

Análise das infecções causadas por bactérias Gram negativas produtoras de carbapenemases em um hospital dos Campos Gerais

Analysis of infections caused by carbapenemase-producing gram-negative bacteria in a hospital in the Campos Gerais region

Análisis de las infecciones causadas por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas en un hospital de la región de Campos Gerais

Recebido: 16/12/2021 | Revisado: 24/12/2021 | Aceito: 25/12/2021 | Publicado: 27/12/2021

Caroline Andressa Schiestl Stüker

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1881-8447>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: carolstucker@gmail.com

Larissa Bail

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4662-9563>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: larabail1504@hotmail.com

Carmen Antônia Sanches Ito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4786-1508>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: itocar03@gmail.com

Elisangela Gueiber Montes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-085X>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: elisangela.gueiber@uol.com.br

Resumo

Objetivo: Determinar o perfil e a prevalência das infecções hospitalares causadas por bactérias Gram negativas resistentes aos carbapenêmicos relacionadas à saúde. **Metodologia:** Este estudo foi transversal descritivo retrospectivo (Yin, 2015) e analisou o perfil das infecções em um único hospital público, por meio de coleta de dados nos prontuários eletrônicos. A coleta incluiu dados demográficos e achados clínicos e laboratoriais relacionados a infecção. **Resultados:** Foram analisadas 193 aquisições de bactérias Gram negativas, dos quais 25 foram por microrganismos resistentes aos carbapenêmicos. Destes, a espécie mais comum detectada foi a *Klebsiella pneumoniae* (56%, 14/25). Quanto as infecções, o setor hospitalar predominante foi a unidade de terapia intensiva (56%, 14/25), a maioria relacionado a pneumonia associada a ventilação mecânica (40%, 10/25) e em pacientes submetidos a algum procedimento invasivo (72%, 18/25). Cerca de 50% dos pacientes possuía alguma condição de saúde adjacente. O tratamento antimicrobiano anterior ao diagnóstico foi identificado em 72% (19/25) dos pacientes, com predomínio de betalactâmicos (85,7%, 12/19) e após o diagnóstico, a maioria utilizou monoterapia (72%, 19/25). O impacto da infecção foi que 68% (17/25) internados em unidade de terapia intensiva, 40% (10/25) evoluíram para óbito e 60% (15/25) receberam alta hospitalar. **Conclusão:** Os resultados estão de acordo com a literatura atual e destacam a importância da prevenção no combate a propagação destes microrganismos em ambientes hospitalares.

Palavras-chave: Carbapenemases; Infecções relacionadas a saúde; KPC; Fatores de risco.

Abstract

Objective: To determine the profile and prevalence of hospital infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria related to healthcare. **Methodology:** This retrospective cross-sectional descriptive study (Yin, 2015) analyzed the profile of infections in a single public hospital by collecting data from electronic medical records. The collection included demographic data and infection-related clinical and laboratory findings. **Results:** We analyzed 193 acquisitions of Gram negative bacteria, 25 of which were by carbapenem-resistant microorganisms. Of these, the most common species detected was *Klebsiella pneumoniae* (56%, 14/25). As for infections, the predominant hospital sector was the intensive care unit (56%, 14/25), mostly related to ventilator-associated pneumonia (40%, 10/25) and in patients submitted to some invasive procedure (72%, 18/25). About 50% of the patients had some adjacent health condition. Antimicrobial treatment prior to diagnosis was identified in 72% (19/25) of patients, with a predominance of betalactams (85.7%, 12/19) and after diagnosis, the majority used monotherapy (72%, 19/25). The impact of the

infection was that 68% (17/25) were admitted to the intensive care unit, 40% (10/25) died, and 60% (15/25) were discharged. Conclusion: The results are in agreement with current literature and highlight the importance of prevention in combating the spread of these microorganisms in hospital environments.

Keywords: Carbapenemases; Health-related infections; KPC; Risk factors.

Resumen

Objetivo: Determinar el perfil y la prevalencia de las infecciones hospitalarias causadas por bacterias Gram negativas resistentes a los carbapenemes relacionadas con la asistencia sanitaria. Metodología: Se trata de un estudio descriptivo transversal retrospectivo (Yin, 2015) y se analiza el perfil de las infecciones en un único hospital público, mediante la recogida de datos en las historias clínicas electrónicas. La recopilación incluyó datos demográficos y hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con la infección. Resultados: Se analizaron 193 adquisiciones de bacterias Gram negativas, de las cuales 25 fueron por microorganismos resistentes a los carbapenemes. De ellas, la especie más común detectada fue *Klebsiella pneumoniae* (56%, 14/25). En cuanto a las infecciones, la unidad de cuidados intensivos fue el sector hospitalario predominante (56%, 14/25), más relacionadas con la neumonía asociada a la ventilación (40%, 10/25) y en pacientes sometidos a algún procedimiento invasivo (72%, 18/25). Alrededor del 50% de los pacientes tenían alguna condición de salud adyacente. El tratamiento antimicrobiano antes del diagnóstico se identificó en el 72% (19/25) de los pacientes, con un predominio de los betalactámicos (85,7%, 12/19) y después del diagnóstico, la mayoría utilizó monoterapia (72%, 19/25). El impacto de la infección fue que el 68% (17/25) fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos, el 40% (10/25) evolucionaron hasta la muerte y el 60% (15/25) fueron dados de alta. Conclusión: Los resultados están en concordancia con la literatura actual y destacan la importancia de la prevención para combatir la propagación de estos microorganismos en los ambientes hospitalarios.

Palabras clave: Carbapenemasas; Infecciones relacionadas con la salud; KPC; Factores de riesgo.

1. Introdução

Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) é o processo infeccioso relacionado a um procedimento assistencial ou internamento hospitalar quando este ocorre durante a internação, 72 horas após a admissão ou posterior a alta em decorrência de procedimento ou internamento do paciente (BRASIL, 1998). É considerada um dos eventos adversos mais comuns relacionada a cuidados de saúde (Centers for Disease Control and Prevention. CDC, 2015), sendo que cerca de 7 a 10% dos pacientes hospitalizados podem vir a adquirir IRAS (WHO, 2012). Sabe-se que as IRAS causam um significativo impacto na morbidade, mortalidade e qualidade de vida, portanto, representam um fardo econômico e social (Centers for Disease Control and Prevention. CDC, 2015). Desse modo, sua identificação, prevenção e controle são pilares nos serviços de saúde, evitando danos ao paciente (Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde 2, n.d.).

A prática clínica obteve diversos avanços com o uso de antibióticos, permitindo procedimentos seguros e eficazes (Marston et al., 2016). No entanto, seu uso clínico pode exercer papel selecionador de cepas resistentes, principalmente em ambiente hospitalar, onde seu uso é mais frequente (ANVISA, 2017). Assim, microorganismos resistentes podem impedir ou até mesmo reverter esse processo (Marston et al., 2016). Esses organismos causam infecções associadas a altas taxas de morbimortalidade, além de ter potencial de disseminação (ANVISA, 2017; Magiorakos et al., 2017).

