



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Fatores de Risco para Colonização/Infeção por
***Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemos**

Ana Margarida Pimentel Bernardo

JUNHO'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

**Fatores de Risco para Colonização/Infeção por
Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenemos**

Ana Margarida Pimentel Bernardo

Orientado por:

Dra Sara Simões Lino

JUNHO'2020

Agradecimentos

À Dra Sara Lino por toda a sua disponibilidade, atenção e ajuda.

À Clínica Universitária de Doenças Infecciosas pela sua prontidão e suporte.

Aos meus pais por todo o seu apoio.

Ao meu irmão, que foi o meu maior apoio e conselheiro.

À minha família.

Aos meus amigos.

O trabalho exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa

Resumo

A resistência a antibióticos é cada vez mais um problema global associado a elevadas taxas de mortalidade e aumentos de gastos em saúde. CR-KP trata-se de um dos principais microorganismos que apresenta resistências a antibióticos.

Os mecanismos de resistências a antibióticos passam pela expressão de bombas de efluxo, mutação dos canais de porina ou através da produção de enzimas que têm a capacidade de hidrolisar o antibiótico. Relativamente à resistência aos carbapenemos, a produção de carbapenemases (enzimas que hidrolisam carbapenemos), são o mecanismo mais identificado. KPC é a carbapenemase com mais interesse clínico, pois é também a mais prevalente. Encontra-se codificada em plasmídeos e por isso tem a capacidade de ser transferível entre diferentes espécies de bactérias, contribuindo assim para a disseminação da resistência a carbapenemos.

Atualmente, apesar de existirem algumas alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por CR-KP, é fundamental identificar a quais os fatores de risco para colonização/infecção, de forma a selecionar a antibioterapia o mais dirigida possível.

A utilização prévia de antibioterapia, internamento em Unidade de Cuidados Intensivos, recurso a procedimentos invasivos, transplante de órgão ou células, bem como a existência de doenças crónicas prévias foram identificados como os principais fatores de risco.

Palavras Chave: *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemos; Carbapenemases; Fatores de risco; Colonização; Infecção.

Abstract

Antibiotic resistance is growing problem worldwide and it is associated to high mortality rates as well as higher health spending.

CR-KP is one of the main microorganisms that presents resistance to antibiotics. There are numerous mechanisms of resistance to antibiotics and as examples we have the expression of efflux pumps, the mutation of porin channels or the production of enzymes able to hydrolyze the antibiotic. Regarding carbapenems resistance, the production of carbapenemases (enzymes that hydrolyze carbapenems) is the most observed mechanism of resistance.

KPC is the most clinically interesting carbapenemase, as it also is the most prevalent one. This protein is coded within plasmids and therefore it has the capacity of being transferable between different species of bacteria. This contributes to the spreading of Carbapenem Resistance.

Although there are some therapeutic alternatives for the treatment of infections caused by CR-KP today, it is fundamental to identify which are the risk factors for both colonization and infection. By doing this, the selection of the antibiotic can be as targeting as possible.

The previous exposition to an antibiotic, the internment within an Intensive Care Unit, the resort to invasive procedures, organ or cell transplant, as well as the existence of previous chronic diseases were identified as the major risk factors for both colonization and infection.

Key-words: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemases; Risk factors, Colonization; Infection.

Índice

Agradecimentos	I
Resumo	III
Abstract	V
Lista de Abreviaturas	IX
Índice de Figuras	XI
Índice de Tabelas	XI
1. Introdução	1
2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> – caracterização	3
2.1. <i>Klebsiella pneumoniae</i> Resistente a Carbapenemos	3
3. Mecanismos de Resistência	5
3.1. Produção de Carbapenemases	5
3.1.1. Carbapenemases Classe A	6
3.1.2. Carbapenemases Classe B	7
3.1.3. Carbapenemases Classe D	8
4. Epidemiologia de ERC	9
4.1. ERC em Portugal	11
4.2. Consumo de Antibióticos	13
5. Rastreio em Portugal	15
5.1. Métodos de Detecção de ERC	15
5.1.1. Métodos Fenotípicos	16
5.1.2. Métodos Moleculares	18
5.2. Métodos de Rastreio Utilizados em Portugal	18
6. Fatores de Risco para Infecção/Colonização por CR-KP	19
6.1. Utilização prévia de antibioterapia	19
6.2. Internamento em Unidade de Cuidados Intensivos	21
6.3. Procedimentos invasivos	22
6.4. Transplante de órgão e células	23
6.5. Outros fatores de risco	23
7. Colonização por CR-KP	25
8. Conclusão	27
9. Referências Bibliográficas	28

Lista de Abreviaturas

CIM - Concentração de Inibitória Mínima

CDC - *Center for Disease Control and Prevention*

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CR-KP - *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemos

EDTA - Ácido etilenodiamino Tetra-acético

ERC - *Enterobacteriales* resistentes a carbapenemos

ESBL - *Extended-spectrum β -lactamase*

EPC - *Enterobacteriales* produtoras de Carbapenemases

EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

GES - *Guiana extended spectrum*

IMI - *Imipenem-hydrolysing β -lactamase*

IMP - *Imipenem-resistant Pseudomonas*

KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MALDI-TOF MS - *Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry*

MBL - Metallo- β -lactamases

NDM - *New Delhi metallo- β -lactamase*

NmcA - *Not metalloenzyme carbapenemase A*

PCR - *Polymerase chain reaction*

SFC - *Serratia fonticola* carbapenemase

SME - *Serratia marcescens* enzyme

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

VIM - *Verona integron-encoded metallo- β -lactamase*

Índice de Figuras

Figura 1. Representação da introdução de carbapenemos e aparecimento de carbapenemases	9
Figura 2. Distribuição mundial das carbapenemases em <i>Enterobacteriales</i>	11
Figura 3. Mapa Europeu – Taxa de isolados de <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenemos em 2018.....	12

Índice de Tabelas

Tabela 1. Evolução de isolados de <i>K. pneumoniae</i> resistentes a Antimicrobianos entre 2014 e 2018 em Portugal.....	13
Tabela 2. Valores de referência de CIM (mg/dL) para carbapenemos em <i>Enterobacteriales</i> , segundo as recomendações Europeias (EUCAST) e Americanas (CLSI).....	16

1. Introdução

A resistência antimicrobiana é um grave problema de saúde pública a nível mundial, uma vez que se associa a elevadas taxas de mortalidade, estimando-se que anualmente, na União Europeia, morram cerca de 33000 pessoas vítimas de infeções cujo o agente bacteriano apresenta resistências a antibióticos ¹.

Atualmente, são de particular relevância as resistências a antibióticos existentes nas infeções causadas pelas seguintes bactérias *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, espécies de *Acinetobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* ².

K. pneumoniae trata-se de uma bactéria Gram negativo pertencente ao grupo das *Enterobacteriales* ³ sendo um dos principais agentes associado a infeções nosocomiais, especialmente em indivíduos imunocomprometidos, sendo por isso considerado um agente oportunista ^{4,5}.

Infeções causadas por *K. pneumoniae* bem como outras *Enterobacteriales* são tratadas comumente por antibióticos β -lactâmicos ⁶.

No entanto, ao longo do tempo foram surgindo resistências aos antibióticos utilizados no tratamento destas infeções devido ao aparecimento de β -lactamases de espectro alargado (ESBL - *extended-spectrum β -lactamase*) ⁷. ESBL são enzimas que apresentam a capacidade de hidrolisar a maioria das penicilinas e cefalosporinas, sendo inibidas por inibidores das β -lactamases, nomeadamente pelo ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam, e ainda pelo avibactam ⁸.

Assim, os carbapenemos passaram a ser a classe preferencial para o tratamento de infeções causadas por bactérias produtoras de ESBL, o que levou conseqüentemente ao surgimento de mecanismos de resistência contra os mesmos, através da produção de carbapenemases ⁷. Pelo que surgiu o conceito *Enterobacteriales* resistentes a Carbapenemos (ERC) ⁹.

ERC em particular são um grave problema de saúde pública, pois tratam-se de infeções com elevada mortalidade, quer pela falta de alternativa terapêutica quer pelo atraso na administração da mesma. Este tipo de infeções associa-se conseqüentemente a um aumento dos gastos em saúde pelo aumento de estadia hospitalar bem como pelos tratamentos necessários ¹⁰.

ERC têm a capacidade de colonização do trato gastrointestinal, de serem facilmente transmissíveis e juntando o facto de genes codificadores de resistência a antibióticos se encontrarem em plasmídeos, são fatores que permitem a fácil disseminação nos cuidados de saúde ¹¹. A colonização do trato gastrointestinal é um importante elemento a considerar uma vez que pode ser o ponto de partida para uma infeção, o que acontece em cerca de 9% dos indivíduos colonizados ¹².

ERC são, muitas vezes, não apenas resistentes a carbapenemos, mas também a outros β -lactâmicos e não β -lactâmicos devido a vários mecanismos de resistência que podem coexistir, deixando poucas alternativas terapêuticas para tratar com infeções deste tipo ¹³.

Os antibióticos ainda disponíveis para tratar *Klebsiella pneumoniae* resistente a Carbapenemos (CR-KP) são as polimixinas (polimixina B e polimixina E ou colistina), fosfomicina, tigeciclina, e alguns aminoglicosídeos ^{13,14}. Porém, o seu uso continuado levará também ao posterior desenvolvimento de resistência a estes antibióticos que são atualmente a única alternativa, tendo já sido detetadas resistências a colistina em ERC ^{15,16}.

