

INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS EM PACIENTES PREVIAMENTE COLONIZADOS

INCIDENCE OF CARBAPENEMS RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE INFECTIONS IN PREVIOUSLY COLONIZED PATIENTS

Paula Lüttjohann Rodrigues¹, Paola Hoff Alves^{2,3,4}, Afonso Luís Barth^{1,5}

RESUMO

Clin Biomed Res. 2015;35(3):134-140

1 Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Associação Gaúcha de Profissionais em Controle de Infecção (AGIH). Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Serviço de Controle de Infecção do Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre, RS, Brasil.

5 Laboratório de Pesquisa em Resistência Bacteriana (LABRESIS), Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Afonso Luís Barth

E-mail: albarth@hcpa.edu.br

Laboratório de Pesquisa em Resistência Bacteriana (LABRESIS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350.
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: Nos últimos anos, a incidência mundial de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) tem aumentado. A disseminação de ERC é preocupante considerando as limitações terapêuticas e a alta mortalidade de infecções causadas por essas bactérias. O objetivo deste estudo foi determinar a incidência de infecções por ERC em pacientes previamente colonizados.

Métodos: Estudo de coorte, retrospectivo, realizado em hospital universitário de Porto Alegre, no período de janeiro a dezembro de 2014. Foram incluídos todos os pacientes com coleta de *swab* retal para pesquisa de ERC. Foram considerados infectados pacientes com isolado de ERC em amostra clínica que apresentaram *swab* retal prévio positivo para a mesma espécie. A mortalidade bruta foi analisada em 30 dias após o isolamento de ERC.

Resultados: Foram coletados 2.733 *swabs* retais, sendo 78 (2,85%) destes positivos para ERC (pacientes colonizados). Um total de 33% (26/78) dos pacientes colonizados também apresentaram ERC em amostra clínica. O tempo médio entre o isolamento de ERC em *swab* (colonização) e em material clínico (infecção) foi de 14,9 dias (\pm 13,6). A maior parte das amostras clínicas positivas para ERC foi em urina (46,1%; 12/26). A mortalidade foi de 61% (16/26) nos pacientes colonizados e com infecção *versus* 46% (24/52) nos pacientes colonizados que não desenvolveram infecção. **Conclusão:** Nossos dados demonstram que 1/3 de pacientes colonizados desenvolveram infecção por ERC. Foi possível observar uma mortalidade maior em pacientes infectados em relação a pacientes apenas colonizados por ERC.

Palavras-chave: ERC; colonização; infecção

ABSTRACT

Introduction: In the last years, the global incidence of carbapenems resistant enterobacteriaceae (CRE) has increased. The spread of CRE is worrying, considering the therapeutic limitations and the high mortality of CRE infections. The objective of this study was to determine the incidence of these infections in previously colonized patients.

Methods: Retrospective cohort study conducted in a university hospital of Porto Alegre. The study evaluated medical records of patients hospitalized from January to December 2014 who had rectal swabs collected for investigation of CRE at some point during their stay. They were considered infected patients with CRE isolated from clinical sample who had previous positive rectal swab for the same species. Crude mortality was analyzed 30 days after isolation of CRE.

Results: A total of 2,733 swabs were collected, 78 (2.85%) of which were positive for CRE (colonized patients). A total of 33% (26/78) of colonized patients were also positive for CRE in clinical samples. The average time between the isolation of CRE

from swabs (colonization) and from clinical samples (infection) was 14.9 days (\pm 13.6). Most clinical isolates were positive in urine (46.1%; 12/26). Mortality was 61% (16/26) in patients colonized with infection vs. 46% (24/52) in colonized patients who did not develop infection. **Conclusion:** Our data demonstrated that 1/3 of colonized patients developed CRE infection. Mortality rates were found to be higher in infected patients than in patients only colonized with CRE.

Keywords: CRE; colonization; infection

Bactérias da família *Enterobacteriaceae*, que colonizam o trato gastrointestinal de humanos e outros animais¹, têm aumentado em importância ao longo dos últimos anos devido às infecções associadas a essas bactérias^{2,3}. A família *Enterobacteriaceae* inclui mais de 70 diferentes gêneros⁴, entre eles *Klebsiella* sp e *Escherichia* sp. Nas bactérias Gram negativas a principal forma de resistência aos antibióticos β -lactâmicos são enzimas denominadas β -lactamases, que agem degradando o anel β -lactâmico⁵. Devido ao aumento da resistência das enterobactérias aos antibióticos de amplo espectro, como as penicilinas e cefalosporinas^{6,7}, faz-se uso de antibióticos da classe dos carbapenêmicos (imipenem, meropenem, doripenem e ertapenem)⁸. A partir dos anos 2000⁹, algumas espécies dessa família de bactérias começaram a mostrar-se resistentes aos carbapenêmicos, principalmente através do mecanismo de produção enzimática, sendo denominadas ERC (enterobactérias resistentes a carbapenêmicos) ou CRE (do inglês, “carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*”).