Na última década, bactérias Gram negativas multirresistentes, foram associadas a IRAS graves e sua ocorrência tem aumentado constantemente (Tacconelli et al., 2014), tornando-se uma das principais causas de infecções hospitalares no mundo (Mehrad et al., 2015). Em conjunto, representam a maioria dos casos de pneumonia e infecção do trato urinário (ITU), além de 25 a 30% das infecções relacionadas a sítios cirúrgicos e da corrente sanguínea (Mehrad et al., 2015). Em *Enterobacteriales* e bacilos Gram negativos não fermentadores da glicose (BGN-NFG), como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, a resistência aos carbapenêmicos representa um dos maiores desafios no tratamento das infecções devido à falta de opções terapêuticas e elevada mortalidade (Gomes, 2013; Magiorakos et al., 2017; Kindu et al., 2020).

Os carbapenêmicos são antibióticos betalactâmicos potentes, devido ao seu amplo espectro, usados para o tratamento de infecções graves em ambientes hospitalares, possuindo comprovada ação em infecções relacionadas a bactérias produtoras de enzima beta-lactamases de espectro estendido (ESBL). Entre os principais representantes dessa classe, encontram-se:

imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem (Bedenić et al., 2014). Seu mecanismo de ação inicia com a penetração do carbapenêmicos na parede da célula bacteriana através de canais denominados porinas e consequente ligação as proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), levando a ruptura da parede celular e morte bacteriana (Codjoe & Donkor, 2017).

A resistência aos carbapenêmicos pode ser mediada tanto pela produção de enzimas inativadoras dos carbapenêmicos (carbapenemases) como pela produção de beta-lactamases do tipo ESBL ou AmpC associadas com impermeabilidade da membrana (alterações em porinas) ou hiperexpressão de bombas de efluxo (Elshamy & Aboshanab, 2020). A produção de carbapenemases pode inativar a maioria dos beta-lactâmicos e, por estar presente em diferentes elementos genéticos móveis como plasmídeos e transposons, pode se disseminar horizontalmente entre diferentes espécies bacterianas.

As carbapenemases são subdivididas nas classes moleculares A, B e D de Ambler, enquanto as de classe C são consideradas cefalosporinas e podem resultar em sensibilidade reduzida aos carbapenêmicos quando possuem alterações de permeabilidade associadas ou produção de AmpC mutantes de amplo espectro (Ambler, 1980; Nordmann & Mammeri, 2007; Jacoby, 2009). As enzimas da classe A, C e D são conhecidas como serino-carbapenemases por possuírem uma serina em seu sítio catalítico ativo, enquanto que as da classe B são conhecidas como metalo-beta-lactamases (MBL), pois necessitam de zinco como cofator para sua atividade catalítica (Potter et al., 2016).

As carbapenemases de classe A, no geral, hidrolisam penicilinas, cefalosporinas, carbapenems e aztreonam. Todos são inibidos pelo ácido clavulânico e pelo tazobactam (Miller & Humphries, 2016). Alguns são codificados por meio de cromossomos, como Non-metallo-carbapenemase A (NmcA), a *Serratia marcescens* enzyme (SME), IMIpenemase (IMI-1), *Serratia fonticola* resistant (SFC-1); no entanto, podem também ser codificadas por plasmídeo, como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC), IMIpenemase (IMI-1 a IMI-3), Guiana-extended spectrum (GES) (Codjoe & Donkor, 2017).

A primeira KPC registrada foi em 1996, na Carolina do Norte, e logo espalhou-se globalmente, inclusive no Brasil, que teve sua primeira identificação em 2006 em duas cepas portadoras do gene blaKPC-2 (Miranda et al., 2018; Teresa & Almeida, n.d.). Desde então, diversos relatos mostraram surtos de bactérias detentoras de tal gene no país (Miranda et al., 2018). Algo preocupante, pois esses microrganismos são relatos, principalmente, em ambiente hospitalar, geralmente multirresistentes e seu tratamento permanece limitado. Assim, as taxas de mortalidade relacionadas a KPC são geralmente altas (>50%) (Doi & Paterson, 2015; Miller & Humphries, 2016; Nordmann et al., 2011).

As carbapenemases de classe B ou metalo-beta-lactamases (MBLs) hidrolisam todos os betalactâmicos, exceto o aztreonam (Miller & Humphries, 2016). Sua origem está relacionada a cromossomos como nos casos de *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp.* e *Stenotrophomonas maltophilia*, mas também plasmidial cujas principais representantes são imipenemase (IMP), Verona imipenemase (VIM), São Paulo Metalo-Beta-Lactamase (SPM), German imipenemase (GIM), Seoul imipenemase (SIM) e Nova Delhi metalo-beta-lactamase (NDM) (De Figueiredo et al., 2009; Jabalameli et al., 2018).

A primeira MBL plasmidial reportada foi a IMP-1, identificada em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* em 1988 no Japão, a maioria dos produtores de MBL são adquiridos em hospitais e *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (Doi & Paterson, 2015; Miller & Humphries, 2016; Nordmann et al., 2011). O primeiro caso de bactéria produtora de NDM foi identificado em 2008, em *Klebsiella pneumoniae*, em paciente indiano que vivia na Suécia (Yong et al., 2009). Desde então, estas vem sendo reportadas em todo o mundo (Doi & Paterson, 2015). No Brasil, o primeiro registro de NDM foi no Rio Grande do Sul, em 2013, identificada em *Providencia rettgeri* e *Enterobacter cloacae*. À época, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) redigiu um alerta informando aos profissionais de saúde sobre medidas de controle para tais infecções (Anvisa, 2021; Gomes, 2013). Além disso, em nosso país no ano de 2001, foi isolada pela primeira vez no mundo uma *Pseudomonas aeruginosa* produtora de carbapenemase que não se associa a integrons e transposons, a SPM. Desde sua descoberta, ela vem causando diversos surtos nos hospitais brasileiros, porém se encontra restrita ao nosso país (Teresa &

Almeida, n.d).

As carbapenemases de classe D, também chamadas de oxacilinases, são encontradas principalmente em bacilos Gram negativos não fermentadores da glicose, como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* e raramente em isolados de *Enterobacterales* na maioria dos países. Possuem baixa atividade hidrolítica contra carbapenêmicos e cefalosporinas e espectro estendido, além de resistência parcial ao ácido clavulânico (Miller & Humphries, 2016). Os representantes que apresentam esta capacidade o fazem quando outro mecanismo de resistência se encontra presente, como impermeabilidade da membrana ou hiperexpressão de bombas de efluxo. A maior preocupação relacionada as oxacilinases está no fato de possuírem uma grande habilidade de mutação e expansão do seu espectro de ação (Codjoe & Donkor, 2017). As principais representantes deste grupo podem ser citadas: OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27 e OXA-48 (Teresa & Almeida, n.d.). Esta última pode ser considerada a carbapenemase mais difícil de ser identificada, pois apresenta baixa capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos (Nordmann et al., 2011). Se espalha por plasmídeos, principalmente associada a *Klebsiella pneumoniae*, mas pode ser encontrado em outras espécies de *Enterobacterales* (Doi & Paterson, 2015).

Na literatura, diversos estudos estão focados na análise de fatores de risco associados à aquisição de microrganismos resistentes aos carbapenêmicos. Dentre estes fatores, podemos citar o uso prévio de antimicrobianos, em especial betalactâmicos, glicopeptídeos, quinolonas e macrolídeos; procedimentos invasivos, principalmente ventilação mecânica e uso de cateter vesical de demora; exposição a ambientes hospitalares, como a admissão em unidade de terapia intensiva (UTI); assim como paciente com condições de saúde adjacente (De Figueiredo et al., 2009; Loon van et al., 2018).