Mais recentemente surgiram novos antibióticos aprovados para o uso em ERC: ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, plazomicina, cefiderocol, eravaciclina e aztreonam-avibactam ¹⁷.

Infeções causadas por ERC associam-se a taxas de mortalidade de 40% ¹⁴. Para todas as áreas da medicina é necessário saber e poder tratar apropriadamente infeções uma vez que estas são inerentes a todo e qualquer doente, nomeadamente doentes cirúrgicos, transplantados ou também sob regimes de quimioterapia ¹⁸.

O facto de existirem poucas alternativas terapêuticas associado à elevada prevalência no meio hospitalar bem como à elevada taxa de mortalidade tornam premente perceber quais os doentes com maior probabilidade de infeção por CR-KP e como tal quais os fatores de risco que predisponham à colonização/infeção pela mesma ⁹. Apenas assim será possível fazer tratamento mais adequado e dirigido para cada doente utilizando antibióticos com menor espectro de ação de forma empírica e permitir também um maior controlo de infeção a nível hospitalar através da instituição precoce de medidas de isolamento de contacto ⁹.

2. *Klebsiella pneumoniae* – Caracterização

K. pneumoniae foi pela primeira vez descrita em 1882 por Carl Friedlander num doente com pneumonia⁵. Trata-se de uma bactéria Gram negativo pertencente à família das *Enterobacteriales*¹⁹.

É possível encontrar o género *Klebsiella* no ser humano, mas também em diversos locais no ambiente, nomeadamente água, solo e animais^{5,20}.

Sabe-se que *K. pneumoniae* é agente colonizador da mucosa do trato gastrointestinal, sendo que a colonização pode predispor à consequente infeção e por isso é também designada como agente oportunista^{20,21}.

K. pneumoniae é frequentemente agente etiológico de pneumonias, de infeções abdominais, do trato urinário, do local cirúrgico, de dispositivos intravasculares, podendo causar infeções graves como bacteriémia e sépsis²².

Infeções causadas por *K. pneumoniae* são mais comuns em recém-nascidos, idosos e indivíduos imunodeprimidos²⁰.

2.1. *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemos

CR-KP, tal como o próprio nome indica, trata-se de uma bactéria resistente aos carbapenemos, tendo sido descrita pela primeira vez em 1996 na Carolina do Norte²².

Carbapenemos pertencem ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos, do qual também fazem parte as penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos²³. Caracterizam-se por serem bactericidas e apresentarem um largo espectro de ação sendo bastante eficazes tanto em bactérias Gram positivo como Gram negativo²⁴. Eram utilizados como último recurso no combate a bactérias resistentes a antibióticos desde o início dos anos 80. No entanto, por volta do ano de 2000 começaram a ser descritas bactérias resistentes a esta classe, particularmente dentro da família das *Enterobacteriales*²⁵.

Enterobacteriales resistentes a carbapenemos (ERC), são definidas pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) como organismos não suscetíveis a imipenemo, meropenemo, doripenemo, ertapenemo, ou também caso tenha sido isolada uma carbapenemase²⁵. Em Portugal, incluem-se apenas neste grupo as bactérias da família das *Enterobacteriales* que não são susceptíveis a ertapenemo, imipenemo ou

meropenemo, segundo as definições microbiológicas europeias da rede *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) ²⁶.

A resistência de bactérias a antibióticos, nomeadamente *Enterobacteriales* resistentes a carbapenemos e cefalosporinas de 3ª Geração, é um grave problema de saúde pública, estando associada a um aumento significativo da mortalidade e morbilidade ^{24,27}. Pensa-se que se não for possível inverter esta situação a resistência a antibióticos poderá tornar-se uma das principais causas de morte a nível mundial, juntamente com neoplasias, diabetes e doenças cardiovasculares ²⁷.

3. Mecanismos de Resistência

A resistência a antibióticos é um grave problema nos cuidados de saúde estando associado, na maior parte dos casos, ao uso indevido dos mesmos, seja por automedicação, esquemas inapropriados, entre outros. A prescrição inadequada de antibióticos surge como outro dos principais fatores ²⁸.

Os principais mecanismos de resistência das *Enterobacteriales*, nomeadamente de *K. pneumoniae* aos carbapenemos são a produção de carbapenemases, a expressão de bombas de efluxo e mutações nos canais de porina ²⁷. Estes mecanismos podem existir isoladamente ou em conjunto. A produção de carbapenemases é sem dúvida o mais prevalente dos três mecanismos e associa-se apenas à resistência a β -lactâmicos. Já as bombas de efluxo e as mutações nos canais de porina conferem resistência a múltiplos antibióticos ²⁷.

Assim é possível fazer a distinção entre dois conceitos, ERC e *Enterobacteriales* produtoras de carbapenemases (EPC). Apesar de existir alguma sobreposição não são sinónimos. EPC inclui apenas *Enterobacteriales* cujo mecanismo de resistência passa pela produção de carbapenemases, que é de facto o mecanismo mais prevalente. Em ERC incluem-se todas as *Enterobacteriales* que sejam fenotipicamente resistentes a carbapenemos, mas o seu mecanismo de resistência não é apenas a produção de carbapenemases ²⁹.

3.1. Produção de Carbapenemases

Carbapenemases são enzimas produzidas por *Enterobacteriales* que pertencem ao grupo das β -lactamases. Conferem resistência aos antibióticos β -lactâmicos, nomeadamente os carbapenemos, pois têm a capacidade de os hidrolisar ¹⁴.

Estas enzimas encontram-se codificadas quer a nível cromossómico quer em elementos transferíveis como plasmídeos ³⁰.

As β -lactamases são agrupadas segundo as suas características moleculares pelo sistema de classificação de Ambler, nas categorias A, B, C e D, sendo que ainda não se entende a relevância clínica da classe C, não sendo por isso aqui descrita ^{27,31}.

As carbapenemases podem ser divididas em metalo- β -lactamases (MBL) se requerem Zinco no local de ativação da enzima, correspondendo assim à Classe B. As

classes A, C e D necessitam de um resíduo de Serina no local de ativação enzimático e denominam-se por não-metallo- β -lactamases ou serina- β -lactamases ³².

As carbapenemases foram pela primeira vez descritas no Japão nos anos 80 em *Aeromonas hydrophyla*, tendo posteriormente surgido também em Inglaterra, Estados Unidos da América e França. Esta descoberta coincidiu com o momento em que nenhum novo antibiótico estava a ser desenvolvido contra bactérias Gram negativo ³³.

3.1.1. Carbapenemases Classe A

As carbapenemases da classe A foram pela primeira vez descritas no Reino Unido, em 1990 em *Serratia marcescens* ¹⁹.

Esta classe tem a capacidade de hidrolisar um espectro alargado de antibióticos β -lactâmicos, entre os quais penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenemos ^{31,33}. Na sua generalidade são inibidas por ácido clavulânico e tazobactam ^{19,34}.

As carbapenemases classe A encontram-se codificadas tanto no cromossoma bacteriano como em plasmídeos. A nível cromossómico existem a *not metalloenzyme carbapenemase A* (NmcA), a *Serratia marcescens enzyme* (SME), a *Imipenem-hydrolysing β -lactamase 1* (IMI-1) e a *Serratia fonticola carbapenemase -1* (SFC-1). São codificadas em plasmídeos a *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), IMI-2 e derivados de *Guiana extended spectrum* (GES) ³³.

A carbapenemase mais relevante clinicamente, a nível mundial, trata-se da KPC uma vez que é a mais prevalente ³¹. Esta carbapenemase foi inicialmente encontrada em *K. pneumoniae*, no entanto, o facto de ser codificada num plasmídeo permite a sua transmissão entre diferentes bactérias. Assim, é possível isolar KPC em diferentes espécies nomeadamente *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella enterica*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* e *Serratia marcescens* ²⁷.

KPC é atualmente endémica em várias regiões do globo. Nos Estados Unidos da América, primeiro país onde foi descrita, é endémica apenas em algumas regiões. Também Israel, segundo país onde foi isolada, Colômbia, Argentina, Brasil e China são países onde a KPC é endémica ²⁴. A nível europeu, são os países mediterrânicos que apresentam uma maior incidência nomeadamente Grécia e Itália, onde é a principal causa de resistência aos carbapenemos ³⁵.

3.1.2. Carbapenemases Classe B

As enzimas da classe B requerem um cofactor para realizarem a degradação dos antibióticos. Neste caso, trata-se de um cofactor metálico, o Zinco (Zn^{2+}), sendo como tal denominadas por MBL ³⁶.

Têm a capacidade de hidrolisar todos os antibióticos β -lactâmicos, com a exceção dos monobactâmicos. São inibidas por ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) ou por outros quelantes de Zinco, sendo que estes inibidores não são usados clinicamente ¹⁹.

Dentro desta classe existem MBL que se encontram codificadas no cromossoma bacteriano ou em elementos transferíveis, sendo estas últimas que apresentam maior relevância clínica ³¹.

New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) foi isolada pela primeira vez em 2008 num doente sueco infetado com *K. pneumoniae* que tinha anteriormente sido internado num hospital em Nova Deli, Índia. Esta carbapenemase é endémica na Índia, Bangladesh e Paquistão ¹³.