As carbapenemases são enzimas pertencentes à grande família das β -lactamases⁵, que tem a capacidade de inativar os carbapenêmicos através da hidrólise do antibiótico¹⁰. Essas enzimas são classificadas de acordo com suas propriedades funcionais e moleculares: enzimas de Classe A, B e D, segundo Ambler, sendo as mais prevalentes entre as enterobactérias a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) (Classe A); a New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) (Classe B) e a oxacilinase (OXA)-48 (Classe D)^{3,11}.

Atualmente, as ERC são reconhecidas como um grande problema devido a características como: alta frequência com que causam infecções¹², alta mortalidade associada a essas infecções¹³⁻¹⁵ e uma possível transmissão dessa resistência através de elementos genéticos móveis^{16,17}. Nos Estados Unidos, a KPC é a mais comum¹¹, sendo identificada no Brasil a variante KPC-2¹⁸. Essa enzima foi descrita pela primeira vez em 2001 na Carolina do Norte (EUA)^{11,17,19}. A partir de 2001, outros casos envolvendo KPC foram relatados, principalmente no nordeste dos EUA¹³, e, alguns anos depois, casos em outros locais do mundo foram sendo reconhecidos²⁰.

As ERC tornaram-se um problema de saúde pública¹⁴, e inúmeros fatores estão associados ao desenvolvimento de infecções por esses patógenos, dentre eles podemos citar: uso de antibióticos como fluoroquinolonas^{21,22}, cefalosporinas¹⁴ e até mesmo carbapenêmicos^{14,23}, obstrução pulmonar crônica, ventilação mecânica, transplante de órgãos e traqueostomia^{19,22,24}.

Pacientes hospitalizados e colonizados com ERC parecem ser importantes disseminadores dessas cepas resistentes²⁵⁻²⁷. De 2007 para 2011, na Europa, a taxa de resistência entre os isolados de *K. pneumoniae* cresceu mais de 42%, chegando a mais de 68% no ano de 2011²⁸. Sabe-se que as ERC podem causar infecções com uma taxa de mortalidade que varia de 40 a 50%^{14,29,30}.

Apesar de o melhor sítio anatômico para a detecção prévia de pacientes colonizados ainda não ser bem estabelecido, o intestino (avaliado por *swab* retal) parece ser o sítio de maior sensibilidade^{27,31}, pois o trato gastrointestinal é considerado o reservatório de indivíduos colonizados por ERC³². De acordo com a Nota Técnica 01/2013 da ANVISA³¹ para detecção de uma possível colonização por ERC, o material deve ser coletado com *swab* retal ou fezes.

Considerando que ainda são poucos os estudos que avaliam a colonização como fator de risco para a infecção, este estudo teve como objetivo verificar a incidência de infecções por ERC em pacientes previamente colonizados a fim de conhecer a importância epidemiológica e clínica do portador assintomático, assim como o impacto clínico dessas infecções^{13,33}.

MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo, descritivo, realizado no Hospital São Lucas da PUCRS de Porto Alegre – RS. Foram incluídos no estudo todos os pacientes admitidos nesse hospital no período de 01 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2014 que possuíam, em algum momento da sua internação, coleta de *swab* retal para pesquisa de ERC. A coleta de *swab* retal para pesquisa de ERC faz parte da política de controle de infecção da instituição e é realizada nos seguintes casos: paciente admitido no hospital com reinternação nos últimos 90 dias