Infecções por microrganismos resistentes aos carbapenêmicos são difíceis de tratar e podem levar a longos períodos de internamento e maior tempo de permanência na UTI. Isso pode contribuir com a piora do estado de saúde destes pacientes, necessitando um maior número de procedimentos, expondo-os a mais riscos, inclusive com aumento de mortalidade intra-hospitalar, chegando a quase 50% dos pacientes infectados (Alvim et al., 2020; Segagni Lusignani et al., 2020; Wang et al., 2016). Investigar os fatores de risco associados à aquisição de cepas de bactérias Gram negativas produtoras de carbapenemases é extremamente valioso para a identificação de pacientes em risco de colonização. Identificar tais ações é priorizar a segurança do paciente e do ambiente hospitalar.

2. Metodologia

Este estudo foi transversal descritivo retrospectivo (Yin, 2015) de um único hospital público da região dos Campos Gerais, por meio de coleta de dados nos prontuários eletrônicos de pacientes com IRAS por bactérias Gram negativas de janeiro de 2017 a dezembro de 2018.

A coleta de dados incluiu informações demográficos do paciente, como sexo, idade e comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, alcoolismo, abuso de drogas, cardiopatia, hipotireoidismo, doença pulmonar, doença neurológica, anemia, doença renal crônica, hepatopatia, doença autoimune, doença arterial obstrutiva periférica e imunossupressão – representado pela presença do vírus HIV ou corticoterapia).

Também incluiu achados clínicos e laboratoriais: admissão hospitalar, unidade hospitalar, resultado da cultura e do antibiograma, terapia com antibióticos durante internação (uso de betalactâmicos, quinolonas, glicopeptídeos, aminoglicosídeos, lincosamidas, nitrofuranos, macrolídeos e nitroimidazólicos), submissão a cirurgia, internação no ano anterior no mesmo estabelecimento, uso de dispositivos médicos (intubação orotraqueal, traqueotomia, cateter vesical de demora, sonda nasoenteral, toracocentese e cateter venoso central), uso de ventilação mecânica (invasiva, por tubo oro ou nasotraqueal ou cânula de traqueostomia, e não invasiva com uso de máscara). A presença de dispositivos médicos invasivos também foi documentada, caso o uso tenha sido feito por um período mínimo de 24 horas. Ademais, foram dispostos os

resultados clínicos: admissão em UTI, tempo de internação, alta vivo e falecimento.

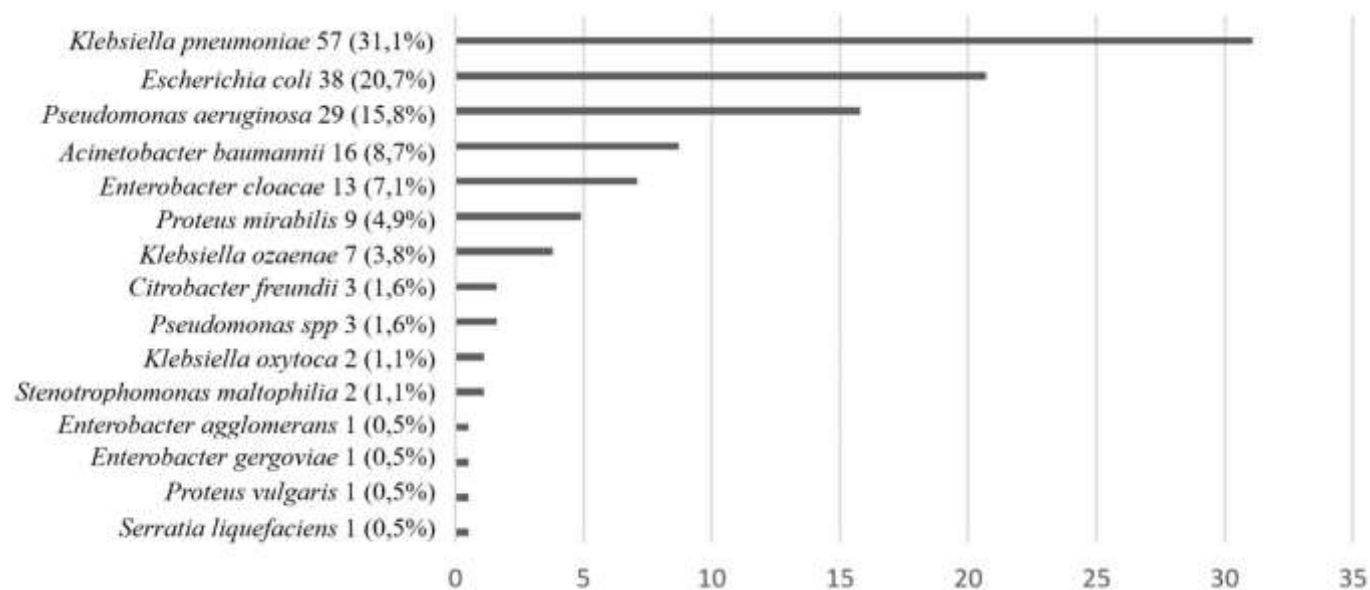
A amostra foi composta por indivíduos com presença confirmada de infecção por bactérias Gram negativas. Aqueles cuja cultura e o antibiograma não foram encontrados foram excluídos da análise estatística. O microrganismo *Enterobacter aerogenes* sofreu readequação de gênero no período analisado, passando a chamar *Klebsiella aerogenes*, o que foi adaptado durante a pesquisa.

As variáveis numéricas foram exportadas e agrupadas a um banco de dados e submetidas à análise de médias e porcentagens pelo software Microsoft Excel. A aprovação do estudo foi concedida pelo Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição, sendo aprovado com o número de parecer 4.110.874.

3. Resultados e Discussão

Foram analisadas 193 IRAS causadas por bactérias Gram negativas. Destas, 143 (74,1%) foram causadas por enterobactérias e 50 (25,9%) foram causadas por bactérias não fermentadoras da glicose. O envolvimento de cada gênero pode ser observado no gráfico 1.

Gráfico 1: Prevalência de infecções por diferentes bactérias Gram negativas.



Fonte: Autores (2021).

Um total de 25 bactérias eram resistentes aos carbapenêmicos, representando 12,9% da amostra, valor semelhante ao encontrado em um estudo realizado em países da América Latina, como o México que apresenta 10% de prevalência de organismos resistentes (Asai et al., 2018). Quatorze amostras (56%) foram classificadas como KPC, todas *Klebsiella pneumoniae*, que notoriamente é o principal microrganismo produtor desta carbapenemase (Alvim et al., 2020; Fang et al., 2019; Miller & Johnson, 2016; Nour et al., 2017; Palacios-Baena et al., 2021; Saeed et al., 2019; Wang et al., 2016).

As demais bactérias resistentes aos carbapenêmicos pertenciam ao grupo dos não fermentadores da glicose, 8 (32%) *Acinetobacter baumannii* e 3 (12%) *Pseudomonas aeruginosa*, conforme Tabela 1.

Tabela 1: prevalência de bactérias resistentes aos carbapenêmicos no grupo analisado.

MICROORGANISMO	KPC n (%)	NÃO-KPC n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (56%)	0(0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0)	8 (32%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0)	3 (12%)

Legenda: No grupo produtor de KPC houve apenas bactérias do gênero *Klebsiella pneumoniae*, outras bactérias também eram resistentes, mas por outro mecanismo de ação (não-KPC). Fonte: Autores (2021).