Esta carbapenemase é predominantemente encontrada nas bactérias *K. pneumoniae* e *E.coli*, no entanto também já foi descrita em *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* ³³.

Verona integron-encoded metallo- β -lactamase (VIM), deve o seu nome ao local onde foi primeiramente descrita, Verona, Itália, em 1997. Esta carbapenemase não é encontrada em *Enterobacteriales* frequentemente, sendo mais comum nas espécies *Pseudomonas aeruginosa* e *Pseudomonas putida*. É a MBL mais comum a nível mundial, sendo muito comum em Itália, Grécia, Espanha e Hungria ^{27,31}.

Imipenem-resistant Pseudomonas (IMP), foi a primeira carbapenemase a ser descrita, nos anos 90 no Japão, sendo que atualmente existem 18 variedades. Tal como a VIM, foi inicialmente descrita na espécie *Pseudomonas* tendo posteriormente sido transferida para a família das *Enterobacteriales* ³³.

3.1.3. Carbapenemases Classe D

A classe D é constituída pelas carbapenemases OXA, cujo nome advém da sua capacidade para hidrolisar oxacilina, mas tem também alguma atividade contra os carbapenemos ³⁷. Caracterizam-se ainda por não serem inibidas quer pelo ácido clavulânico ou por EDTA, e por terem uma alta capacidade de mutação e assim conseguirem alterar o seu espectro de atividade ^{27,33}.

A carbapenemase mais comum em *Enterobacteriales* é a OXA-48, tendo sido identificada pela primeira vez, em 2001, na Turquia ²⁴. Atualmente, encontra-se também na região do Médio Oriente, Norte de África e também na Europa ³³.

4. Epidemiologia de ERC

Em 1985, começou a utilização de carbapenemos, em particular o imipenemo, sendo que até aos anos 90 resistências aos carbapenemos em *Enterobacteriales* eram extremamente raras (Figura 1). Os mecanismos de resistência maioritariamente identificados até à data deviam-se à produção da β -lactamase AmpC associada à expressão de bombas de efluxo e/ou mutações nos canais de porina^{38,39}.

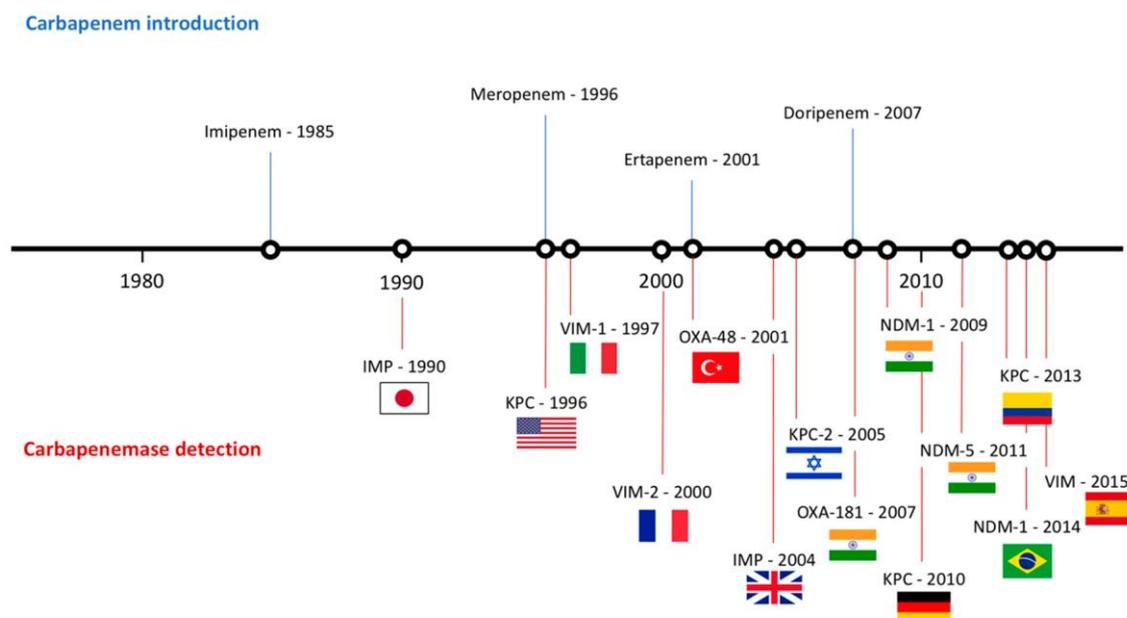


Figura 1. Representação da introdução de carbapenemos e aparecimento de carbapenemases. (Adaptado de Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) Infections. *Antibiotics* (Basel). 2019; 8(122):1-16.²⁷)

Apenas em 1991 foi descrita a primeira carbapenemase em *Enterobacteriales*, IMP-1, no Japão tendo disseminado nos países vizinhos²⁹.

KPC foi a primeira carbapenemase identificada em *Enterobacteriales* em 1996, na Carolina do Norte, nos Estados Unidos da América, sendo que o caso apenas foi publicado em 2001. Após esta data existiram, num curto espaço de tempo, surtos de organismos produtores de KPC em vários estados Americanos⁴⁰.

Desde 2005 começaram a ser descritos surtos de KPC a nível Europeu, particularmente em Israel, Grécia e Itália⁴¹.

Israel foi o segundo país onde foi detetada carbapenemase KPC, em 2005, onde existiu um surto a nível nacional tendo sido necessário tomar medidas para controlo do mesmo. Apesar dos esforços e medidas tomadas, em 2010, *K.pneumoniae* produtora de KPC foi considerada endémica na região ⁴².

Na Grécia, em 2005, começaram por existir casos esporádicos de *K.pneumoniae* produtora de KPC sendo que em 2010, foi também considerada endémica no país. A taxa de isolados CR-KP em 2005 começou por ser quase 28% , mas desde 2011 foi sempre superior a 60% ^{42 43}.

Já em Itália foi pela primeira vez descrita em 2008. Entre 2008 e 2009 foi apenas encontrada em casos isolados, no entanto, existiu uma rápida disseminação por todo o país ⁴². Em 2008 a taxa de CR-KP isolados foi cerca de 1%, em 2010 aumentou para 15%, tendo-se mantido desde então entre os 29-34%. Desde 2017 tem-se observado uma redução na taxa de isolados de CR-KP ⁴³.

Em 1997 foi identificada a carbapenemase VIM em *Pseudomonas aeruginosa* em Itália, mas foi na Grécia que se verificou a primeira VIM em *Enterobacteriales*, continuando a ser mais comum nestes dois países ^{41,42}.

OXA-48 surgiu na Turquia, em 2001, onde é atualmente endémica. Disseminou para o Médio Oriente, Norte de África e também para a Europa ⁴². A disseminação para a região Mediterrânica poderá estar associada à má higiene alimentar ⁴¹.

NDM trata-se da carbapenemase mais comum da classe B de Ambler, tendo surgido na Índia em 2008, onde rapidamente se disseminou no subcontinente Indiano ⁴². Pensa-se que a disseminação de NDM tenha ocorrido através de água contaminada, uma vez que a transmissão ocorre principalmente a nível comunitário ⁴¹. A nível Europeu os casos foram maioritariamente esporádicos e em indivíduos que tinham adquirido NDM na Índia ⁴².

Na Figura 2. é apresentada a distribuição das carbapenemases por país.

