

PERFIL DOS PACIENTES COLONIZADOS POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE KPC EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE PORTO ALEGRE, BRASIL

CHARACTERISTICS OF PATIENTS COLONIZED BY KPC-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN A TERTIARY HOSPITAL FROM PORTO ALEGRE, BRAZIL

Flávia Kessler Borges^{1,2}, Tamires Almeida Moraes²,
Christian Valmor Engster Drebes², Ana Lúcia Torres da Silva²,
Renato Cassol³, Diego Rodrigues Falci³

RESUMO

Clin Biomed Res. 2015;35(1):20-26

1 Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Controle de Infecção Hospitalar, Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre, RS, Brasil.

.Autor correspondente:

Flávia Kessler Borges
E-mail: flaviakb@ufcspa.edu.br
Departamento de Clínica Médica
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
Rua Sarmiento Leite, 245 – Centro.
90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: Enterobactérias produtoras de carbapenemase do tipo *Klebsiella pneumoniae* (KPC) são cada vez mais identificadas em pacientes hospitalizados, porém pouco se conhece sobre o perfil e o prognóstico dos pacientes colonizados por elas. Este estudo objetiva avaliar o perfil epidemiológico e a mortalidade total intra-hospitalar dos pacientes colonizados por KPC em um centro de referência.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo em adultos colonizados por KPC em internação clínica de novembro/2012 a março/2013 no Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre (RS). Foram definidos como colonizados pacientes com exame de rastreio (*swab*) positivo para bactérias produtoras de KPC durante a internação.

Resultados: Foram incluídos 75 pacientes, sendo 40 homens, com mediana de 52 anos. O tempo desde o início da internação até a positividade do *swab* apresentou uma mediana e amplitude interquartil de 18 (9-33) dias, com período de internação de 36 (24-56) dias. Foi identificado uso de cateter central em 93%, sondagem vesical de demora 88%, sondagem nasogástrica/nasoentérica 87%, ventilação mecânica 81% e hemodiálise 40%. Dois terços dos pacientes apresentaram pelo menos um evento infeccioso após a colonização. O escore de Charlson (OR 1,53 por cada ponto; IC95% 1,25-1,97) e diálise prévia (OR 4,35; IC95% 1,39-15,37) foram preditores independentes de mortalidade. Óbito ocorreu em 56% dos pacientes (n=42).

Conclusão: Pacientes colonizados por KPC apresentam mortalidade total intra-hospitalar elevada. Comorbidades prévias à colonização foram associadas com mortalidade. O presente estudo não permite definir qual o papel da colonização no desfecho clínico dos pacientes.

Palavras-chave: KPC; infecções por *Klebsiella*; *Klebsiella* resistente a carbapenêmicos; infecção hospitalar

ABSTRACT

Introduction: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Enterobacteriaceae* have been increasingly identified in hospitalized patients, but little is known about the profile and prognosis of patients colonized by these bacteria. This study aims to assess the epidemiological profile and overall in-hospital mortality of patients colonized by KPC in a reference center.

Methods: This is a retrospective cohort study in adult patients colonized by KPC and admitted to clinical units of Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil, between November/2012 and March/2013. Those patients with screening culture test positive for KPC-producing bacteria during hospitalization were defined as colonized.

Results: Seventy-five patients were included, 40 of which were males, and the median age was 52 years. The median and interquartile range of time from onset of hospitalization until colonization was 18 [9-33] days, with a median hospital stay of 36 (24-56) days. Considering the other risk factors for colonization, there was a high prevalence in the use of central access catheter (93%), indwelling catheter (88%), nasogastric/enteral tube (87%), mechanical ventilation (81%), and need for hemodialysis (40%). Two thirds of patients had at least one infectious event after colonization. Charlson score (OR 1.53 for each point; 95%CI1.25-1.97) and previous dialysis (OR 4.35; 95%CI1.39-15.37) were independent predictors for mortality. In-hospital mortality was 56%.

Conclusion: Patients colonized by KPC have high in-hospital overall mortality. Comorbidities were associated with mortality. This study does not enable to define the role of colonization in defining patients' clinical outcomes.