Infelizmente, o mecanismo de resistência aos carbapenêmicos não foi determinado e essas bactérias foram denominadas de não produtoras de KPC (NÃO-KPC). No Brasil, a resistência ao carbapenêmicos em *Acinetobacter baumannii* é predominantemente devido à produção de oxacilinas (OXA-23 e OXA-143). Em *Pseudomonas aeruginosa*, predominam a hiperexpressão de bombas de efluxo (MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN e MexXY-OprM), perda da porina oprD e produção de SPM-1, São Paulo metalo-beta-lactamase (Dias et al., 2017).

Estudos revelam uma imagem bastante mista e equivalente para análise do gênero dos pacientes acometidos por estas infecções (Palacios-Baena et al., 2021). Em nosso estudo a maioria (68,7%), eram homens acometidos por infecções relacionadas a bactérias Gram negativas. Quando observada apenas as bactérias resistentes, também homens foram os mais afetados (76%).

A idade média foi de 58 anos para o grupo de bactérias KPC e 49,27 anos para as não fermentadoras de glicose. Diferentemente de dados da literatura que afirmam forte associação entre idade avançada (>65 anos) e aquisição de bactérias resistentes aos carbapenêmicos (Miller & Johnson, 2016; Saeed et al., 2019).

Quando observada a unidade hospitalar da infecção, nota-se que as bactérias resistentes aos carbapenêmicos estão em sua maior parte na UTI, com 14 casos (56%). Os microrganismos KPC foram detectados majoritariamente na UTI, com 71,4% dos casos, seguindo o padrão da literatura vigente em que há maior incidência de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos quando os pacientes são admitidos em UTI e maior incidência nesta unidade hospitalar (Saeed et al., 2019). A clínica cirúrgica apresentou a segunda maior incidência (14,3%), a infectologia e clínica de neurologia apresentam ambas somente 1 caso cada (7,1%). Enquanto microrganismos NÃO-KPC estiveram relacionados a 36,4% na clínica médica e UTI, 18,2% na clínica de neurologia e 1 paciente na clínica cirúrgica, conforme Tabela 2.

Tabela 2: Unidade hospitalar relacionada às Local de atribuição de infecções no serviço de saúde por bactérias produtoras e não produtoras de KPC.

UNIDADE	KPC n (%)	NÃO-KPC n (%)	TOTAL n (%)
Clínica cirúrgica	2 (14,3)	1 (9,1)	3 (12,0)
Clínica médica	0 (0,0)	4 (36,4)	4 (16,0)
Infectologia	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (4,0)
Clínica de neurologia	1 (7,1)	2 (18,2)	3 (12,0)
UTI	10 (71,4)	4 (36,4)	14 (56,0)

Legenda: Análise do número e porcentagem do local de atribuição da infecção por bactéria Gram negativa resistente aos carbapenêmicos. UTI: unidade de terapia intensiva. Fonte: Autores (2021).

Conforme dados apontados em outros estudos existe forte associação entre enterobactérias e pneumonias adquiridas no hospital (Torres-Gonzalez et al., 2015), assim como em infecções da corrente sanguínea (Alvim et al., 2020) e de infecções do trato urinário (Jiao et al., 2015; Kofteridis et al., 2014; Wang et al., 2016). As infecções por bactérias KPC, em nosso estudo, foram relacionadas com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em 42,86% dos casos, seguida de Infecção primária da corrente sanguínea (IPCS), infecção do trato urinário (ITU) e pneumonia não associada à ventilação mecânica (PNM) todos com 14,28%, além de uma infecção de sítio cirúrgico e uma sepse abdominal. No grupo não-KPC as infecções foram restritas a PAV e ITU, com 4 casos cada, e PNM em 3 pacientes. A Tabela 3 ilustra os pontos analisados.

Tabela 3: Distribuição das infecções relacionadas à saúde entre bacilos Gram negativos resistentes aos carbapenêmicos

IRAS	KPC n (%)	NÃO-KPC n (%)
IPCS	2 (14,3)	0 (0)
ISC	1 (7,1)	0 (0)
ITU	2 (14,3)	4 (36,3)
PAV	6 (42,8)	4 (36,3)
PNM	2 (14,3)	3 (27,3)
SEPSE ABDOMINAL	1 (7,1)	0 (0)

Legenda: IRAS: infecções relacionadas a saúde; IPCS: Infecção primária da corrente sanguínea; ISC: Infecção de sítio cirúrgico; ITU: infecção do trato urinário; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; PNM: pneumonia. Fonte: Autores (2021).

Por meio da análise do resultado de antibiograma, notamos que os microrganismos resistentes aos carbapenêmicos foram testados para Imipenem e Meropenem, dos quais, todos os organismos eram resistentes a este enquanto 5 (20%) eram resistentes aquele, sendo que 20 microrganismos não foram testados para o Imipenem (Tabela 4). Dados corroborados por um estudo de coorte espanhol encontrou que 43% dos *Acinetobacter baumannii* eram resistentes ao Imipenem em distribuição clonal múltipla e ampla (Poirel & Nordmann, 2006).

Tabela 4: Resistência aos diferentes carbapenêmicos

ANTIMICROBIANO	RESISTENTE n (%)	SENSÍVEL n (%)	NÃO REALIZADO n (%)
Imipenem	5 (20,0)	0 (0,0)	20 (80,0)
Meropenem	25 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Legenda: Análise da resistência a cada carbapenêmicos analisado pelo antibiograma. Fonte: Autores (2021).

Em relação aos pacientes afetados por bactérias resistentes aos carbapenêmicos, um total de nove pacientes foram submetidos à cirurgia, dos quais 6 (42,85%) era KPC e 3 (27,27%) eram não fermentadores de glicose, concordando com outros estudos que demonstram a cirurgia associada a estas infecções (Kofteridis et al., 2014; Poirel & Nordmann, 2006), em especial quando analisamos enterobactérias (Palacios-Baena et al., 2021).

Analisando outros fatores associados a infecções hospitalares, nota-se que 18 pacientes do grupo resistente foram submetidos a procedimentos invasivos, 9 no grupo KPC e 9 no grupo não-KPC. O procedimento relacionado ao maior número de infecções no grupo resistente foi o cateter vesical de demora com 12 pacientes, 6 pacientes de cada grupo, seguido de

intubação orotraqueal (11), sonda nasoenteral (10), traqueostomia (8), acesso venoso central (6) e toracocentese (2). Entretanto, observando apenas o grupo KPC, a intubação orotraqueal foi a mais observada em 8 casos (57,1%). Já no grupo não-KPC, o uso de cateter vesical de demora e a intubação orotraqueal são os procedimentos mais observados, ocorrendo em 6 pacientes cada (54,5%).

Há um risco aumentado de infecção por microrganismos resistentes aos carbapenêmicos em pacientes que fizeram uso de cateter urinário (Jiao et al., 2015; Kofteridis et al., 2014; Poirel & Nordmann, 2006; Raman et al., 2018). Na realidade, muitos estudos indicam que o uso de qualquer tipo de cateter está relacionado com colonização e infecção por bactérias resistentes aos carbapenêmicos (Ling et al., 2015; Loon van et al., 2018; Palacios-Baena et al., 2021; Torres-Gonzalez et al., 2015; Wilson et al., 2021).