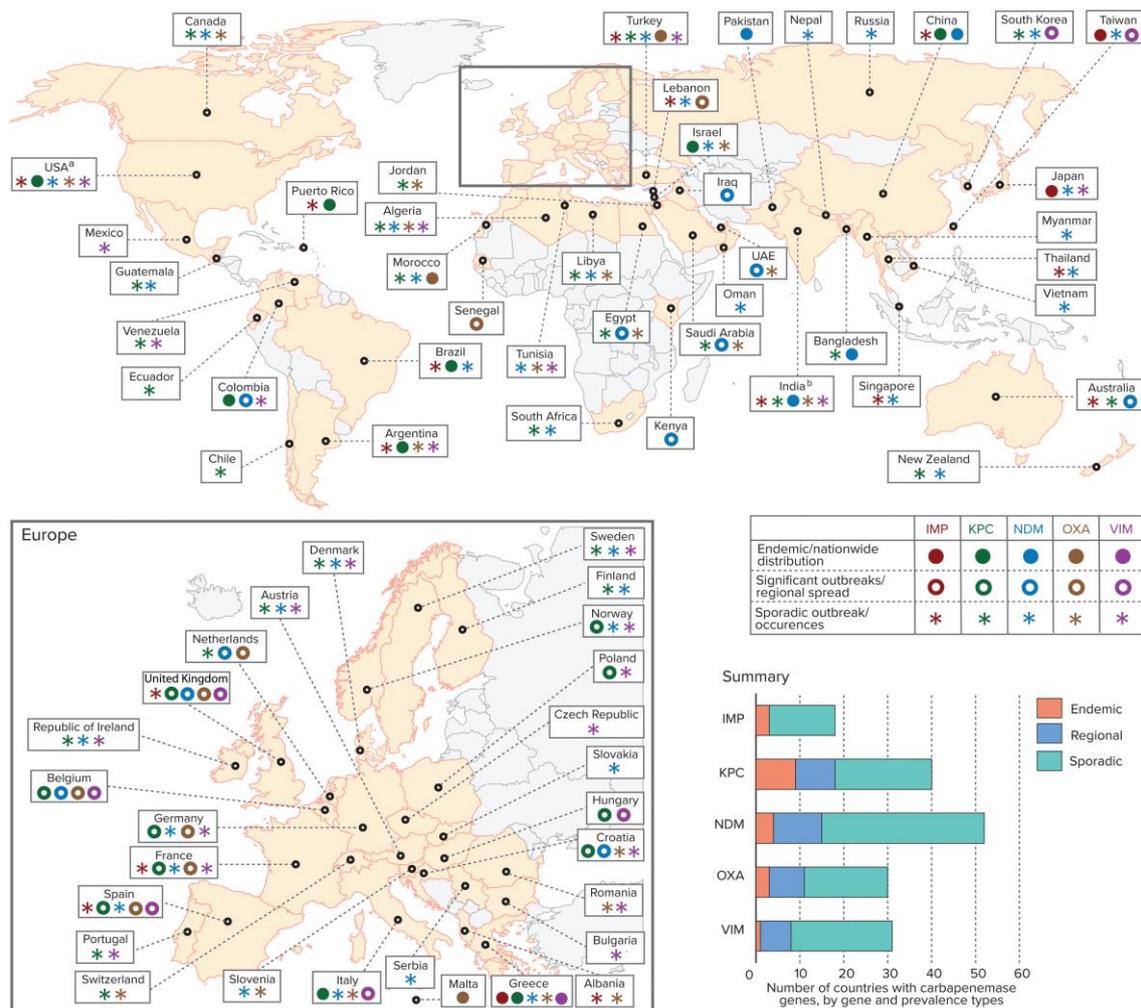


Figura 2. Distribuição mundial das carbapenemases em *Enterobacteriales*.

(Adaptado de Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*. 2017; 215(1):28-36.²⁴)

4.1. ERC em Portugal

Em Portugal a resistência a carbapenemos foi detetada em 1995 em *Pseudomonas aeruginosa*⁴⁴.

No entanto, apenas em 1998 foi descrita a primeira carbapenemase, IMP-5 identificada em *Acinetobacter baumannii*⁴⁵. Também no mesmo ano foi identificada a carbapenemase VIM-2 em *Pseudomonas aeruginosa*⁴⁴.

A identificação de carbapenemases em *Enterobacteriales* foi descrita em 2005 no género *Klebsiella oxytoca*, produtora de VIM-2⁴⁶.

Em 2009, num estudo realizado no Centro Hospitalar de Lisboa Norte identificou-se pela primeira vez em Portugal KPC em *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* e *Citrobacter freundii* ⁴⁷.

Portugal tem apresentado um aumento exponencial nas resistências aos β -lactâmicos (Figura 3.). Apesar da resistência aos carbapenemos, comparativamente aos restantes β -lactâmicos em termos percentuais não ser a mais elevada, este é um problema de particular importância uma vez que foi a resistência que apresentou um maior aumento entre 2014 e 2018 (9,9%) (Tabela 1.). De salientar que em 2018 existiu uma diminuição na resistência de *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas, facto que poderá estar relacionado com as restrições existentes à prescrição de quinolonas ⁴⁸.

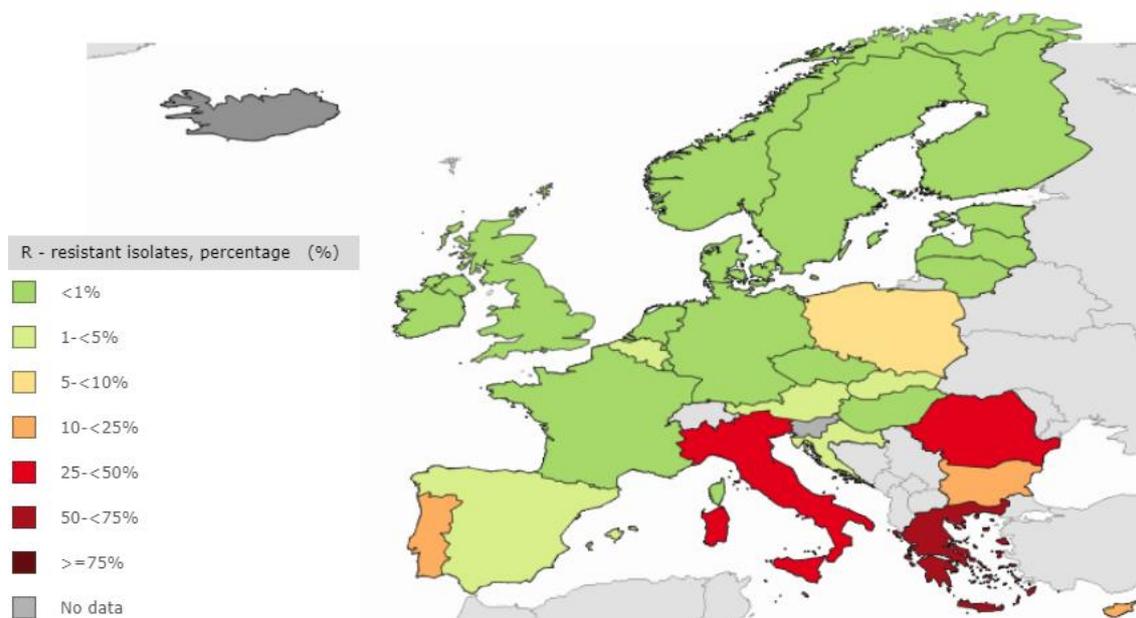


Figura 3. Mapa Europeu – Taxa de isolados de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos em 2018

(Adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance (Klebsiella pneumoniae Resistant isolates to Carbapenems in 2018). Acedido a 9 de Março de 2020. Disponível em

<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>.⁴³⁾

Tabela 1. Evolução de isolados de *K. pneumoniae* resistentes a Antimicrobianos entre 2014 e 2018 ⁴⁸

Grupo de Antibacterianos	2014	2015	2016	2017	2018
	Percentagem de isolados resistentes (%)				
Fluoroquinolonas	36.5	38.6	41.7	45.7	43.8
Cefalosporinas 3ª Geração	40.9	40.4	46.7	44.9	50.0
Aminoglicosídeos	30.5	32.6	35.0	33.5	34.4
Carbapenemos	1.8	3.4	5.2	8.6	11.7
Resistência combinada às Fluoroquinolonas, Cefalosporinas 3ª Geração e Aminoglicosídeos	22.8	25.0	27.2	28.4	26.7

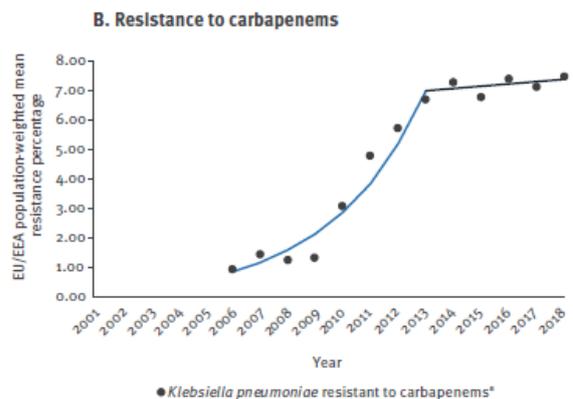
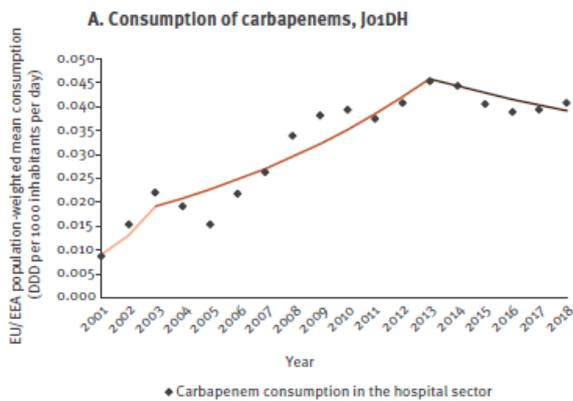
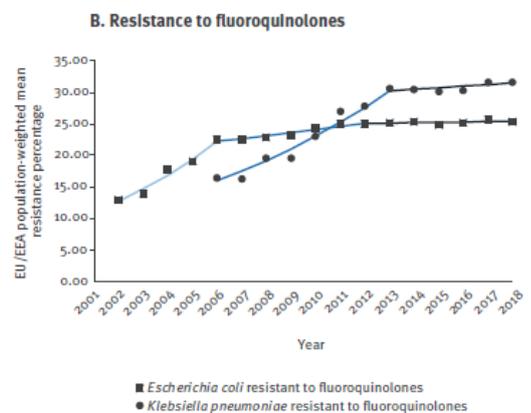
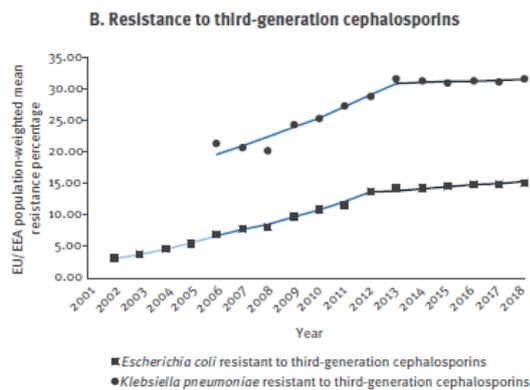
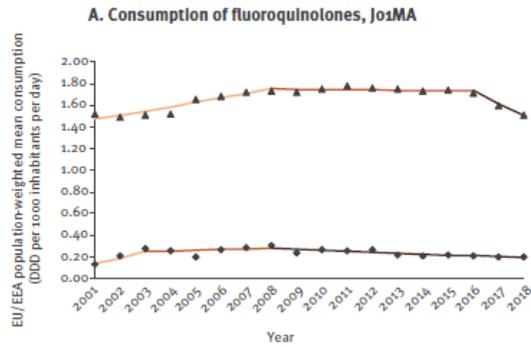
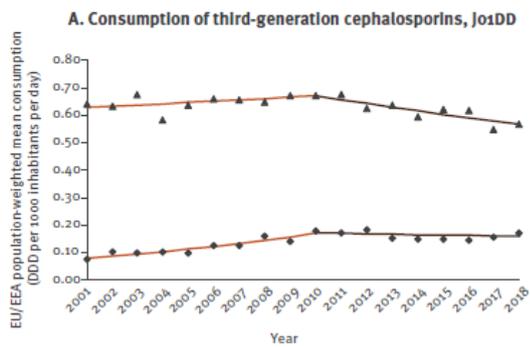
(Adaptado de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos – Relatório Anual do Programa Prioritário 2018 ⁴⁸ e The Center For Disease Dynamics, Economics & Policy. Antibiotic Resistance- Resistance of Klebsiella pneumoniae. Acedido a 10 de Março de 2020. Disponível em <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. ⁴⁹)