Keywords: KPC; *Klebsiella* infections; carbapenem-resistant *Klebsiella*; healthcare-associated infections

As infecções nosocomiais são um problema globalmente reconhecido no que tange a sua prevalência e relevância, estando associadas ao aumento do tempo de hospitalização, dos custos para os serviços de saúde e dos índices de morbidade e mortalidade¹⁻³. Mundialmente, as infecções nosocomiais causadas por germes multirresistentes vêm apresentando um aumento expressivo ao longo das últimas décadas, sendo este considerado um grave problema de saúde mundial³⁻⁶.

A *Klebsiella pneumoniae* é um dos patógenos hospitalares Gram-negativos mais comuns e tem sido cada vez mais associada a infecções nosocomiais em diferentes lugares do mundo, apresentando um perfil de sensibilidade cada vez mais restrito⁷. Entre 2001 e 2003 foram descritas pela primeira vez novas enzimas que hidrolisam os carbapenêmicos, isoladas inicialmente em *Klebsiella pneumoniae*, e por isso denominadas *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)^{8,9}. Bactérias produtoras de KPC tiveram rápida expansão nos Estados Unidos, países europeus e América do Sul, incluindo o Brasil¹⁰⁻¹³. Além disso, foi verificado que o mecanismo de resistência da KPC foi implicado em surtos causados por outros membros da família das enterobactérias^{14,15}.

Alguns estudos associam não somente a infecção, mas também a colonização pela KPC como um fator de aumento de morbimortalidade em pacientes internados em unidades clínicas¹⁶⁻¹⁸. Estudos realizados em diferentes populações com diferentes perfis de gravidade apontam uma mortalidade intra-hospitalar elevada em pacientes infectados por bactérias produtoras de KPC, girando em torno de 44 a 50%^{7,16}.

Considerando que as infecções causadas por enterobactérias produtoras de carbapenemases apresentam opções de tratamento restritas e têm sido

relacionadas a altas taxas de mortalidade e que a KPC é uma enzima encontrada em material genético móvel com ampla capacidade de disseminação, torna-se de suma importância conter sua disseminação. Para tal, faz-se necessário reconhecer o comportamento desse tipo de patógeno e sua relevância clínica, através da avaliação dos fatores associados à colonização por KPC e da análise de morbimortalidade dos pacientes colonizados. Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo descrever o perfil epidemiológico e analisar os preditores de mortalidade intra-hospitalar dos pacientes clínicos colonizados por KPC em um centro de referência.

MÉTODOS

Este é um estudo de coorte retrospectivo realizado em pacientes maiores de 18 anos hospitalizados nas unidades de internação clínica do Hospital Nossa Senhora da Conceição (GHC), hospital terciário de Porto Alegre (RS), no período de novembro de 2012 a março de 2013. Os pacientes foram selecionados a partir de um banco de dados de pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC, previamente elaborado pelo Controle de Infecção Hospitalar (CIH). Conforme protocolo assistencial interno do CIH, todos os pacientes admitidos em unidades de elevado risco para colonização por bactéria produtora de KPC – incluindo-se a unidade de tratamento intensivo (UTI) e áreas críticas como a hemato-oncologia –, além dos pacientes vindos de outras instituições e das pessoas que tiveram contato com pacientes com amostra clínica ou rastreio positivo, são submetidos rotineiramente à coleta por swab retal na admissão na unidade em questão, para avaliação de colonização por bactéria produtora de KPC. Todos os contatos permanecem em isolamento até o resultado.

A coleta periódica é realizada semanalmente. Conforme protocolo assistencial, todos os exames microbiológicos que detectem uma enterobactéria resistente a carbapenêmicos geram uma notificação eletrônica nos prontuários, sugerindo precauções de contato e isolamento do paciente conforme o micro-organismo identificado. Desde maio de 2011, um laboratório externo de biologia molecular analisa todas as amostras de enterobactérias com resistência a qualquer um dos carbapenêmicos identificadas por antibiograma. Esses dados são utilizados pelo CIH para monitoramento do número de pacientes colonizados e instituição de medidas de isolamento, assim como acompanhamento clínico com vistas à consultoria em relação à terapêutica.