Ventilação mecânica e fatores associados são encontrados com frequência como risco para infecção por Gram negativos multirresistentes (Labaste et al., 2019; Loon van et al., 2018; Palacios-Baena et al., 2021; Raman et al., 2018; Schwartz-Neiderman et al., 2016). No presente estudo a ventilação mecânica foi relatada em 17 casos de resistência bacteriana e, como já citado, a intubação orotraqueal foi o procedimento invasivo mais observado. No grupo KPC, 64,3% pacientes necessitaram de ventilação mecânica, dos quais 7 foram de maneira invasiva e 2 pelo auxílio de oxigênio não invasivo. No grupo não KPC, observamos que 72,7% fizeram uso de ventilação mecânica e em sua maioria (63,6%) foi invasiva. O uso de cânula traqueal, bem como a traqueostomia estão fortemente relacionadas a infecções por enterobactérias (Jiao et al., 2015); Kofteridis et al., 2014; Wang et al., 2016). Elas estão relacionadas a destruição da barreira normal do corpo, facilitando contato com o meio externo e facilitando a entrada de organismos infecciosos (Liu et al., 2018). Além disso, como marcador de doença grave, a ventilação mecânica exige maior contato da equipe multidisciplinar que podem atuar como vetores de transmissão (Schwartz-Neiderman et al., 2016).

O tempo de permanência na UTI pode ser considerado um fator de risco para aquisição de organismos resistentes aos carbapenêmicos (Raman et al., 2018). Labeste et al. (Labaste et al., 2019), demonstrou que um tempo total de UTI superior a 29 dias estava associado a aquisição dessas bactérias. Também nesta pesquisa pode ser observado que a maioria dos pacientes estava internado na UTI no momento do diagnóstico: 96 (57,1%) dos pacientes do grupo sensível, com tempo médio de internação de 13,4 dias; 11 (78,5%) KPC e 16,3 dias de internamento; e 4 (36,3%) não-KPC, com 12,5 dias internados em média.

Muitos fatores de risco associados à aquisição de tais bactérias estão interligados, sendo a UTI um local onde vários desses fatores se encontram, o que torna difícil a interpretação, qual fator a ela impõe maior risco (Palacios-Baena et al., 2021). A maioria dos pacientes internados em UTI apresentam acometimentos bastante sérios. Estar em ambiente de unidade de terapia intensiva e a submissão a procedimentos invasivos, associados a este ambiente, assim como, maior uso de antimicrobianos de amplo espectro podem levar ao aparecimento de bactérias resistentes aos carbapenêmicos (Jiao et al., 2015; Liu et al., 2018).

Um estudo, de Torres-Gonzalez et al. (2015), relatou a UTI como fator protetivo contra enterobactérias resistentes, mas eles analisaram apenas um surto em hospital que foi detectado primeiramente nesta unidade hospitalar e várias medidas de prevenção foram iniciadas daquele setor. O deixa claro o fato de a maior parte desses fatores de risco serem identificados rapidamente pelos profissionais de saúde (Alvim et al., 2020).

Neste estudo, houve um elevado número de pacientes infectados por bactérias resistentes que já haviam sido hospitalizados no mesmo hospital nos últimos 365 dias, 21,4% do grupo KPC e 45,4% no grupo NÃO-KPC. Segagni Lusignani et al. (2020) identificaram internação hospitalar no último ano como fator de risco, independentemente do ambiente

hospitalar. Tal situação não surpreende, pois, espera-se que hospitais de referência e terciários tenham pacientes portadores de bactérias Gram negativas multirresistentes, potencializando o risco de outros pacientes.

Encontramos que as características de saúde adjacentes dos pacientes afetados por bactérias resistentes aos carbapenêmicos aparecem em 13 indivíduos, afetados por bactérias resistentes aos carbapenêmicos no qual possuíam condições de saúde subjacentes: 4 com hipertensão arterial sistêmica, 4 com diabetes mellitus, 1 com dislipidemia, 3 com tabagismo, 3 com alcoolismo, 1 com hipotireoidismo, 2 com doença pulmonar, 4 com doenças neurológicas, 2 com anemia, 1 com doença renal crônica, 3 com imunossupressão, representado pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Destes, 8 pacientes possuíam mais de uma condição subjacente associada. Presença de comorbidades é apontado como fator de risco de aquisição de bactérias resistentes em diversos estudos, tanto relacionando a Enterobacteriaceae como bactérias não fermentadoras de glicose, principalmente a *Pseudomonas aeruginosa* (Asai et al., 2018; Loon van et al., 2018; Palacios-Baena et al., 2021; Raman et al., 2018).

Diabetes mellitus, doença neurológica e doença renal crônica são fatores preditivos para infecção por *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos (Jiao et al., 2015; Miller & Johnson, 2016; Wang et al., 2016). Para Ling et al. (2015), a imunodeficiência é considerada fator de risco para aquisição destas IRAS, embora Kofteridis et al. (2014) afirmarem que o uso de corticoterapia prévio está relacionado a um fator protetor nesses pacientes. De todo modo, pacientes portadores de doenças adjacentes costumam frequentar ambientes relacionados com a saúde. Portanto, encontram-se expostos ao uso de antimicrobianos, que pode selecionar organismos, além de maior contato a procedimentos invasivos (Fang et al., 2019).

As características supracitadas relacionadas ao paciente podem ser analisadas na Tabela 5.

Tabela 5: fatores relacionados aos pacientes infectados por bactérias Gram negativas.

VARIÁVEL	BGN SENSÍVEL n(%)	BGN RESISTENTE	
		KPC n(%)	NÃO-KPC n(%)
Cirurgia	66 (39,3)	6 (42,8)	3 (27,3)
Procedimento invasivo	131 (78,0)	9 (64,3)	9 (81,8)
IOT	77 (45,8)	7 (50,0)	7 (63,6)
TQT	38 (22,6)	4 (28,6)	5 (45,4)
CDV	63 (37,5)	6 (42,8)	6 (54,5)
SNE	79 (47,0)	6 (42,8)	4 (36,3)
Toracocentese	5 (2,9)	2 (14,3)	0 (0,0)
CVC	48 (28,5)	2 (14,3)	4 (36,3)
Internação anterior no último ano	31 (18,4)	3 (21,4)	5 (45,4)
Ventilação Mecânica	112 (66,6)	9 (64,3)	8 (72,7)
Ventilação Mecânica Invasiva	86 (51,2)	7 (50,0)	7 (63,6)
Admissão na UTI	96 (57,1)	11 (78,5)	4 (36,3)
Doença subjacente	86 (51,2)	5 (35,7)	8 (72,7)
HAS	47 (27,9)	1 (7,1)	3 (27,3)
DM	20 (11,9)	1 (7,1)	3 (27,3)

Dislipidemia	4 (2,4)	0 (0,0)	1 (9,1)
Tabagismo	10 (5,9)	0 (0,0)	3 (27,3)
Alcoolismo	7 (4,1)	0 (0,0)	1 (9,1)
Drogas	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cardiopatia	19 (11,3)	2 (14,3)	1 (9,1)
Hipotireoidismo	4 (2,4)	0 (0,0)	1 (9,1)
Doença pulmonar	17 (10,1)	0 (0,0)	1 (9,1)
Doença neurológica	17 (10,1)	1 (7,1)	2 (18,2)
Anemia	1 (0,6)	2 (14,3)	1 (9,1)
DRC	2 (1,2)	1 (7,1)	0 (0,0)
Hepatopatia	4 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimune	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prematuridade	5 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
DAOP	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Imunossupressão	9 (5,3)	1 (7,1)	3 (27,3)

Legenda: BGN: bactérias Gram negativas; IOT: intubação orotraqueal; TQT: traqueostomia; CDV: cateter vesical de demora; SNE: sonda nasoenteral; CVC: cateter venoso central; HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus; DRC: doença renal crônica. Fonte: Autores (2021).