4.2. Consumo de Antibióticos

O consumo de antibióticos de forma desadequada associa-se a um maior desenvolvimento de resistências, por isso é fundamental que haja um uso correto dos mesmos ¹.

Tem se verificado, nos últimos anos, que na União Europeia o consumo de antibióticos quer a nível hospitalar quer na comunidade se tem mantido estável, tendo em alguns casos diminuído, nomeadamente o uso de carbapenemos a nível hospitalar (Figura 4.). No entanto, os valores apresentam-se ainda muito superiores aos registados entre os anos 2001-2006 ¹.

Em Portugal, o consumo de antibióticos correspondeu no ano de 2018 a 4% dos medicamentos consumidos, já em 2019 o valor foi de 3.9% ⁵⁰.



DDD: defined daily doses; EU/EEA: European Union and European Economic Area.

Figura 4. Consumo de cefalosporinas de 3ª geração, fluoroquinolonas e carbapenemos na União Europeia e Área Económica Europeia, e respetivas resistências em *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. (Adaptado de Penalva G, Högberg LD, Weist K, Vlahović-Palčevski V, Heuer O, Monnet DL, *et al.* Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. Euro Surveill. 2019; 24(46):1-7. ¹⁾

5. Rastreio

Em Portugal, segundo a Recomendação de prevenção da transmissão *Enterobacteriales* resistentes a carbapenemos, da Direção Geral da Saúde, é aconselhada a pesquisa de ERC em doentes que apresentem pelo menos uma das seguintes condições, aquando da admissão no internamento:

- Colonização ou infeção por ERC nos últimos 12 meses;
- Internamento ou institucionalização em hospital, unidade de cuidados continuados ou estruturas residenciais para pessoas idosas, superior a três dias nos últimos 12 meses;
- Contacto com caso conhecido de ERC (infeção ou colonização), define-se por “contacto” viver na mesma casa, ter partilhado a mesma enfermaria durante 24 horas ou mais, ser parceiro sexual ou ser transferido de unidade de saúde sob surto conhecido de ERC;
- Internamento ou procedimentos de saúde nos últimos 12 meses em países com elevada prevalência (Bangladesh, países balcânicos, China, Chipre, Grécia, Índia, Irlanda, Israel, Itália e Japão), ou prevalência não conhecida de ERC;
- Realização de procedimentos invasivos ou diálise, presença de doença neoplásica, quimioterapia ou imunossupressão nos últimos 12 meses, mesmo sem internamento;
- Presença de estomas ou dispositivos invasivos, perda de integridade cutânea, aleitamento permanente ou elevado grau de dependência com necessidade de cuidados por pessoas externas;
- Admissão em áreas de risco elevado (UCI, unidade de neonatologia, serviço de hematologia ou oncologia, unidade de transplante), onde o rastreio deve ser repetido semanalmente. ²⁶

5.1. Mecanismos de Detecção de ERC

A pesquisa de ERC é essencial na deteção precoce, tratamento adequado e prevenção da sua disseminação ⁴⁰.

Segundo o EUCAST, para determinar a presença de ERC, é necessário, inicialmente, testar a suscetibilidade aos carbapenemos pela Concentração Inibitória Mínima (CIM) ou pelo diâmetro da zona de difusão na técnica disco-difusão ⁸.

Em 2010-2011 foram atualizados os critérios para detecção de ERC *pele Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e EUCAST*, tendo os valores de CIM diminuído, uma vez que alguns isolados de KPC continuavam a ter os seus valores em níveis suscetíveis, o que levou que existisse uma subestimação dos valores de ERC (Tabela 2.) ⁴⁰

Tabela 2. Valores de referência de CIM (mg/dL) para carbapenemos em *Enterobacteriales*, segundo as recomendações Europeias (EUCAST) e Americanas (CLSI).

	EUCAST		CLSI	
	Sensível	Resistente	Sensível	Resistente
Doripeneme	≤ 1	≥ 4	≤ 1	≥ 4
Ertapeneme	≤ 0.5	≥ 1	≤ 0,5	≥ 2
Imipeneme	≤ 2	≥ 8	≤ 1	≥ 4
Meropeneme	≤ 2	≥ 8	≤ 1	≥ 4

(Adaptado de Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis. 2011; 53(1):60-7. ⁴⁰)

Já em 2015 o CDC atualizou a definição de ERC, sendo esta definida pela identificação de resistência aos carbapenemos segundo os critérios do CLSI ou ainda pela identificação da produção de carbapenemase, podendo esta ser identificada por métodos fenotípicos ou moleculares ⁵¹.

5.1.1. Métodos Fenotípicos

- **Teste modificado de Hodge:** Este teste consiste na colocação de um disco impregnado com ertapenemo ou meropenemo num meio de agar onde foi previamente

inoculada *Escherichia coli* suscetível a carbapenemos. Posteriormente são inoculadas linhas com o isolado clínico que se pretende testar, desde o disco, e verifica-se se existe crescimento, ou não, das colónias de *E. coli*. Um resultado positivo, ou seja a presença de carbapenemase, vai apresentar um aspeto de trevo devido ao crescimento das colónias de *E. coli* suscetível a carbapenemos ⁵².

Este teste apresenta alta especificidade e sensibilidade para deteção de KPC, mas não para a classe B de Ambler. Trata-se de um teste simples e barato, mas que demora entre 18 a 24h a obter um resultado ^{52,53}.

Pode apresentar alguns falsos positivos, nomeadamente se existirem associações de mecanismos de resistência (produção de ESBL associado a mutações nos canais de porina), assim já não é atualmente muito utilizado ^{8,52}.

- **Teste Colorimétricos/ Bioquímicos:** O teste Carba NP trata-se de um método de deteção de carbapenemases através da mudança de cor por alteração do pH do indicador vermelho de fenol, após a hidrólise de imipenemo. O resultado é obtido no máximo até duas horas ⁵⁴.

- **Método de inativação de carbapenemos:** Este método primeiro passa pela incubação de um disco de meropenemo com o suposto produtor de carbapenemase por duas horas, que irá hidrolisar o carbapenemo. Posteriormente o disco é colocado num meio com uma cadeia suscetível de *E. coli*, medindo-se posteriormente o diâmetro de inibição de crescimento da bactéria. Se não existir zona de inibição de crescimento estamos perante uma carbapenemase ⁵³. Para obter um resultado é necessário aguardar pelos menos 18 horas ⁸.

- **Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS):** Trata-se de um método de espectrometria que permite detetar os produtos que resultam da hidrólise do carbapenemo ⁵³. Pode também ser utilizado para identificação de plasmídeos que se sabem estar a associados a determinadas carbapenemases. É um método que tem como vantagem ser possível obter um resultado em cerca de 4h ⁵².

- **Lateral flow immunoassays:** Permite a identificação de carbapenemases através da ligação de anticorpos dirigidos às enzimas. É possível obter este resultado 15 min após se ter o isolado de uma cultura ⁵².

- **Carbapenemase-inhibitor based disc test:** Este teste deteta carbapenemases através da associação de discos impregnados com carbapenemo associado a inibidores de

carbapenemases. Assim, a junção de carbapenemo com ácido borónico permite identificar KPC, enquanto se for associado a EDTA é possível identificar MBL. A sua grande desvantagem é demorar cerca de 18 horas para se obter um resultado ^{8,53}.

5.1.2. Métodos Moleculares

Os métodos moleculares são considerados os *gold standart* para deteção de carbapenemases. Permitem identificar todos os genes que codificam as carbapenemases, bem como a carbapenemase em específico ^{53,54}.

A *Polymerase chain reaction* (PCR) corresponde ao método mais estabelecido, sendo que já existem outras variantes ⁵³.

5.2. Métodos de rastreio utilizados em Portugal

Segunda Recomendação de prevenção da transmissão *Enterobacteriales* resistentes a carbapenemos, o que é recomendado é realizar o rastreio através de uma zaragatoa rectal humedecida, que deve ser introduzida 1 cm acima da margem do ânus, as fezes devem ser visíveis para que possa ser considerada uma amostra de boa qualidade ²⁶.

