterobactérias produtoras de Carbapenemase que carregam o gene blaKPC – Belo Horizonte, MG, Brasil, 2017.

Antimicrobianos	<i>Klebsiella pneumoniae</i> * (n=56)		<i>Serratia marcescens</i> ** (n=19)		<i>Enterobacter cloacae</i> *** (n=7)	
	n	%	n	%	n	%
Ácido nalidíxico	1	2	5	26	1	14
Amicacina	44	79	5	26	3	43
Amoxicilina/Ácido clavulânico	1	2	2	11	2	29
Ampicilina	2	4	2	11	1	14
Ampicilina/Sulbactam	0	0	2	11	1	14
Cefepima	6	11	1	5	0	0
Cefoxitina	1	2	8	42	2	29
Ceftazidima	0	0	1	5	0	0
Ceftriaxona	1	2	0	0	0	0
Cefuroxima	0	0	3	16	2	29
Cefuroxima axetil	2	4	5	26	2	29
Ciprofloxacino	19	34	14	74	5	71
Colistina	47	84	1	5	7	100
Ertapeném	0	0	0	0	0	0
Gentamicina	29	52	15	79	5	71
Imipeném	0	0	0	0	0	0
Meropeném	0	0	0	0	0	0
Piperacilina/Tazobactam	1	2	5	26	3	43
Tigeciclina	30	54	17	89	3	43
Trimetoprima/Sulfametoxazol	13	23	8	42	5	71

Nota: N.º de espécimes testados por microrganismos: [**Klebsiella pneumoniae* (n=56) subdivididos em: sangue (n=17), urina (n=17), aspirado traqueal (n=12), fragmento de tecido (n=6), líquido abdominal (n=3) e BAL (n=1)]; [***Serratia marcescens* (n=19) subdivididos em: sangue (n=8), aspirado traqueal (n=6), ponta de cateter (n=3), líquido abdominal (n=1) e urina (n=1)]; [****Enterobacter cloacae* (n=7) subdivididos em: aspirado traqueal (n=4), líquido abdominal (n=2) e fragmento de tecido (n=1)]. (n=82).

DISCUSSÃO

A média de idade entre os grupos deste estudo foi de 71 anos, bem superior aos dados existentes na literatura, que variaram entre 49 e 64 anos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Neste caso, a idade elevada foi atribuída, principalmente, ao perfil de pacientes atendidos na instituição: crônicos, com a necessidade de cuidados semi-intensivos e que permaneciam internados por um tempo maior. No entanto, a prevalência do sexo masculino, do estado civil, da cor e escolaridade não obteve uma explicação específica na literatura em relação aos eventos infecciosos^(16,19).

A *Klebsiella pneumoniae* foi a espécie mais frequente, principalmente, nas ICS, infecções do trato respiratório e infecção do trato urinário. Estudos mostraram a prevalência desse microrganismo nas ICS e destacaram a importância do agente etiológico para o contexto epidemiológico atual. As infecções primárias da corrente sanguínea estão geralmente associadas ao uso de cateteres vasculares pelo fato de esses dispositivos possuírem ligação direta com os vasos sanguíneos, e tal invasibilidade pode ser considerada uma porta de entrada de microrganismos^(18,20).

Também, destacou-se a presença de enterobactérias em amostras de lavado broncoalveolar. Um estudo de revisão sistemática mostrou que o pulmão foi o sítio mais comum de infecções relacionadas à *Klebsiella pneumoniae*⁽²¹⁾. Outro estudo encontrou achado semelhante em secreções traqueais⁽¹⁹⁾.

Em relação ao desfecho dos pacientes, destacou-se que a alta letalidade de 62% observada nesta pesquisa foi similar a outros estudos que apresentaram taxas acima dos 50%. Infere-se que a topografia das IRAS, bem como a limitação aos tratamentos com antimicrobianos recebidos durante o período de internação possui forte impacto na evolução para óbito do paciente. Além disso, os aspectos relacionados à complexidade do microrganismo, a gravidade do paciente, bem como suas comorbidades influenciam a alta taxa de letalidade^(16-18,22).