e paciente transferido ou admitido na unidade de tratamento intensivo adulto. O estudo foi desenhado a fim de estabelecer a incidência de pacientes colonizados por ERC (variável independente) e o subsequente desenvolvimento de infecções (variável dependente) por esses pacientes, definindo-se como colonizados os pacientes com isolado de ERC em *swab* retal e infectados aqueles com isolado de ERC na amostra clínica, considerando a mesma espécie bacteriana e sinais e sintomas clínicos. Seguindo as recomendações da ANVISA para a identificação das ERC³¹, o *swab* foi inoculado em meio líquido BHI contendo 0,25 µg/mL de ertapenem e 100 µg/mL de ampicilina. A seguir, o meio foi incubado por 12 a 18 horas a 36°C±1. Após, foi realizado subcultivo em ágar MacConkey, onde foram dispostos discos de 10 µg de ertapenem. As colônias foram selecionadas com base na característica morfológica e identificadas utilizando o sistema automatizado VITEK II®. Foram utilizadas amostras clínicas coletadas na rotina de atendimento, a critério médico, não havendo período especificado entre coleta do *swab* e amostra clínica. O perfil de susceptibilidade para polimixina B foi analisado por E-test. Para análise da mortalidade bruta, foram considerados 30 dias a partir da coleta do *swab* retal. Na coleta de dados foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, tempo entre a internação e a colonização (definido pela diferença entre a data do primeiro *swab* positivo e data da internação), amostra clínica, tempo entre a colonização e a amostra clínica, e desfecho em 30 dias. Os dados foram coletados a partir do prontuário eletrônico do paciente, disponibilizado pelo Sistema de Gestão Hospitalar local – SISHOS. O teste qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para comparação da variável mortalidade em colonizados *versus* mortalidade em infectados. O projeto de pesquisa foi encaminhado para o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS em março de 2015, com aprovação em maio de 2015, sob parecer nº 1.072.821. Os preceitos bioéticos foram respeitados de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas em Seres Humanos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

No total foram coletados 2.733 *swabs* retais de vigilância, sendo 93 positivos para presença de ERC. Excluindo as duplicatas (mesmo paciente), obteve-se o número final de 78 *swabs* (2,85%) ERC positivos, o que representou um percentual de positividade de 2,85% (Figura 1). Entre os micro-organismos identificados nos *swabs* positivos, *K. pneumoniae*

foi a bactéria mais comum (92,3%). *Escherichia coli* foi isolada em apenas 6% dos *swabs*, e em um deles havia duas espécies: *K. pneumoniae* e *E. coli*. A média de idade dos pacientes foi de 62,2 anos (±17,4). Dos pacientes em estudo, 45% (35/78) estavam em unidades de tratamento intensivo, 36% (28/78) nas unidades de internação e 19% (15/78) na emergência.

Do total de pacientes colonizados, 63% (49/78) já tinham internação prévia no hospital. Vinte e seis (33%) pacientes colonizados positivaram amostra clínica depois da detecção da colonização. A mediana entre o tempo entre a colonização e a infecção foi de 8 dias (IIQ:1,5 - 28).

Os materiais clínicos positivos para ERC (26) foram: urina (46,1%), material respiratório (30,7%), hemocultura (11,5%) e outros materiais (11,5%).

Dos isolados de ERC em amostra clínica pós-colonização, todos apresentaram a espécie *K. pneumoniae*, dos quais 42% (11/26) apresentaram resistência a polimixina B (Figura 2), 96% (25/26) eram resistentes a meropenem, sendo que metade desses isolados teve concentração inibitória mínima maior ou igual a 32µg/mL, e 100% (26/26) eram resistentes a imipenem e ertapenem.

A mortalidade foi de 61% (16/26) nos pacientes colonizados e com infecção *versus* 46% (24/52) nos pacientes colonizados que não desenvolveram infecção ($p = 0,20$, Figura 3).

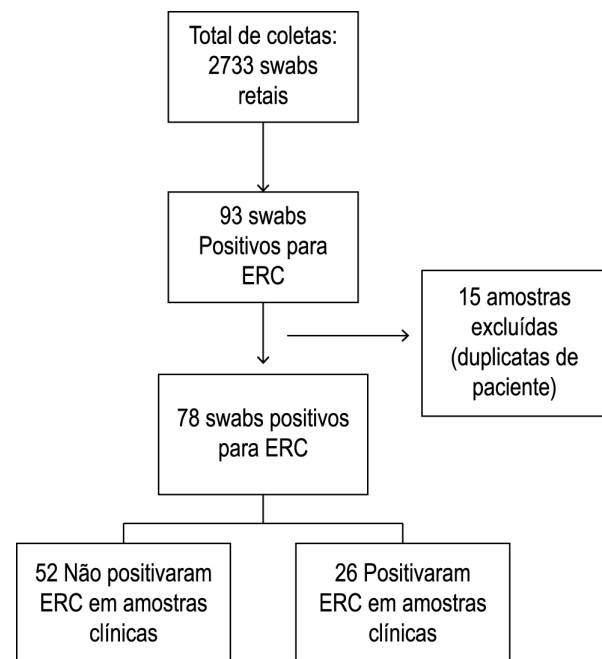


Figura 1: Seleção das amostras por pacientes.