A partir desse banco de dados, foram selecionados para o presente estudo todos os pacientes internados em unidades clínicas com colonização por KPC confirmada por exame de biologia molecular¹⁹. Foi realizada análise do prontuário eletrônico e foram coletadas informações complementares sobre esses pacientes, como dados demográficos, escore de Charlson (escore de comorbidades clínicas)²⁰ e desfechos clínicos relevantes durante a internação, como tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, parada cardíaca não fatal, edema agudo de pulmão, hemorragia digestiva, entre outros. Ainda, dados referentes ao uso de dispositivos invasivos como cateteres, uso de antibioticoterapia prévia (por pelo menos 48 horas) durante a internação índice, uso de medicamentos e evolução para óbito foram coletados. Foram registradas todas as infecções hospitalares por outras bactérias que acometeram os pacientes após a colonização por produtores de KPC. As variáveis de relevância clínica foram obtidas de forma retrospectiva através do banco de dados do CIH e do prontuário eletrônico da instituição.

Foram definidos como colonizados os pacientes assintomáticos portadores de bactérias produtoras de KPC identificadas pelo exame de *swab* retal positivo durante o período de internação, sem sinais clínicos de infecção definidos pela equipe assistente em conjunto com o CIH. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e aqueles internados em especialidades cirúrgicas ou no setor de ginecologia e obstetrícia.

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) e mediana e amplitude interquartil (P25-75) ou como frequência absoluta e relativa conforme apropriado.

Variáveis contínuas foram comparadas com o teste t de Student (para variáveis com distribuição normal) ou com o teste de Wilcoxon-Kruskal Wallis (para variáveis sem distribuição normal). Variáveis categóricas foram avaliadas com o teste qui-quadrado

ou com o teste exato de Fisher. Razão de chances ou *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados quando apropriado. Para a determinação da significância estatística foram utilizados testes bicaudais; um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Análise multivariada foi utilizada para identificar fatores de risco independentes para mortalidade. Para essa análise, foi utilizada regressão logística e variáveis com significância estatística nos testes univariados foram incorporadas uma-a-uma em uma abordagem *stepwise*. Para a avaliação de sobrevida, uma curva de Kaplan-Meier foi construída. Todas as análises foram efetuadas no *Statistical Package for Social Sciences* versão 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, sob a numeração 13-193.

RESULTADOS

Neste estudo foram incluídos 75 pacientes. A Tabela 1 mostra as características gerais da população estudada. Analisando o setor do hospital onde o paciente estava internado no momento em que houve o isolamento do germe produtor de KPC, observou-se uma predominância de pacientes em UTI, representando 77,3% dos pacientes. Se considerarmos também aqueles com passagem prévia nessa unidade, a proporção foi de 86,7%.

Tabela 1: Características gerais da amostra (n=75).

Característica	n	%
Sexo		
Masculino	40	53,3
Feminino	35	46,7
Idade (anos)	52 (38-63)*	
Institucionalização		
Sim	1	1,3
Não	48	54
Não informado	25	34,7
Internação recente		
Sim	13	17
Não	58	77,3
Não informado	4	5,3
Charlson (pontos)		
0-3	22	29,3
4-7	35	46,66
8-11	14	18,66
>11	4	5,33
Unidade de Internação		
UTI	58	77,33
Enfermarias Clínicas	17	22,77

*Mediana [amplitude interquartil 25-75%].

Houve baixa prevalência de pacientes com internações recentes (há menos de 90 dias). Com relação às comorbidades clínicas, a amostra foi composta por uma população de alta gravidade, sendo que o escore de Charlson médio foi de 5 (\pm 2 DP) e apenas 29,3% dos pacientes tinham escore menor ou igual a 3, conforme Tabela 1. Analisando os desfechos clínicos não infecciosos após a colonização pelas bactérias produtoras de KPC (tabela 2) ocorreram três casos de hemorragia digestiva, dois casos de infarto agudo do miocárdio, dois casos de edema agudo de pulmão, e nenhum caso de tromboembolismo pulmonar. Entretanto, 10 pacientes (13,3%) apresentaram parada cardíaca não fatal.

Levando em conta os eventos infecciosos (tabela 3), mais de 70% dos pacientes colonizados apresentaram algum processo infeccioso por outros germes após a detecção de colonização.

A mediana e amplitude interquartil de tempo desde o início da internação até a positivação da cultura de vigilância (*swab*) foram de 18 (9-33) dias. Os pacientes apresentaram um período de internação longo, com mediana de 36 dias (24-56).

Tabela 2: Incidência de desfechos clínicos.