Dentre os pacientes com bactérias resistentes aos carbapênicos, 19 já haviam sido submetidos a tratamentos anteriores com antimicrobianos. Os antibióticos mais usados foram os betalactâmicos, 85,7% nos KPC e 72,72% nos não-KPC, cefalosporinas foram os mais usados seguidos de penicilinas e carbapenêmicos. No grupo KPC, foram utilizados anteriormente quinolonas (1), Glicopeptídeos (2), Aminoglicosídeos (1), Lincosamidas (3), Nitrofuranos (1), Macrolídeos (1) e Nitroimidazólicos (1). Do grupo dos não fermentadores, outras três classes foram utilizadas: lincosamidas (2), macrolídeos (2) e nitroimidazólicos (1).

Tabela 6: tratamento anterior com antimicrobiano.

ANTIMICROBIANO	KPC n (%)	NÃO-KPC n (%)
Betalactâmicos	12 (85,7)	8 (72,7)
Penicilinas	7 (50,0)	4 (36,3)
Cefalosporinas	9 (64,3)	6 (54,5)
Carbapenêmicos	4 (28,5)	3 (27,3)
Quinolonas	1 (7,1)	0 (0,0)
Glicopeptídeos	2 (14,3)	0 (0,0)
Aminoglicosídeos	1 (7,1)	0 (0,0)
Lincosamidas	3 (21,4)	2 (18,2)
Nitrofuranos	1 (7,1)	0 (0,0)
Macrolídeos	1 (7,1)	2 (18,2)
Nitroimidazólicos	1 (7,1)	1 (9,1)

Fonte: Autores (2021).

A maioria dos estudos que investigam fatores de risco para aquisição de bactérias resistentes a carbapenêmicos, possuem forte associação com o uso anterior de antimicrobianos (Jiao et al., 2015; Palacios-Baena et al., 2021), em especial o uso de carbapenêmicos (Lima et al., 2020; Ling et al., 2015; Liu et al., 2018; Loon van et al., 2018; Nour et al., 2017; Palacios-Baena et al., 2021; Raman et al., 2018). Poirel & Nordmann (2006), encontraram forte associação entre o uso de Imioenem em monoterapia e infecção por *Acinetobacter baumannii* multirresistente. Jiao et al. (Jiao et al., 2015) demonstrou que o uso de carbapenêmicos facilitam a infecção por *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos. Labaste et al. (2019) e Raman et al. (2018) indicam o cuidado no uso de carbapenêmicos, principalmente naqueles pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, pois este tratamento está relacionado ao desenvolvimento de resistência.

Ademais, outros antimicrobianos podem estar associados ao desenvolvimento de resistência como é o caso dos demais betalactâmicos (Loon van et al., 2018). A associação fica mais visível no uso conjunto de betalactâmico e inibidor da betalactamase conforme citado por Kritsotakis et al. (Kritsotakis et al., 2011) e reafirmado por (Raman et al., 2018; Torres-Gonzalez et al., 2015), que analisaram o uso de piperacilina/tazobactam, e Jiao et al. (Jiao et al., 2015) pelo uso de sulbactam. Também as cefalosporinas são consideradas fatores de risco para aquisição de microrganismos resistentes, em especial aquelas de terceira e quarta geração (Candevir Ulu et al., 2015; Jiao et al., 2015; Loon van et al., 2018; Torres-Gonzalez et al., 2015; Wang et al., 2016).

Quanto aos demais grupos de antimicrobianos, há muitas dúvidas quanto ao seu potencial de seleção de cepas resistentes. As fluorquinolonas apresentam-se como potenciais fatores de risco em diversos estudos, no entanto, alguns demonstram fraca associação (Liu et al., 2018; Wang et al., 2016). Jiao et al. (2015), admitem, por mais que em seu estudo não houve esta associação, que há evidências de que o gene determinante de resistência a quinolona codificado por plasmídeo causador de resistência está localizado nos plasmídeos de *Klebsiella pneumoniae* que codificam o gene KPC.

Após o diagnóstico por IRAS, dos pacientes infectados por bactérias KPC, 11 (78,57%) receberam antibioticoterapia específica, dos quais foi utilizado Polimixina B (4), Amicacina (7), Ciprofloxacina (1), Ceftriaxona + Clindamicina (1) e 3 pacientes não receberam medicamentos. O tempo médio de Antibioticoterapia nesse grupo foi de 9,1 dias (2-30). Já no grupo não-KPC, todos os pacientes receberam Antibioticoterapia com tempo médio de 8,19 dias de tratamento. Os medicamentos utilizados foram: Amicacina (3), doxiciclina (3), polimixina B (2), ceftazidima (2) e ciprofloxacina (1). Destes, dois pacientes receberam tratamento associado de Polimixina B e Amicacina.

Estudos revelam que o tratamento de bactérias resistentes aos carbapenêmicos em monoterapia apresenta elevada mortalidade. Antigamente, aminoglicosídeos eram considerados medicamentos de linha de frente para o tratamento dessas bactérias, pois era o único antimicrobiano que apresentavam sensibilidade *in vitro*, no entanto, hoje, a resistência encontra-se muito alta, com apenas 20,4% das cepas suscetíveis a gentamicina (Saeed et al., 2019)

Zarkotou et al. (2011) demonstraram que a Antibioticoterapia combinada é o melhor tratamento para pacientes KPC está indicado tri-terapia com colistina-polimixina B, tigeciclina e carbapenêmico. Já Morrill et al. (2015) relataram que terapia combinada com uso de Amicacina tem fortes índices de melhora clínica em pacientes infectados por enterobactérias resistentes. Desse modo, colistina e tigeciclina em terapia combinada são considerados os agentes mais eficazes contra Gram negativos carbapenêmico-resistentes, especialmente colistina usada em *Acinetobacter baumannii* multirresistente (Poirel & Nordmann, 2006; Saeed et al., 2019).

Em nossa pesquisa, a análise do impacto das infecções no prognóstico dos pacientes, foram analisadas em três situações: internamento na UTI, óbito e alta hospitalar. No grupo KPC, 11 pacientes foram internados em UTI, sendo que 1 foi internado no momento do diagnóstico e os outros 10 já se encontravam nesta unidade hospitalar, a média de dias internados foi

de 6,5 (1-18). Ocorreram 7 (50%) óbitos, com 3,7 (1-9) dias entre diagnóstico e óbito. A outra metade recebeu alta hospitalar com tempo médio de internamento de 21,8 (10-47) dias. Dos pacientes infectados por bacilos Gram negativos não fermentadoras de glicose resistentes aos carbapenêmicos, 1 foi internado após o diagnóstico e 5 já se encontravam internados na UTI, o tempo médio foi de 3,9 (1-26) dias. Houve 3 óbitos após o diagnóstico.