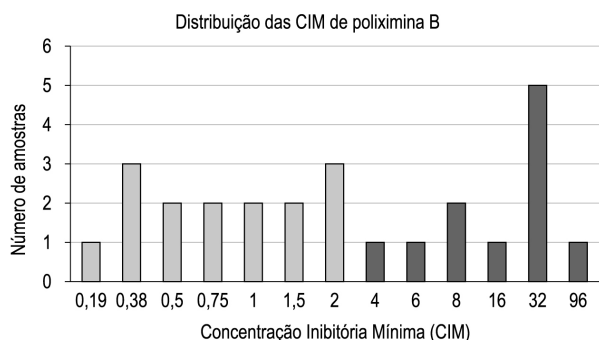


Figura 2: Distribuição das amostras clínicas de ERC de acordo com a concentração inibitória mínima para polimixina B.

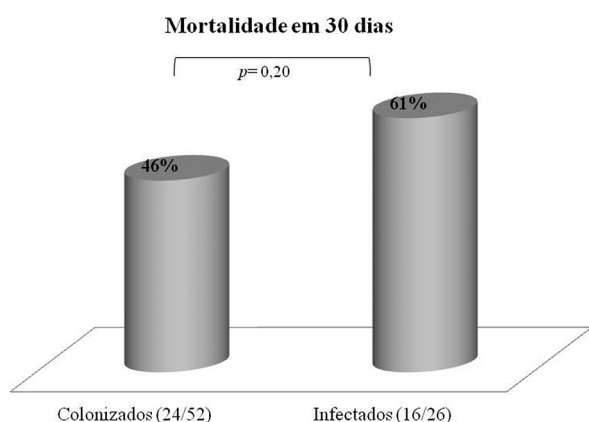


Figura 3: Mortalidade nos pacientes colonizados que não desenvolveram infecções por ERC (n = 52) versus os colonizados que desenvolveram infecção pós-colonização (n = 26).

DISCUSSÃO

Atualmente, o conceito de infecção hospitalar estende-se a infecções associadas aos cuidados de saúde, uma vez que o paciente deixa de ser comunitário quando percorre frequentemente instituições de saúde. O reflexo disso é a alta probabilidade de colonização de diferentes micro-organismos multirresistentes. Portanto, considerando que mais da metade dos pacientes do presente estudo já haviam passado por internação hospitalar prévia, tratava-se de uma amostra com alto risco de colonização por multirresistentes, o que não foi observado especificamente para ERC.

Apesar de um estudo anterior indicar os sítios anatômicos retal e perianal⁷ como ideais para pesquisa de ERC, nosso estudo não obteve um grande número de *swabs* positivos diante dos 2.733 *swabs* coletados. Considerando que, para detecção de carbapenemases a partir dos *swabs* retais, fez-se uso de ágar MacConkey, um estudo anterior demonstrou

uma alta sensibilidade e especificidade utilizando CHROMagar KPC³⁴. A baixa positividade em *swab* retal leva ao questionamento da efetividade do *swab* como política de triagem de pacientes com ERC, utilizada amplamente nas instituições de saúde. Entretanto, em um trabalho conduzido em quatro hospitais terciários de Porto Alegre, a pesquisa de ERC com *swab* retal foi primordial na identificação de pacientes colonizados³⁵.

Em um estudo semelhante a este, a idade média dos pacientes infectados por ERC foi de 62,7 anos ($\pm 17,5$)³⁶, uma média próxima à do nosso estudo (média de idade de 62,2 anos). Pacientes com idade mais avançada parecem ser mais susceptíveis a infecções por ERC, bem como aqueles com doenças crônicas, transplantados, submetidos a ventilação mecânica, entre outros. Pacientes mais jovens também desenvolveram infecções por ERC, porém a mortalidade observada em um intervalo de 30 dias foi menor nessa população.

A grande capacidade de disseminação de ERC faz com que pacientes admitidos anteriormente no hospital tenham mais chances de estarem colonizados, e alas de hospitais que geralmente abrigam pacientes por um tempo mais prolongado são importantes reservatórios dessas cepas, lembrando que a grande maioria dos pacientes colonizados no presente estudo eram pacientes readmitidos (63%). Desta maneira, o impacto do paciente assintomático ainda colonizado é de grande relevância clínica, pela oportunidade de direcionar a terapia empírica, e epidemiológica, através da implementação precoce de medidas de bloqueio para esses pacientes.