Posteriormente, o exame microbiológico pode ser realizado por cultura numa placa com meios seletivos, sendo um processo que demora cerca de 48-72h a ter um resultado. Ou pode ainda ser realizado por PCR, cujo resultado é obtido em 4-6h, sendo este um processo mais dispendioso ²⁶.

6. Fatores de Risco para Infecção/Colonização por CR-KP

Atualmente, colonizações/infecções por CR- KP são cada vez mais identificadas a nível hospitalar sendo extremamente difícil combatê-las uma vez que os antibióticos disponíveis para o seu tratamento têm pouca eficácia e apresentam elevada toxicidade ⁵⁵.

O reconhecimento de condições que predisponham para infecção/colonização por CR-KP é essencial, para que se exerça uma Medicina mais preventiva e dirigida.

Perceber quais os fatores de risco para colonização e infecção por CR-KP vai permitir controlar a disseminação deste tipo de microrganismos a nível hospitalar, diminuir o uso inadequado de antibióticos, reduzir o eventual aparecimento de novas resistências a antibióticos, bem como diminuir custos associados aos cuidados relativos a infeções nosocomiais ^{56,57}.

A mortalidade associada a infeções causadas por CR-KP é muito elevada, principalmente quando se trata de uma bacteriémia. É, por isso, fundamental prevenir estas situações uma vez que o seu tratamento é difícil, pois as alternativas terapêuticas são escassas ⁴.

A resistência de *K. pneumoniae* a carbapenemos surgiu há cerca de duas décadas sendo por isso um tema relativamente recente com poucos dados disponíveis e validados, pelo que aqui se apresenta uma compilação dos vários fatores de risco que têm sido identificados em vários estudos retrospectivos caso-controlo, realizados nos últimos anos, que comparam indivíduos colonizados/infetados com CR-KP e indivíduos colonizados/infetados com *K. pneumoniae* suscetível a carbapenemos (CS-KP).

6.1. Utilização prévia de antibioterapia

A utilização prévia de antibióticos revelou ser um fator de risco para colonização/infecção por CR-KP de forma consistente em vários artigos publicados ^{6,7,56,58-65}.

A utilização de antibióticos cria uma pressão seletiva sobre os microrganismos, potenciando assim o desenvolvimento de resistência a antibióticos, para a qual contribui ainda a utilização de diferentes concentrações desses mesmos antibióticos. Aliado a este facto, a capacidade de mutação espontânea que as bactérias têm faz com que as

sobreviventes sejam as mais resistentes. Caso seja utilizado mais do que um antibiótico, resistem os microrganismos que têm mais do que um mecanismo de resistência ⁵⁸.

Dois estudos realizados em centros de referência revelaram que o risco de desenvolver colonização/infeção se associava ao tempo de exposição ao antibiótico, ou seja, quantos mais dias sob antibioterapia maior o risco ⁶⁵. *Cienfuegos-Gallet et al.* demonstraram que o risco de infeção por CR-KP aumento cerca de 19% em cada dia que é utilizado meropenemo, já o uso de cefepima aumenta 22% o risco de infeção por CR-KP ⁶⁵.

Apesar de ser um fator de risco demonstrado na maioria dos artigos, as classes de antibióticos que poderiam ter uma maior influência na predisposição para colonização/infeção não são comuns a todos.

A utilização de carbapenemos como fator de risco é identificada especificamente por *Jiao et al.*, *Rueda et al.*, *Pan et al.*, *Hussein et al.* e *Patel et al.* ^{6,58-61}.

O uso prévio de fluoroquinolonas é descrito no estudo realizado por *Swaber et al.* ⁶³.

Esta associação é sugerida pelo facto dos genes que codificam a resistência a fluoroquinolonas e a carbapenemase KPC se encontrarem no mesmo plasmídeo. No entanto, os estudos onde se observa esta associação dos dois genes não são restritos a *K. pneumoniae* produtora de KPC ^{6,7}.

Anteriormente, o uso de fluoroquinolonas já foi associado ao desenvolvimento de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* multi-resistentes, nomeadamente a carbapenemos ⁵⁹.

Outros classes referidas foram ainda sulfametoxazol/trimetoprim e linezolida em *Rueda et al.* ⁵⁹, glicopéptidos em *Jiao et al.* ⁶, cefalosporinas de 3ª geração em *Candevir Ulu et al.* ⁶³, penicilinas anti-pseudomonas em *Falagas et al.* ⁶⁵ e as associações β-lactâmicos/inibidores de β-lactamases em *Wang et al.* ⁵⁶.

Por outro lado, existem também publicações que não descrevem relação entre antibioterapia prévia e um maior risco de colonização/infeção por CR-KP, sendo que os próprios autores ficaram surpreendidos com tais resultados. Neste estudo foram apontadas como principais limitações a dimensão da amostra, o estudo ser realizado num único centro e ainda o facto de não ter sido possível recolher a informação completa dos doentes relativamente à toma de antibióticos previamente à entrada no estudo, uma vez que não tiveram acesso a dados de outros hospitais ⁶⁶.

Analisando em particular o impacto da antibioterapia na flora gastrointestinal e subsequente colonização por CR-KP, verificou-se que um dos efeitos adversos é diminuir a capacidade intrínseca da microbiota de resistir à colonização e infecção por patógenos resistentes a múltiplos antibióticos⁶⁷. Observa-se também que as alterações na microbiota são influenciadas pela classe do antibiótico, bem como pelo período de exposição⁶⁸.

Enterobacteriales correspondem geralmente a 1% da microbiota do cólon, sendo que após terapêutica com antibióticos se verificou que poderia existir um aumento da sua proporção na microbiota até 90%⁶⁷.

Kontopoulou et al. analisaram especificamente quais os fatores de risco para colonização por CR-KP tendo verificado que o uso de antibacterianos nos seis meses anteriores, com ação anti-anaeróbica, era um fator de risco para a colonização por CR-KP, pois causa alterações da flora anaeróbia⁶⁹.

Neste estudo percebeu-se que antibióticos como metronidazol ou clindamicina, que apresentam atividade anaeróbia, promovem a colonização por CR-KP, contrariamente aos antibióticos que têm atividade anaeróbia reduzida. Os microrganismos anaeróbios têm um papel fundamental na manutenção da microbiota, e sendo estes eliminados deixam de exercer a sua função potenciando o crescimento de outras estirpes⁶⁹. Sendo que *Enterobacteriales*, e como tal *K. pneumoniae*, se tratam de bactérias anaeróbias facultativas, existe o potenciamento do seu crescimento.

É assim possível perceber que não existe uma coerência entre os vários estudos realizados em qual a classe de antibióticos que mais predispõe a colonização/infecção por CR-KP, mas que claramente a toma prévia de antibioterapia tem a sua influência.

6.2. Internamento em Unidade de Cuidados Intensivos

Alguns dos estudos realizados até agora verificaram que o internamento numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) era um fator predisponente para colonização/infecção por CR-KP^{6,56,59,63,66}.

Doentes internados nestes serviços apresentam patologias mais graves e situações clínicas mais instáveis pelo que requerem um maior número de terapêuticas e procedimentos invasivos. Estão assim, frequentemente, mais expostos a antibioterapias de largo espectro e durante mais tempo⁶⁶.

A transmissão por contacto ou por aerosolização de bactérias multirresistentes nas UCI, onde se encontram doentes em estado crítico e como tal mais suscetíveis para infeções, poderá ser a justificação para ser identificado como fator de risco para colonização/infeção por CR-KP ⁵⁶.

Concomitantemente, alguns estudos verificaram que quanto maior fosse o tempo de internamento numa UCI, maior era o risco para colonização/infeção por CR-KP ^{6,58}.

No estudo de *Patel et al.* não foi encontrada relação entre estas infeções e o internamento nas UCI, mas indivíduos que tivessem uma hospitalização anterior prolongada eram mais suscetíveis ao desenvolvimento de colonização/infeção por CR-KP, independentemente do serviço em que tinham estado ⁶⁰.

Pan et al., verificaram que as UCI eram os serviços com maior incidência de infeções causadas por CR-KP. Apesar desta incidência, não estabeleceram que o internamento nas UCI fosse um fator de risco para o desenvolvimento destas infeções, mas sim que se deveria às causas do internamento nestas unidades. Ou seja, pela presença de patologias mais graves associada a um estado de imunidade diminuída, necessidade de procedimentos invasivos e uso de antibioterapia de largo espectro ⁶¹.

6.3. Procedimentos invasivos

O recurso a procedimentos invasivos entre os quais traqueostomia ⁶, ventilação mecânica ⁶⁰, sonda nasogástrica ^{58,62}, gastrostomia endoscópica percutânea ⁶¹, alimentação parentérica ⁵⁸, dialise ^{56,65}, e terapia de substituição renal ⁶¹, revelaram ser fatores de risco para colonização/infeção por CR-KP.

Apesar de não existir concordância entre quais os procedimentos que se associam a infeção/colonização por CR-KP é notória que a sua utilização predispõe para esta situação o que poderá dever-se ao facto de estes atos levarem à disrupção da mucosa respiratória, gastrointestinal ou genito-urinária. Ao existir quebra da barreira da mucosa há uma facilitação para eventual colonização/infeção ^{6,56}.