As enterobactérias portadoras do gene blaKPC contribuem para a disseminação do fenômeno da resistência antimicrobiana, que vem ultrapassando barreiras continentais e tornando-se um problema que afeta diretamente os tratamentos atuais^(4,23). Alterações no perfil de sensibilidade dos microrganismos vêm promovendo limitações terapêuticas e gerando uma inquietação em relação ao que vem sendo feito mundialmente para o combate à resistência^(5,23).

Este estudo mostrou que os antimicrobianos do grupo dos carbapenêmicos tinham um perfil de sensibilidade muito reduzido, conforme parâmetros descritos na Nota Técnica 01/2013 da ANVISA (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária*) e *Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*, do CDC de Atlanta^(5,13). Estudo relatou que o perfil de sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos pode variar entre 0% e 4% quando testado em *Klebsiella pneumoniae*⁽²⁴⁾. Dados similares também foram encontrados nas espécies de *Serratia marcescens* e *Enterobacter cloacae*⁽²⁵⁻²⁶⁾. É importante ressaltar a ênfase que tem sido dada ao fato de a limitação terapêutica ser um problema

decorrente da rápida disseminação dos genes de resistência entre a comunidade, impactando negativamente o desfecho do paciente internado no ambiente hospitalar⁽²⁴⁾.

No grupo das cefalosporinas observou-se baixa sensibilidade dos microrganismos à cefepima, ceftazidima e ceftriaxona. A gentamicina, pertencente ao grupo dos aminoglicosídeos, foi considerada uma boa opção terapêutica, podendo a sensibilidade variar entre 52% e 79%. A tigeciclina também se mostrou uma boa indicação para o tratamento. Já a colistina mostrou-se eficaz no combate à *Klebsiella pneumoniae* (84%) e *Enterobacter cloacae* (100%), porém, não obteve a mesma sensibilidade para a *Serratia marcescens* (5%). Isso pode ser atribuído à resistência já intrínseca do microrganismo ao antimicrobiano colistina entre a última espécie⁽²⁷⁾. No entanto, apesar da disponibilidade de algumas drogas para o tratamento das IRAS, ainda há uma restrição para o uso dessas opções, sendo indicada a utilização da terapia combinada e/ou otimização da dose para diminuição da mortalidade⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Nesse sentido, vale a pena ressaltar que na atualidade as indústrias farmacêuticas têm reduzido investimentos para novas descobertas de antibióticos. A aprovação de novos antimicrobianos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos reduziu 56% nos últimos 20 anos, alertando sobre a importância da criação de medidas que encorajem e facilitem o desenvolvimento de novas substâncias, principalmente para o combate às infecções causadas por microrganismos resistentes⁽³⁰⁾.

Este estudo teve algumas limitações que devem ser reconhecidas. A coleta de dados ocorreu de forma retrospectiva e por esse motivo notaram-se problemas nos registros de dados no prontuário eletrônico. Também foi observado que havia somente três espécies de microrganismos confirmados para o gene blaKPC, mostrando que o perfil epidemiológico e microbiológico representou apenas a realidade do hospital de estudo.

CONCLUSÃO

Por meio deste estudo foi possível reafirmar a importância das enterobactérias produtoras de carbapenemase, em especial, portadoras do gene blaKPC para o contexto epidemiológico atual. Os genes de resistência se disseminam de forma rápida no ambiente hospitalar e, por limitarem as opções antimicrobianas para o tratamento das IRAS, acabam impactando negativamente a vida do paciente devido às complicações mais severas, podendo levar à morte.

É importante concluir que a equipe multidisciplinar deve estar mais envolvida em relação às ações de prevenção e controle de infecções. Com isso, poder-se-á reduzir o prolongamento do tempo de internação, a morbimortalidade e os custos assistenciais relacionados aos agravos infecciosos.