O percentual de resistência a polimixina B em isolados de ERC de amostras clínicas foi considerado elevado pelos autores, além de inesperado. Os dados são preocupantes, uma vez que polimixina B é considerado tratamento de última linha para essas infecções graves. Já o percentual de resistência a ertapenem era esperado, pois para os carbapenêmicos já é considerado um marcador de resistência, podendo ou não estar associado à produção enzimática³⁷.

Nosso estudo demonstrou que 33% dos pacientes previamente colonizados desenvolveram infecção, o que sugere a colonização como um importante fator de risco para o desenvolvimento de infecção por ERC, considerando achados de outros estudos semelhantes. Em um estudo recente, Amit et al. buscaram, entre outras variáveis, determinar a incidência de infecções de corrente sanguínea em pacientes previamente colonizados por ERC, em uma coorte de 431 pacientes, na qual 20% desenvolveram infecções de corrente sanguínea, sendo 70% causadas por enterobactérias e 30% por gram-negativos não-fermentadores. O estudo concluiu

que pacientes colonizados por ERC possuem um alto risco para desenvolvimento de posterior infecção em um período de 45 dias³⁸. Latibeaudiere et al., em um estudo de coorte retrospectivo conduzido de 2010 a 2011, avaliaram a colonização por *Acinetobacter* sp como fator de risco preditor de infecção clínica. Os autores observaram uma incidência de infecção de 56,7% nos colonizados. Após controle para demais variáveis, o grupo concluiu que pacientes previamente colonizados apresentavam um risco oito vezes maior de desenvolver infecção por *Acinetobacter* em relação aos não colonizados³⁹. Tais dados parecem não se transferir para outros micro-organismos multirresistentes gram-positivos. Coelho et al.⁴⁰, em um estudo com *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, demonstraram que poucos pacientes colonizados desenvolveram sintomas clínicos infecciosos.

Sobre a mortalidade em pacientes infectados (61%; 16/26) versus mortalidade em pacientes colonizados (46%; 24/52), apesar dos infectados terem ido mais a óbito, a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,20$). Acredita-se que o tamanho da amostra pode ter influenciado nesse resultado.

O trabalho possui algumas limitações referentes aos critérios de avaliação de colonização/infecção,

uma vez que o sítio urinário é considerado sítio de colonização na ausência de sintomas clínicos. Nós consideramos todos os isolados urinários como infectantes, o que pode ter superestimado o resultado no grupo dos infectados. Outra limitação deve-se ao fator de não ter havido correlação molecular entre os isolados do swab retal e da amostra clínica; porém, essa limitação foi possivelmente amenizada, uma vez que a correlação entre a infecção e colonização foi obtida também pela caracterização da mesma espécie bacteriana entre as amostras.

Entendemos que este é um estudo bastante relevante tanto do ponto de vista clínico quanto epidemiológico, uma vez que conhecer o impacto do paciente colonizado pode contribuir para um melhor manejo terapêutico. Para os serviços de controle de infecção, a identificação do paciente colonizado integra os protocolos de prevenção, pois este passa a ser uma possível fonte de disseminação. Conhecendo pacientes fontes (colonizados), medidas de bloqueio epidemiológico, embora controversas, podem ser aplicadas mais precocemente, reduzindo assim o risco de transmissões cruzadas, possível conseqüente infecção, e a instalação de surtos no ambiente hospitalar.

O estudo foi realizado no: Hospital São Lucas da PUCRS

REFERÊNCIAS

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014.
- Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(2):155-65. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70317-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70317-1). PMID:23347633.
- Abbott SL. Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and Other Enterobacteriaceae. In: Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D, editors. *Manual of clinical microbiology*. 10. ed. Washington: ASM Press; 2011. p. 639-57.
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(1):1-14. <http://dx.doi.org/10.1086/668770>. PMID:23221186.
- Alves AP, Behar PRP. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil. *Rev AMRIGS*. 2013;57:213-8.
- Schwaber MJ, Carmeli Y. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a potential threat. *JAMA*. 2008;300(24):2911-3. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2008.896>. PMID:19109119.
- Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon A, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect*. 2010;74(4):344-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.07.022>. PMID:19783067.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(9):165-70. PMID:23466435.
- Gaynes RP, Culver DH. Resistance to imipenem among selected gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(1):10-4. <http://dx.doi.org/10.2307/30146962>. PMID:1545108.
- Sidjabat HE, Kamolvit W, Wailan A, Paterson DL. Multi-drug-resistant gram-negative bacteria. *Microbiol Aust*. 2013;34(1):43-6. <http://dx.doi.org/10.1071/MA13014>.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev*.