Desfecho	N	%
Tromboembolismo pulmonar	0	-
Acidente Vascular cerebral	0	-
Infarto agudo do miocárdio	2	2,7%
Parada cardíaca não fatal	10	13,3%
Outro evento cardíaco	7	9,3%
Edema agudo de pulmão	2	2,7%
Hemorragia digestiva	3	4%
Hemorragia (outra)	5	6,7%

Tabela 3: Incidência de desfechos infecciosos após detectada colonização.

Desfecho infeccioso	N	%
Infeções totais por paciente		
Nenhuma	22	29,3%
1-2	43	57,3%
3-4	8	10,5%
5-8	-	-
>8	2	2,7%
Infeções por cateter	13	17,3%
Pneumonias	35	46,7%
Infeções urinárias	8	10,7%
Infeções intra-abdominais	12	16%
Infeções sem foco definido	16	21,3%

Foi identificada uma alta utilização de antibióticos de amplo espectro antes da colonização por KPC. A utilização de penicilinas associadas com inibidores de beta-lactamase chegou a 80,0%; próximo a esse valor observamos uma importante utilização de carbapenêmicos (60,0%), vancomicina (57,3%) e polimixina B (34,7%).

Considerando outros fatores de risco para colonização, observamos uma alta prevalência também no uso de cateter de acesso central (93,3%), sondagem vesical de demora (88,0%), sondagem nasogástrica/nasoentérica (86,7%), ventilação mecânica (81,3%) e necessidade de hemodiálise (40,0%).

Durante o período analisado no estudo, 56,0% dos pacientes evoluíram para óbito (N =42). A Figura 1 demonstra a curva de sobrevida da população estudada durante a internação hospitalar. Na Tabela 4, podemos observar as diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes na amostra. Na análise univariada, o escore de Charlson, a presença de sonda nasoenteral, ventilação mecânica e diálise foram associados com mortalidade intra-hospitalar. Internação em UTI apresentou uma associação marginal (p=0,051) com mortalidade. O grupo de não sobreviventes apresentou uma mediana de idade inferior ao grupo de sobreviventes (p=0,018). Na regressão logística, somente o escore de Charlson (OR 1,53 por cada ponto; IC95% 1,25-1,97) e diálise prévia (OR 4,35; IC95% 1,39-15,37) foram associados independentemente com mortalidade intra-hospitalar.

DISCUSSÃO

O estudo das bactérias produtoras de KPC ainda é muito recente e persistem muitas dúvidas. A epidemia de bactérias multirresistentes tem sido foco de preocupação e considerada um desafio no

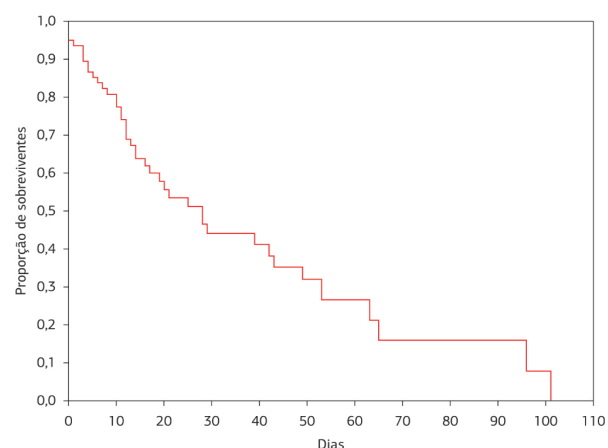


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier demonstrando a mortalidade intra-hospitalar dos pacientes da amostra.

Tabela 4: Preditores para mortalidade em pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC.

Característica	Não sobreviventes (n=42)	Sobreviventes (n=33)	Valor p
Sexo feminino	19 (45,2%)	16 (48,5%)	0,780
Idade em anos (mediana, IQR)	47 (37-55)	58 (44-73)	0,018*
Escore Charlson (mediana, IQR)	6 (4-8)	3 (0-6)	<0,001*
Procedimento cirúrgico	21 (50,0)	15 (45,5)	0,696
Internação em UTI	39 (92,9)	25 (75,8)	0,051**
Uso de sonda nasogástrica	40 (95,2)	25 (75,8)	0,018**
Uso de cateter venoso central	39 (92,9)	31 (93,9)	0,999**
Uso de sondagem vesical de demora	39 (92,9)	27 (81,8)	0,170
Uso de ventilação mecânica	38 (90,5)	23 (69,7)	0,022
Diálise	22 (52,4)	8 (24,2)	0,014
Procedimento invasivo	12 (28,6)	8 (24,2)	0,674
Quimioterapia	3 (7,1)	6 (18,2)	0,170

IQR=amplitude interquartil (25-75%). Valores representam n (%), exceto quando especificado de outra forma. Foi utilizado o qui-quadrado de Pearson, exceto quando marcado *: teste de Wilcoxon-Kruskal Wallis e **: teste exato de Fisher.