O perfil epidemiológico das IRAS encontrado neste estudo pode ser trabalhado de forma preventiva pelos programas de prevenção e controle de infecção para redução dos agravos infecciosos causados por enterobactérias que carregam o gene blaKPC. Espera-se que os dados encontrados neste estudo possam contribuir para novas perspectivas de investigação voltadas para as IRAS, no entanto, novas pesquisas ainda são fundamentais e imperativas para serem realizadas para o enriquecimento e compreensão desta temática.

RESUMO

Objetivo: Levantar o perfil epidemiológico das Infecções relacionadas à Assistência à Saúde causadas por Enterobactérias que carregam o gene *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (blaKPC) no ambiente hospitalar. **Método:** Estudo descritivo, realizado em um hospital privado de Belo Horizonte, MG, Brasil que incluiu todos os pacientes com infecções causadas por Enterobactérias que carregam o gene *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase. Os dados foram coletados pelo Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar e analisados por estatística descritiva pelo programa *Epi Info 7*. **Resultados:** Participaram do estudo 82 pacientes. A *Klebsiella pneumoniae* foi a espécie mais frequente (68%) isolada no sangue (30%), lavado broncoalveolar (22%) e urina (18%). Em relação à topografia, prevaleceu a infecção de corrente sanguínea associada a cateter (30%). Na avaliação do desfecho, destacou-se uma taxa de letalidade de 62% dos pacientes. **Conclusão:** os genes de resistência se disseminam de forma rápida, limitando as opções antimicrobianas para o tratamento dos agravos infecciosos. O perfil epidemiológico das Infecções relacionadas à Assistência à Saúde encontrado neste estudo pode ser trabalhado de forma preventiva pelos programas de prevenção e controle de infecção.

DESCRIPTORIOS

Enterobacteriaceae; Infecção Hospitalar; Resistência Microbiana a Medicamentos; Controle de Infecções.

RESUMEN

Objetivo: Inventariar el perfil epidemiológico de las Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria causadas por Enterobacterias que transfieren el gen *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa (blaKPC) en el entorno hospitalario. **Método:** Estudio descriptivo, llevado a cabo en un hospital de Belo Horizonte, MG, Brasil, que incluyó a todos los pacientes con infecciones causadas por Enterobacterias que transfieren el gen *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa. Los datos fueron recogidos por el Sistema Automatizado de Control de Infección Hospitalaria y analizados por estadística descriptiva por el programa *Epi Info 7*. **Resultados:** Participaron en el estudio 82 pacientes. La *Klebsiella pneumoniae* fue la especie más frecuente (68%) aislada en la sangre (30%), lavado broncoalveolar (22%) y orina (18%). Con relación a la topografía, prevaleció la infección de torrente sanguíneo asociada con catéter (30%). En la evaluación de los resultados, se destacó una tasa de letalidad del 62% de los pacientes. **Conclusión:** Los genes de resistencia se diseminan de modo rápido, limitando las opciones antimicrobianas para el tratamiento de los agravamientos infecciosos. El perfil epidemiológico de las Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria encontrado en este estudio los puede trabajar de manera preventiva los programas de prevención y control de infección.

DESCRIPTORES

Enterobacteriaceae; Infección Hospitalaria; Farmacorresistencia Microbiana; Control de Infecciones.