Tabela 7: Impacto da infecção relacionada a saúde no prognóstico do paciente.

IMPACTO	KPC n(%)	NÃO-KPC n(%)
Internação em UTI	11 (78,5%)	6 (54,5%)
Em UTI no momento do diagnóstico	10 (90,9%)	5 (83,3%)
Internação em UTI após o diagnóstico	1 (9,1%)	1 (16,6%)
Óbito	7 (50,0%)	3 (27,3%)
Alta hospitalar	7 (50,0%)	8 (72,7%)

Legenda: UTI: unidade de terapia intensiva. Fonte: Autores (2021).

Tais achados são reforçados pela literatura, infecções por enterobactérias e organismos não fermentadores de glicose resistentes aos carbapenêmicos apresentam maior tempo de internamento em UTI e também maior tempo até a alta, além disso, apresentam elevadas taxas de mortalidade em 30 dias quando comparados a organismos sensíveis (Wang et al., 2016; Zhao et al., 2021). Pacientes com bacteremia apresentam quatro vezes mais chance de falecer quando infectados por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (Tamma et al., 2017). Estas altas taxas estão associadas a fatores como complexidade do organismo, gravidade do paciente e suas comorbidades (Kofteridis et al., 2014).

Alvim et al. (2020) por meio de simulação de chance, chegaram à conclusão de quanto mais fatores de risco atribuídos ao paciente, maior é a chance de infecção por organismos resistentes aos carbapenêmicos. Portanto, pacientes identificados com tais fatores de risco requerem cuidados de saúde adicionais (Schwartz-Neiderman et al., 2016).

4. Conclusão

Desde sua descoberta, organismos Gram negativos produtores de carbapenemases são motivo de preocupação em ambientes relacionados à saúde. Isso ocorre devido à rápida capacidade de propagação, espalhando-se rapidamente pelo mundo, da alta virulência, do baixo arsenal terapêutico e das altas taxas de morbimortalidade. Este estudo analisou o perfil das infecções causadas por bacilos Gram negativos em um único hospital público. Os resultados se mostram concordantes com a literatura atual e destacam a importância de medidas preventivas para evitar a propagação de tais bactérias em ambientes de saúde. Notamos também a necessidade de manter a atenção sob bactérias do gênero *Klebsiella pneumoniae*, pois todas as infecções KPC foram causadas por tal microrganismo.

Além disso, seria importante a determinação de outras carbapenemases em trabalhos futuros, especialmente no grupo dos não fermentadores da glicose, uma vez que a compreensão dos fatores de risco associados à aquisição destas bactérias, assim como a implementação de medidas preventivas são a gênese para a redução de sua disseminação. Assim notamos a necessidade de pesquisa do perfil genético, investigações laboratoriais aprofundadas do antibiograma desses microrganismos e as maiores causas de resistência para tal.

Isso é especialmente importante para os profissionais de saúde, pois estão em contato direto com todos os mais variados pacientes e possíveis microrganismos colonizantes/ infectantes. Para tanto, medidas de prevenção como aumento de

vigilância aos fatores de risco e o uso racional de antimicrobianos são pilares na prevenção e controle de tais infecções.

Referências

- Alvim, A. L. S., Couto, B. R. G. M., & Gazzinelli, A. (2020). Fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobacteriaceae produtoras de Klebsiella pneumoniae carbapenemase: um estudo de caso controle. *Revista Eletrônica Trimestral de Enfermagem*, 58, 267–276.
- Anvisa. (2021). Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. *Boletim Informativo*, 1, 1–12. <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2021/03/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>
- ANVISA. (2017). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. *Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA*, 1–81. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Prevenção+e+o+Controle+da+Resistência+Microbiana+nos+Serviços+de+Saúde/e/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d>
- Asai, N., Sakanashi, D., Suematsu, H., Kato, H., Hagihara, M., Nishiyama, N., Koizumi, Y., Yamagishi, Y., & Mikamo, H. (2018). The epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 24(7), 505–509. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.02.005>
- BRASIL. (1998). Ministério da Saúde. Portaria nº 2616 de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. *Diário Oficial da União*. Brasília, 1998.
- Candevir Ulu, A., Kurtaran, B., Inal, A. S., Kömür, S., Kibar, F., Çiçekdemir, H. Y., Bozkurt, S., Gürel, D., Kılıç, F., Yaman, A., Aksu, H. S. Z., & Taşova, Y. (2015). Risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection: A serious threat in ICUs. *Medical Science Monitor*, 21, 219–224. <https://doi.org/10.12659/MSM.892516>
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC. (2015). Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases*, November, 24. https://www.osha.gov/SLTC/ebola/control_prevention.html
- Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde 2*. (n.d.).
- Codjoe, F. S., & Donkor, E. S. (2017). Carbapenem Resistance: A Review. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.3390/medsci6010001>
- De Figueiredo, D. Q., Castro, L. F. S., Santos, K. R. N., Teixeira, L. M., & De Mondlno, S. S. B. (2009). Detecção de metalo-beta-lactamases em amostras hospitalares de Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 45(3), 177–184. <https://doi.org/10.1590/s1676-24442009000300002>
- Dias, V. C., Resende, J. A., Bastos, A. N., De Andrade Bastos, L. Q., De Andrade Bastos, V. Q., Bastos, R. V., Diniz, C. G., & Da Silva, V. L. (2017). Epidemiological, Physiological, and Molecular Characteristics of a Brazilian Collection of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. *Microbial Drug Resistance*, 23(7), 852–863. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0219>
- Doi, Y., & Paterson, D. L. (2015). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 36(1), 74–84. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544208>
- Elshamy, A. A., & Aboshanab, K. M. (2020). A review on bacterial resistance to carbapenems: Epidemiology, detection and treatment options. *Future Science OA*, 6(3). <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0098>
- Fang, L., Lu, X., Xu, H., Ma, X., Chen, Y., Liu, Y., Hong, G., & Liang, X. (2019). Epidemiology and risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonisation and infections: Case-controlled study from an academic medical center in a southern area of China. *Pathogens and Disease*, 77(4), 1–8. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftz034>
- Gomes, S. M. (2013). Nota técnica no 01/2013. 1–22.
- Jabalarneli, F., Taki, E., Emaneini, M., & Beigverdi, R. (2018). Prevalence of metallo-β-lactamase-encoding genes among carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa strains isolated from burn patients in Iran. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 51(3), 270–276. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0044-2018>
- Jacoby, G. A. (2009). AmpC B-Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(1), 161–182. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-08>
- Jiao, Y., Qin, Y., Liu, J., Li, Q., Dong, Y., Shang, Y., Huang, Y., & Liu, R. (2015). Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection/colonization and predictors of mortality: A retrospective study. *Pathogens and Global Health*, 109(2), 68–74. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000004>
- Kindu, M., Derseh, L., Gelaw, B., & Moges, F. (2020). Carbapenemase-Producing Non-Glucose-Fermenting Gram-Negative Bacilli in Africa, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Microbiology*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9461901>
- Kofteridis, D. P., Valachis, A., Dimopoulou, D., Maraki, S., Christidou, A., Mantadakis, E., & Samonis, G. (2014). Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection/colonization: A case-control study. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 20(5), 293–297. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.11.007>