Relativamente à gastrostomia endoscópica percutânea, pensa-se que esta associação se deva ao facto de existir uma alteração na alimentação que provoca alterações na flora intestinal e diminuição da translocação bacteriana o que causa disfunção na barreira intestinal e possivelmente uma consequente colonização gastrointestinal ⁶¹.

Kofteridis et al., verificaram que ter sido previamente submetido a um procedimento cirúrgico era fator de risco para colonização/infeção por CR-KP ⁶⁶.

6.4. Transplante de órgão e células

Apenas *Patel et al.* identificaram a realização prévia de transplante de órgãos ou células como um fator de risco para o desenvolvimento de colonização/infeção por CR-KP ⁶⁰.

Esta população está mais suscetível ao desenvolvimento de infeções pelo seu estado imunossuprimido, e como tal têm também só por si um maior número de infeções por *K. pneumoniae*. No entanto, verificou-se também que estes indivíduos eram muitas vezes expostos previamente a antibioterapia e apresentavam internamentos prolongados, nomeadamente em UCI, o que são *per si* fatores de risco para colonização/infeção por CR-KP ⁶⁰.

Um estudo em particular realizado em doentes pós-transplante hepático verificou que existia uma maior incidência de infeções por CR-KP nestes indivíduos que nos restantes doentes hospitalizados, e identificou como fatores de risco para infeção: terapia de substituição renal, ventilação mecânica, recorrência de Hepatite C e ser colonizado por CR-KP pré e pós-transplante ⁷⁰.

De Rosa et al. descrevem também como fator de risco em doentes transplantados o facto do dador estar colonizado/infetado com CR-KP e que nesses casos deve ser feita profilaxia antibiótica pré-operatória do recetor ⁷¹.

6.5. Outros fatores de risco

Outros fatores de risco foram identificados de forma isolada por vários autores que se devem a fatores intrínsecos dos indivíduos.

Doentes com idades mais avançadas ⁶⁶, um baixo estado funcional ⁶³ bem como ser portador de doença renal prévia, não especificando se requer técnica de substituição renal, ou neurológica ⁶⁶ mostraram ser fatores de risco para colonização/infeção por CR-KP.

Os autores justificam a associação destas infeções a doença renal devido às alterações que ocorrem ao nível da imunidade primária. Indivíduos com doença

neurológica apresentam frequentemente feridas crônicas como úlcera de decúbito e por isso poderão ter uma maior incidência de *K. pneumoniae* que posteriormente predispõe ao desenvolvimento de CR-KP ⁶⁶.

7. Colonização por CR-KP

Perceber o risco de progressão de colonização por CR-KP para infecção por CR-KP é essencial para que assim seja possível um combate efetivo na disseminação desta estirpe e adotar medidas de adequadas de isolamento em doentes colonizados.

*Gorrie et al*⁷² e *Martin et al*⁷³ afirmaram, nos seus estudos, que a colonização prévia por *K. pneumoniae* era um fator que predispunha ao posterior desenvolvimento de infecções por *K. pneumoniae*.

Segundo *Gorrie et al* 50% das infecções causadas por *K. pneumoniae* têm origem na sua microbiota⁷². *Martin et al* verificaram que existe um risco aumentado de ter infecção por *K. pneumoniae* em indivíduos colonizados (5.2%) relativamente aos não colonizados (1.3%)⁷³.

A colonização gastrointestinal por CR-KP é, igualmente, vista como um reservatório que pode potenciar a sua disseminação no meio hospitalar¹².

Alguns estudos têm confirmado que a colonização prévia por ERC se trata de um fator de risco para uma subsequente infecção por ERC^{25,74}, estando associado a um risco de 16,5%²⁵.

Porém, no caso concreto de CR-KP os estudos encontrados analisam com maior frequência quais os fatores de risco para colonização e infecção simultaneamente, sendo por isso difícil assumir quais os riscos exclusivos para colonização, e estabelecer a conexão entre colonização e posterior infecção.

No entanto, algumas publicações conseguiram estabelecer a relação entre a colonização prévia por CR-KP e subsequente infecção por CR-KP^{58,75}. *Qin et al* identificaram que, não só a colonização por CR-KP, como também ser colonizado por *K. pneumoniae* suscetível a carbapenemos eram fatores de risco para infecção subsequente por CR-KP⁷⁶.

Relativamente ao mecanismo que permite a progressão de colonização para infecção, não está totalmente esclarecido. Contudo, verifica-se que para que tal ocorra não basta apenas ser colonizado, mas sim ser um indivíduo suscetível, ou seja, apresentar os fatores de risco enumerados no capítulo anterior.

Gagliotti et al identificaram como fatores de risco, unicamente para colonização a toma prévia de antibioterapia, não tendo identificado nenhuma classe em particular⁷⁷.

Já *Borer et al*, identificaram que a toma de amoxicilina-ácido clavulânico era fator de risco para colonização por CR-KP ⁷⁸.

Qin et al analisaram os fatores risco para colonização em UCI dividindo os doentes em dois grupos: previamente colonizados à admissão e colonizados durante o internamento. Doentes previamente colonizados tinham sido transferidos de uma UCI, medicados com carbapenemos na semana anterior ou sido expostos a procedimentos invasivos no mês anterior. Por outro lado, aquisição no internamento associava-se a uso de antibioterapia de largo espectro e recurso a procedimentos invasivos ⁷⁶.

Também outro estudo realizado exclusivamente em UCI na Grécia, verificou que a maioria dos doentes se encontrava colonizada, não havendo, no entanto, uma associação com um aumento da mortalidade desses doentes. Identificaram como fatores de risco para a colonização ter um colega no quarto colonizado, aumentando o risco com o aumento dos dias de contacto, bem como estar numa cama na qual esteve anteriormente um doente colonizado ⁷⁹.

Doentes colonizados por CR-KP a nível gastrointestinal são fonte de transmissão horizontal de plasmídeos com genes que codificam resistência a antibióticos e por isso predispõe a infeção não só no indivíduo colonizado, mas também em indivíduos com os quais contacta ⁶¹.

Apesar de se verificar que a colonização de facto predispõe a infeção e que a descolonização com recurso a gentamicina oral isoladamente ou associada a colistina, é de facto eficaz, esta medida não é recomendada, uma vez que pode predispor ao desenvolvimento de estirpes resistentes a gentamicina e não se verifica aumento da sobrevida de forma generalizada nos estudos realizados. Porém, alguns autores sugerem a descolonização em doentes com risco elevado de desenvolver infeção, nomeadamente doentes com infeções por CR-KP recorrentes ou neutropenia grave ⁸⁰.

Como medidas de prevenção verifica-se que a higienização das mãos é de facto a medida mais eficaz. No entanto, deve também limitar-se o uso de procedimentos invasivos e fazer-se pesquisa ativa de doentes colonizados nas populações de risco ⁸⁰.

O tratamento mais adequado a adotar em provável infeção por CR-KP, ou seja, em doentes que apresentem fatores de risco para infeção/colonização, não está totalmente estabelecido. No entanto, verifica-se que associação de carbapenemos em altas doses a colistina, tigeciclina, gentamicina ou fosfomicina demonstraram mais eficácia que a monoterapia ⁸¹.

8. Conclusão

A disseminação por CR-KP é de facto um grave problema de saúde pública. Os antibióticos disponíveis para tratamento destas infeções são limitados e associado ao facto de algumas carbapenemasas, nomeadamente KPC, se encontrarem codificadas em plasmídeos, que têm a capacidade de ser facilmente transferíveis entre microrganismos, permite que haja uma disseminação destas entidades ⁸².

Até agora ERC eram apenas associadas a infeções nosocomiais, no entanto, devido à sua facilidade de transmissão não será de estranhar que daqui a relativamente pouco tempo se encontrem a associadas a infeções comuns da comunidade, para as quais não haverá terapêutica a oferecer, como já se tem verificado em alguns países ¹⁴.

Apesar de estarem a ser ativamente desenvolvidos novos antibióticos e já existirem outros aprovados na Europa e nos Estados Unidos da América, nomeadamente ceftazidima-avibactam e meropenem-vaborbactam, é necessário a utilização racional dos mesmos para evitar o surgimento de novas resistências e garantir a sua longevidade ⁸³.

Os fatores de risco identificados revelam que os indivíduos mais suscetíveis a ser infetados/colonizados por CR-KP apresentam geralmente doenças prévias como: transplante de órgãos ou células, internamento prévio, especialmente em UCI, e antibioterapia prévia.

Como verificado, a colonização por CR-KP predispõe à subsequente infeção por estes microrganismos, sendo a antibioterapia prévia um fator risco importante para colonização isoladamente.

Apesar de ser possível fazer algumas correlações entre o uso de antibioterapia e a consequente colonização por CR-KP e posterior infeção, há necessidade de realização de mais estudos que demonstrem com clareza esta associação e quais os antibióticos que mais predispõe a colonização.

9. Referências Bibliográficas

1. Penalva G, Högberg LD, Weist K, Vlahović-Palčevski V, Heuer O, Monnet DL, *et al.* Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. *Euro Surveill.* 2019; 24(46):1-7.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019
3. Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the ‘*Enterobacteriales*’: proposal for *Enterobacterales* ord. nov. divided into the families *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016; 66(12):5575-5599.
4. Zheng B, Dai Y, Liu Y, Shi W, Dai E, Han Y, *et al.* Molecular Epidemiology and Risk Factors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Eastern China. *Front Microbiol.* 2017; 8(1061):1-11.
5. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8(4):1-15.
6. Jiao Y, Qin Y, Liu J, Li Q, Dong Y, Shang Y, *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. *Pathog Glob Health.* 2015; 109(2):68-74.
7. 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):1180-1185.