Brasil e no mundo²¹. Certamente o principal foco de discussão é o quanto não somente a infecção, mas também a colonização dos pacientes hospitalizados, estão associadas a um pior prognóstico. Não está claro na literatura se ela pode ser simplesmente um marcador de gravidade desses pacientes.

O presente estudo demonstra uma elevada mortalidade em pacientes colonizados por KPC na população estudada. Alguns trabalhos evidenciam uma mortalidade em pacientes infectados entre 30-50%⁷. Comparativamente, nossos pacientes, ainda que apenas colonizados, apresentaram uma mortalidade total de 56,0%. Comparando com os dados de mortalidade geral da instituição, encontramos no estudo uma mortalidade de 62,0% em pacientes de UTI, enquanto que a mortalidade registrada em UTI na instituição é de 33,3%. Já em ambiente de enfermaria clínica, foi observada uma mortalidade de 35,0% nesta amostra, enquanto que a mortalidade registrada na instituição nas enfermarias clínicas no mesmo período foi de 9,4%. Possivelmente o percentual elevado de uso de antibióticos, de procedimentos invasivos, um período de internação longo (mediana de 36 dias), aliados a um percentual elevado de pacientes com múltiplas comorbidades (escore de Charlson médio de 5 ± 2), contribuíram de forma significativa para a elevada mortalidade encontrada na amostra como um todo. De fato, a análise de preditores evidenciou que o escore de Charlson foi um fator independentemente associado com mortalidade. Além disso, outra condição clínica frequentemente associada com mortalidade intra-hospitalar, a terapia renal substitutiva (diálise), também foi associada com mortalidade entre os pacientes colonizados por bactérias produtoras de KPC. O achado da mediana de idade menor no

grupo de pacientes não sobreviventes pode ser explicado pela inclusão de pacientes da unidade de hemato-oncologia, notadamente com mortalidade elevada em pacientes mais jovens.

Observando os desfechos clínicos após a colonização, notamos uma baixa frequência de eventos não infecciosos. Entretanto, aproximadamente 70% dos pacientes apresentaram um ou mais processos infecciosos após sua colonização. Não existem dados consolidados da instituição sobre o total de processos infecciosos apresentados por paciente em internação nas mesmas unidades. Levanta-se a hipótese de que esse elevado número de infecções possa ter ocorrido porque os fatores de risco para a aquisição de KPC são os mesmos consagrados pela literatura como relacionados a infecções hospitalares, tais como: uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro, longa permanência hospitalar, internação em UTI, internação em outros estabelecimentos de longa permanência e realização de procedimentos invasivos.

Assim como no estudo israelense de Ben-David et al.²², no presente estudo foram observadas taxas elevadas de exposição a antibióticos, outras infecções, ou procedimentos/cuidados mais invasivos antes de isolado o germe. No estudo israelense foi identificada uma taxa de mortalidade de 48% para os pacientes com infecção por KPC. Salienta-se que se tratava de pacientes com infecção e não pacientes colonizados, mesmo assim houve uma maior porcentagem de mortalidade na nossa amostra. Comparando as populações pode-se dizer que apesar de os pacientes do estudo de Ben-David serem mais idosos (mediana de idade de 71 *versus* 56 anos no presente estudo), os pacientes daquele estudo aparentavam menor

gravidade, com escore de Charlson menor (3 *versus* 5 neste estudo) e com menor número de pacientes submetidos a tratamento em UTI.