- 2007;20(3):440-58. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00001-07>. PMID:17630334.
12. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996-1011. <http://dx.doi.org/10.1086/591861>. PMID:18947320.
 13. 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):1430-5. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.12.1430>. PMID:15983294.
 14. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1099-106. <http://dx.doi.org/10.1086/592412>. PMID:18973455.
 15. Schwaber MJ, 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):1028-33. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01020-07>. PMID:18086836.
 16. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(1):147-51. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.35.1.147>. PMID:1901695.
 17. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1151-61. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001>. PMID:11257029.
 18. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):1138-43. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir120>. PMID:21467020.
 19. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01009-09>. PMID:19995920.
 20. Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(10):4423-4. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.10.4423-4424.2005>. PMID:16189140.
 21. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(12):1180-5. <http://dx.doi.org/10.1086/648451>. PMID:19860564.
 22. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatzoglu FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):1124-30. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm356>. PMID:17884829.
 23. Jeon MH, Choi SH, Kwak YG, Chung JW, Lee SO, Jeong JY, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62(4):402-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.014>. PMID:18993012.
 24. Scarpate ECB, Cossatis JJ. A presença da *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido no ambiente hospitalar. *Saúde & Amb Rev.* 2009;4:1-11.
 25. Endimiani A, DePasquale JM, Forero S, Perez F, Hujer AM, Roberts-Pollack D, et al. Emergence of blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(5):1102-10. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp327>. PMID:19740911.
 26. Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK, et al. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis.* 2011;53(6):532-40. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir482>. PMID:21865189.
 27. Thurlow CJ, Prabaker K, Lin MY, Lolans K, Weinstein RA, Hayden MK, et al. Anatomic sites of patent colonization and environmental contamination with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* at long-term acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):56-61. <http://dx.doi.org/10.1086/668783>. PMID:23221193.
 28. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012*. Stockholm: ECDC; 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
 29. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):848-55. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir025>. PMID:21317398.
 30. Chitnis AS, Caruthers PS, Rao AK, Lamb J, Lurvey R, De Rochars VB, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* at a long-term acute care hospital: sustained reductions in transmission through active surveillance and targeted interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(10):984-92. <http://dx.doi.org/10.1086/667738>. PMID:22961017.
 31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Nota técnica n° 1/2013. Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes*. Brasília: ANVISA; 2013.
 32. Hoşoğlu S, Gündes S, Kolaylı F, Karadenizli A, Demirdağ K, Gunaydin M, et al. Extended-spectrum beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkish hospitals. *Indian J Med Microbiol.* 2007;25(4):346-50. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.37336>. PMID:18087082.
 33. Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J, Kazma M, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Predictors of rectal

- carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital encounter. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(5):497-503. <http://dx.doi.org/10.1086/659762>. PMID:21515981.
34. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol*. 2008;46(9):3110-1. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00249-08>. PMID:18632915.
35. Pinto FM, Simas DM, Baldin CP, Limberger II, Silva RCF, Antochévis LC, et al. Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. *Clin Biomed Res*. 2014;34:47-52.
36. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2322-8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02166-13>. PMID:24514083.
37. Almeida LP, Carvalho FP, Marques AG, Pereira AS, Bortoleto RP, Martino MD. Desempenho do disco de ertapenem como preditor da produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase por bacilos Gram-negativos isolados de culturas em um hospital municipal de São Paulo. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10:439-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082012000400008>. PMID:23386083.
38. Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, Schwaber MJ, Carmeli Y. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):30-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.001>. PMID:25636924.
39. Latibeaudiere R, Rosa R, Laowansiri P, Arheart K, Namias N, Munoz-Price LS. Surveillance cultures growing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* predict the development of clinical infections: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):415-22. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu847>. PMID:25352586.
40. Coello R, Glynn J, Gaspar C, Picazo JJ, Fereres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect*. 1997;37(1):39-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(97\)90071-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(97)90071-2). PMID:9321727.

Recebido: Ago 18, 2015

Aceito: Set 05, 2015