8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance – Version 2.0. July 2017.
9. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, *et al.* Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist.* 2018; 24(2):190-198.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - first update 4 June 2018. Stockholm: ECDC; 2018
11. Cronin KM, Poy Lorenzo YS, Olenski ME, Bloch AE, Visvanathan K, Waters MJ, Buising KL. Risk factors for KPC-producing *Enterobacteriaceae* acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. *J Hosp Infect.* 2017; 96(2):111-115.
12. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, Cohen D, Carmeli Y. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(4):190-196.
13. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol.* 2016; 7(895):1-30.
14. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med.* 2015; 277(5):501-512.

15. Parisi SG, Bartolini A, Santacatterina E, Castellani E, Ghirardo R, Berto A, *et al.* Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* strains producing carbapenemases and increase of resistance to colistin in an Italian teaching hospital from January 2012 To December 2014. *BMC Infect Dis* .2015; 15(244):1-10.
16. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S, *et al.* Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill*. 2014; 19(42): 1-16.
17. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(2):79-117.
18. Doi Y, Bonomo RA, Hooper DC, Kaye KS, Johnson JR, Clancy CJ, *et al.* Gram-Negative Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(1):30-35.
19. Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*. *Drug Resist Updat*. 2016; 29:30–46.
20. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev*. 2019; 43(2):123-144.
21. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016; 80(3):629-661.
22. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017; 16(18):1-18.

23. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis.* 2016; 3(1):15-21.
24. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 2017; 215(1):28-36.
25. Tischendorf J, de 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.
26. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos. Prevenção da Transmissão de Enterobacteriáceas Resistentes aos Carbapenemos em Hospitais de Cuidados de Agudos. 2017.
27. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel).* 2019; 8(122):1-16.
28. Ricciardi W, Giubbini G, Laurenti P. Surveillance and Control of Antibiotic Resistance in the Mediterranean Region. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1):1-11.
29. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Lab Med.* 2017; 37(2):303-315.
30. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016; 6(8):1-22.
31. Eichenberger EM, Thaden JT. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel).* 2019; 8(37):1-21.

32. Swathi CH, Chikala R, Ratnakar KS, Sritharan V. A structural, epidemiological & genetic overview of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs). *Indian J Med Res.* 2016; 144(1):21–31.
33. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel).* 2017; 6(1):1-28.
34. Jeon J, Lee J, Lee J, Park K, Karim A, Lee CR., et al. Structural basis for Carbapenem-hydrolyzing mechanisms of Carbapenemases conferring antibiotic resistance. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(5):9654–9692.
35. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence.* 2017; 8(4):460-469.
36. Bonomo RA. β -Lactamases: A Focus on Current Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7(1):1-15.
37. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015; 36(1):74–84.
38. Lutgring JD1. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: An emerging bacterial threat. *Semin Diagn Pathol.* 2019; 36(3):182-186.
39. Martirosov DM, Lodise TP. Emerging trends in epidemiology and management of infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 85(2):266-275.
40. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(1):60-7.
41. Temkin E1, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: biology, epidemiology, and management. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1323:22-42.

42. Girmenia C, Serrao A, Canichella M. Epidemiology of Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Mediterranean Countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1):1-9.
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance (*Klebsiella pneumoniae* Resistant isolates to Carbapenems in 2018). Acedido a 9 de Março de 2020. Disponível em <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
44. Cardoso O, Leitao R, Figueiredo A, Sousa JC, Duarte A, Peixe LV. Metallo-beta-lactamase VIM-2 in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from Portugal. *Microbial Drug Resistance* 2002; 8:93-97.
45. Da Silva GJ, Correia M, Vital C, Ribeiro G, Sousa JC, Leitão R, et al. Molecular characterization of bla(IMP-5), a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from an *Acinetobacter baumannii* nosocomial isolate in Portugal. *FEMS Microbiol Lett.* 2002; 215(1):33-39.
46. Conceição T, Brízio A, Duarte A, Barros R. First isolation of bla(VIM-2) in *Klebsiella oxytoca* clinical isolates from Portugal. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jan; 49(1):476.
47. Calisto F, Caneiras C, Cerqueira S, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. Carbapenemase KPC-3 em estirpes de *Klebsiella pneumoniae* numa unidade hospitalar. *Rev Port Doenças Infecc.* 2012; 8(3):127-134
48. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos. Infeções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário 2018. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2018.
49. The Center For Disease Dynamics, Economics & Policy. Antibiotic Resistance-Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. Acedido a 10 de Março de 2020. Disponível em <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>

50. INFARMED. Medicamentos de Uso Humano – Antibióticos. Acedido a 10 de Março de 2020. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/benchmarking/benchmarking-hospitalar/antibioticos>
51. Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Who, When, and How? *Virulence*. 2017 May; 8(4):417-426.
52. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(11):1-13.
53. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Detection and Antimicrobial Therapy. *Front Microbiol*. 2019; 10(1823):1-12.
54. Miller S, Humphries RM. Clinical laboratory detection of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016; 14(8):705-717.
55. Mandrawa CL, Cronin K, Buising KL, Poy Lorenzo YS, Waters MJ, Jeremiah CJ. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a major clinical challenge. *Med J Aust*. 2016; 204(7):277-278.
56. Wang Z, Qin RR, Huang L, Sun LY. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Mortality of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Chin Med J (Engl)*. 2018; 131(1):56–62.
57. Ling ML, Tee YM, Tan SG, Amin IM, How KB, Tan KY, Lee LC. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* in an acute tertiary care hospital in Singapore. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4(26):1-7.

58. Cienfuegos-Gallet AV1, Ocampo de Los Ríos AM2, Sierra Viana P3, Ramirez Brinez F3, Restrepo Castro C3, Roncancio Villamil G2,4, *et al.* Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(830):1-13.
59. Gómez Rueda V, Zuleta Tobón JJ. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-case-control study. *Colomb Med (Cali).* 2014; 45(2):54-60.
60. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(7):666-671.
61. 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):1099-1106.
62. Pan H, Lou Y, Zeng L, Wang L, Zhang J, Yu W, Qiu Y. Infections Caused by Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Microbiological Characteristics and Risk Factors. *Microb Drug Resist.* 2019; 25(2):287-296.
63. Candevir Ulu A, Kurtaran B, Inal AS, Komur S, Kibar F, Yapici Cicekdemir H, *et al.* Risk Factors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Serious Threat in ICUs. *Med Sci Monit.* 2015; 21:219–224.
64. 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):1028-1033.

65. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatoglou 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.
66. Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, Maraki S, Christidou A, Mantadakis E, Samonis G. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: a case-case-control study. *J Infect Chemother.* 2014; 20(5):293-297.
67. Keith JW, Pamer EG. Enlisting commensal microbes to resist antibiotic-resistant pathogens. *J Exp Med.* 2019; 216(1):10-19.
68. Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Med Res.* 2017; 48(8):727-734.
69. Kontopoulou K, Iosifidis E, Antoniadou E, Tasioudis P, Petinaki E, Malli E, *et al.* The clinical significance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization in critically ill patients: from colonization to bloodstream infection. *J Med Microbiol.* 2019; 68(3):326-335.
70. Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, Tedeschi S, Cristini F, Tumietto F, *et al.* Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* after liver transplantation: the importance of pre- and posttransplant colonization. *Am J Transplant.* 2015; 15(6):1708-1715.
71. De Rosa FG, Corcione S, Cavallo R, Di Perri G, Bassetti M. Critical issues for *Klebsiella pneumoniae* KPC-carbapenemase producing *K. pneumoniae* infections: a critical agenda. *Future Microbiol.* 2015; 10(2):283-94.
72. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA *et al.* Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(2):208-215.

73. Martin RM, Cao J, Brisse S, Passet V, Wu W, Zhao L, et al. Molecular epidemiology of colonizing and infecting isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *mSphere*. 2016; 1:e00261–16.
74. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update – 26 September 2019. ECDC: Stockholm; 2019.
75. Sun QL, Gu D, Wang Q, Hu Y, Shu L, Hu J, et al. Dynamic Colonization of *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Gastrointestinal Tract of Intensive Care Patients. *Front Microbiol*. 2019; 10(230):1-9.
76. Qin X, Wu S, Hao M, Zhu J, Ding B, Yang Y et al. The Colonization of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Resistance Mechanisms, and Risk Factors in Patients Admitted to Intensive Care Units in China. *J Infect Dis*. 2020; 221(2):206-214.
77. Gagliotti C, Giordani S, Ciccarese V, Barozzi A, Giovinazzi A, Pietrantonio AM et al. Risk factors for colonization with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hospital: a matched case-control study. *Am J Infect Control*. 2014; 42(9):1006-1008.
78. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenber K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control*. 2012; 40(5):421-425.
79. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 77(2):169-73.

80. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, *et al.* Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(2):133-144.
81. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11(2):159-77
82. Borer A, Saidel-Odes L. Limiting and controlling carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Drug Resist.* 2014; 7:9–14.
83. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Front Public Health.* 2019; 7(151):1-25.