Da mesma forma, Schwaber et al.¹⁶ realizaram um estudo do tipo caso-controle comparando pacientes em que haviam sido isoladas bactérias produtoras de KPC e pacientes infectados por bactérias do gênero *Klebsiella* suscetíveis a carbapenêmicos, além de controles sem isolamento desse germe¹⁶. Naquela população foram isoladas amostras clínicas (representativas de infecção) e não culturas de vigilância como na nossa população estudada. Foi encontrada uma população mais idosa, com mediana de 77 anos, e a mortalidade nos pacientes infectados foi de 44%. Os autores do estudo consideraram o escore de Charlson como “elevado” quando acima de 3 e, nesse caso, 40% dos pacientes com germes KPC apresentavam valores de Charlson acima de 3. Comparado com a amostra do presente estudo, na qual mais de 70% dos pacientes apresentaram Charlson maior que 3, levanta-se novamente o questionamento de que estaríamos frente a uma subpopulação de maior gravidade. Isso é corroborado pelo fato de que naquele estudo 41% dos pacientes apresentaram internação em UTI comparado com mais de 77% dos pacientes aqui avaliados. No estudo acima os fatores de risco para a aquisição de bactérias KPC foram uso prévio de antimicrobiano, passagem pela UTI e

status funcional pobre, fatores que também tiveram alta prevalência em nossa amostra.

Um estudo brasileiro, conduzido por Correa et al.⁷, identificou uma mortalidade de 50% em pacientes infectados por KPC. Além disso, 55% dos pacientes apresentaram escore de Charlson maior ou igual a 3, sendo todos com internação em UTI⁷. Este é um dos estudos que denotam uma população mais semelhante à do presente estudo, apesar de considerar pacientes infectados e não colonizados.

Este estudo apresenta algumas limitações. Esta é uma amostra pequena e selecionada de pacientes clínicos provenientes de UTI ou de unidades de oncologia e hematologia colonizados por KPC em hospital terciário. Além disso, é um estudo retrospectivo com limitação na confiabilidade da coleta de dados. Faz-se necessária a avaliação de uma população pareada (controles) para definir se a colonização por si só seria um marcador de risco realmente relevante para mortalidade em nossa instituição.

Concluindo, apesar da crescente prevalência de infecções por germes produtores de KPC, ainda existem poucos estudos acerca de mortalidade, principalmente em pacientes apenas colonizados. Encontramos em nosso estudo uma mortalidade em pacientes colonizados superior à registrada na literatura para pacientes com amostras clínicas positivas para esse tipo de germe, e associada significativamente à presença de comorbidades clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1804-13. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0904124>. PMID:20463340
2. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012;40(5):396-407. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2011.05.020>. PMID:21908073
3. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med*. 2007;35(1):89-95. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000251496.61520.75>. PMID:17110877
4. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):60-7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir202>. PMID:21653305
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Nota Técnica nº 01/2013: medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes*. Brasília; 2013. [cited 2014 Dec]. Available from: <http://www.portal.anvisa.gov.br>.
6. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-β-lactamases: a last frontier for β-lactams? *Lancet Infect Dis*. 2011;11(5):381-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70056-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70056-1). PMID:21530894
7. Correa L, Martino MD, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):80. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-80>. PMID:23398691
8. Smith Moland E, Hanson ND, Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ, Hossain A, et al. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing beta-lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(3):711-4. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg124>. PMID:12615876
9. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolysing beta-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

10. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):818-20. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00987-08>. PMID:19029323
11. Woodford N, Zhang J, Warner M, Kaufmann ME, Matos J, Macdonald A, et al. Arrival of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1261-4. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn396>. PMID:18812425
12. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(1):333-4. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00736-08>. PMID:19015350
13. Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MC, Guerra LR, Asensi MD. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(2):265-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn484>. PMID:19028717
14. 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
15. Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Leavitt A, Schwaber MJ, Schwartz D, Carmeli Y. Plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(9):3098-101. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00438-06>. PMID:16940107
16. 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
17. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):498-504. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.2.498-504.2006>. PMID:16436702
18. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellinghan G, Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect.* 2008;68(2):108-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2007.10.011>. PMID:18063198
19. Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):906-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr563>. PMID:22232516
20. Charlson ME, Sax FL, MacKenzie CR, Fields SD, Braham RL, Douglas RG JR. Assessing illness severity: does clinical judgment work? *J Chronic Dis.* 1986;39(6):439-52. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(86\)90111-6](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(86)90111-6). PMID:3086355
21. 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
22. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):54-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x>. PMID:21722257

Recebido: 22/10/2014

Aceito: 07/01/2015