REFERÊNCIAS

1. Alvim ALS, Santos FCR. Medidas de precaução de contato para prevenção e controle de infecções: relato de experiência. Rev Enferm Centro Oeste Min [Internet]. 2017 [citado 2018 jan. 7];7:e1333. Disponível em: <http://seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/1333/1583>
2. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combesure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011;377(9761):228-41. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4).
3. Mckibben L, Horan T, Tokars JI, Fowler G, Cardo DM, Pearson ML, et al. Guidance on public reporting of healthcare-associated infections: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control. 2005;33(4):217-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2005.04.001>
4. World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [cited 2018 Jan 6]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
5. Center for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [Internet]. Atlanta: CDC; 2015 [cited 2018 Jan 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>
6. Queiroz GM, Silva LM, Pietro RCLR, Salgado HRN. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. Rev Bras Clin Med [Internet]. 2012 [citado 2018 jan. 6];10(2):132-8. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n2/a2783.pdf>
7. Papadimitriou-Oliveris M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(7):1125-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-017-2899-6>.
8. Munoz-Price LS, Quinn JP. The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases: a tale of strains, plasmids, and transposons. Clin Infect Dis. 2009;49(11):1739-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/648078>.
9. Abboud CS, Souza EE, Zandonadi EC, Borges LS, Miglioli L, Monaco FC, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on a cardiac surgery intensive care unit: successful measures for infection control. J Hosp Infect. 2016;94(1):60-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.010>
10. Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, Silva ALT, Cassol R, Falci DR. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. Clin Biomed Res [Internet]. 2015 [citado 2018 jan. 7];35(1). Disponível em: <http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/51134>
11. Norcia BMM, Capobiango JD, Vespero EC, Pelisson M. Pacientes pediátricos portadores de enterobactéria resistente aos carbapenêmicos em um hospital escola do Sul do Brasil. J Infect Control [Internet]. 2015 [citado 2018 jan.7];4(1):11-5. Disponível em: <http://jic.abih.net.br/index.php/jic/article/view/95/pdf>
12. Center for Disease Control and Prevention. Identifying healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN surveillance [Internet]. Atlanta: CDC; 2017 [cited 2018 Jan 8]. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/2psc_identifyinghais_nhsncurrent.pdf
13. Brasil. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica n. 01/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por Enterobactérias multirresistentes [Internet]. Brasília: ANVISA; 2013 [citado 2018 jan. 8]. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/alertas/item/nota-tecnica-n-01-2013>

14. Clinical and Laboratory Standards Institute. MO2-A11: performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: approved standard [Internet]. Wayne; 2015 [cited 2018 Jan 6]. Available from: https://clsi.org/media/1631/m02a12_sample.pdf
15. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 466, de 12 de dezembro de 2012 [Internet]. Brasília; 2012 [citado 2018 jan. 8]. Disponível em: http://bvsvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
16. Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017;7(1):32-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/2229-516X.198520>.
17. Carrilho C, Oliveira LM, Gaudereto J, Perozin JS, Urbano MR, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 [cite 2018 Jan 8];16:629. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096338/>
18. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1798-803. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03514.x>
19. Seibert G, Meneghetti BH, Righi RA, Forno NLFD, Salla A. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. *Einstein* [Internet]. 2014 [citado 2018 jan. 8];12(3):282-86. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v12n3/pt_1679-4508-eins-12-3-0282
20. Dortet L, Bréchar L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from blood cultures. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):340-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12318>
21. Tischendorf J, Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review. *Am J Infect Control.* 2016;44(5):539-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2015.12.005>
22. Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(12):1106.e1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.08.001>.
23. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42-51. DOI: <http://dx.doi.org/1038/nrmicro3380>
24. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1430-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.12.1430>
25. Rechenchoski DZ, Dambrozio AML, Vivan ACP, Schuroff PA, Burgos TDN, Pelisson M, et al. Antimicrobial activity evaluation and comparison of methods of susceptibility for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacter spp. isolates. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 9];48(3):509-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5498445/>
26. Lee HK, Park YJ, Kim JY, Chang E, Cho SG, Chae HS, et al. Prevalence of decreased susceptibility to carbapenems among *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, and *Citrobacter freundii* and investigation of carbapenemases. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52(4):331-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.04.012>
27. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
28. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3126. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000003126>
29. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, La Plante KL. Treatment options for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 9];2(2):ofv050. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462593/>
30. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1279-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/420937>