- Kritsotakis, E. I., Tsioutis, C., Roubelaki, M., Christidou, A., & Gikas, A. (2011). Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: Results of a double case-control study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(6), 1383–1391. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr116>
- Labaste, F., Grossac, J., Bounes, F. V., Conil, J. M., Ruiz, S., Seguin, T., Grare, M., Fourcade, O., Minville, V., & Georges, B. (2019). Risk factors for acquisition of carbapenem-resistance during treatment with carbapenem in the intensive care unit: a prospective study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 38(11), 2077–2085. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03644-6>
- Lima, E. M., Cid, P. A., Beck, D. S., Pinheiro, L. H. Z., Tonhá, J. P. S., Alves, M. Z. O., Lourenço, N. D., Santos, R. Q., Asensi, M. D., Marques, J. A., Bandeira, C. S., Rodrigues, C. A. S., Gomes Junior, S. C. S., Gomes, M. Z. R., Magalhães, G. R. A. A., Silva, P. P., Reis Di Chiara, S. M. S. A. S., Machado, A. A. S., Tozo, T. M., ... Assef, A. P. D. C. (2020). Predictive factors for sepsis by carbapenem resistant Gram-negative bacilli in adult critical patients in Rio de Janeiro: A case-case-control design in a prospective cohort study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00791-w>
- Ling, M. L., Tee, Y. M., Tan, S. G., Amin, I. M., How, K. B., Tan, K. Y., & Lee, L. C. (2015). Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 4(1), 3–9. <https://doi.org/10.1186/s13756-015-0066-3>
- Liu, P., Li, X., Luo, M., Xu, X., Su, K., Chen, S., Qing, Y., Li, Y., & Qiu, J. (2018). Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microbial Drug Resistance*, 24(2), 190–198. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0061>
- Loon van, K., Voor in 't holt, A. F., & Vos, M. C. (2018). A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(e01730-17), 1–18.
- Magiorakos, A. P., Burns, K., Rodríguez Baño, J., Borg, M., Daikos, G., Dumpis, U., Lucet, J. C., Moro, M. L., Tacconelli, E., Simonsen, G. S., Szilágyi, E., Voss, A., & Weber, J. T. (2017). Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: Guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 6(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0259-z>
- Marston, H. D., Dixon, D. M., Knisely, J. M., Palmore, T. N., & Fauci, A. S. (2016). Antimicrobial Resistance. *JAMA*, 316(11), 1193–1204. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11764>
- Mehrad, B., Clark, N. M., Zhanel, G. G., & Lynch, J. P. (2015). Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. *Chest*, 147(5), 1413–1421. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2171>
- Miller, B. M., & Johnson, S. W. (2016). Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a community hospital: Development of a bedside clinical score for risk assessment. *American Journal of Infection Control*, 44(2), 134–137. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.09.006>
- Miller, S., & Humphries, R. M. (2016). Clinical laboratory detection of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 14(8), 705–717. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1206815>
- Miranda, I. F., Dos Santos, M. L., Oliveira, C. W. S., & Oliveira, M. C. (2018). *Klebsiella pneumoniae* producer of carbapenemase of the kpc type: worldwide dissemination and current aspect in Brazil. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 25(2), 113–119. <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
- Miriagou, V., Cornaglia, G., Edelstein, M., Galani, I., Giske, C. G., Gniadkowski, M., Malamou-Lada, E., Martínez-Martínez, L., Navarro, F., Nordmann, P., Peixe, L., Pournaras, S., Rossolini, G. M., Tsakris, A., Vatopoulos, A., & Cantón, R. (2010). Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: Detection and surveillance issues. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(2), 112–122. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03116.x>
- Morrill, H. J., Pogue, J. M., Kaye, K. S., & LaPlante, K. L. (2015). Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open forum infectious diseases*, 2(2), ofv050. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv050>
- Nordmann, P., & Mammeri, H. (2007). Extended-spectrum cephalosporinases: Structure, detection and epidemiology. *Future Microbiology*, 2(3), 297–307. <https://doi.org/10.2217/17460913.2.3.297>
- Nordmann, P., Naas, T., & Poirel, L. (2011). Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*, 17(10), 1791–1798. <https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>
- Nour, I., Eldegl, H. E., Nasef, N., Shouman, B., Abdel-Hady, H., & Shabaan, A. E. (2017). Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, 97(1), 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.05.025>
- Palacios-Baena, Z. R., Giannella, M., Manissero, D., Rodríguez-Baño, J., Viale, P., Lopes, S., Wilson, K., McCool, R., & Longshaw, C. (2021). Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016>
- Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(9), 826–836. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>
- Potter, R. F., D'Souza, A. W., & Dantas, G. (2016). The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 29, 30–46. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.09.002>
- Raman, G., Avendano, E. E., Chan, J., Merchant, S., & Puzniak, L. (2018). Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0370-9>

- Saeed, N. K., Alkhwaja, S., Azam, N. F. A. E. M., Alaradi, K., & Al-Biltagi, M. (2019). Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Tertiary Care Center in the Kingdom of Bahrain. *Journal of Laboratory Physicians*, 11(02), 111–117. https://doi.org/10.4103/jlp.jlp_101_18
- Schwartz-Neiderman, A., Braun, T., Fallach, N., Schwartz, D., Carmeli, Y., & Schechner, V. (2016). Risk factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) acquisition among contacts of newly diagnosed CP-CRE patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 37(10), 1219–1225. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.153>
- Segagni Lusignani, L., Presterl, E., Zatorska, B., Van Den Nest, M., & Diab-Elschahawi, M. (2020). Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011-2016) case-control study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0668-2>
- Tacconelli, E., Cataldo, M. A., Dancer, S. J., De Angelis, G., Falcone, M., Frank, U., Kahlmeter, G., Pan, A., Petrosillo, N., Rodríguez-Baño, J., Singh, N., Venditti, M., Yokoe, D. S., & Cookson, B. (2014). ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 20, Issue S1). <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>
- Tamma, P. D., Goodman, K. E., Harris, A. D., Tekle, T., Roberts, A., Taiwo, A., & Simner, P. J. (2017). Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 64(3), 257–264. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw741>
- Teresa, M., & Almeida, G. De. (n.d.). *Carbapenemases: um problema em evolução*.
- Torres-Gonzalez, P., Cervera-Hernandez, M. E., Niembro-Ortega, M. D., Leal-Vega, F., Cruz-Hervert, L. P., García-García, L., Galindo-Fraga, A., Martínez-Gamboa, A., Bobadilla-Del Valle, M., Sifuentes-Osornio, J., & Ponce-De-Leon, A. (2015). Factors associated to prevalence and incidence of carbapenem-resistant enterobacteriaceae fecal carriage: A cohort study in a Mexican tertiary care hospital. *PLoS ONE*, 10(10), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139883>
- Wang, Q., Zhang, Y., Yao, X., Xian, H., Liu, Y., Li, H., Chen, H., Wang, X., Wang, R., Zhao, C., Cao, B., & Wang, H. (2016). Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 35(10), 1679–1689. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2710-0>
- WHO. (2012). GLOBAL report on AM resistance. Who, 33, 3–8.
- Wilson, G. M., Suda, K. J., Fitzpatrick, M. A., Bartle, B., Pfeiffer, C. D., Jones, M., Rubin, M. A., Perencevich, E., Evans, M., & Evans, C. T. (2021). Risk Factors Associated With Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Positive Cultures in a Cohort of US Veterans. *Clinical Infectious Diseases*, 73(8), 1370–1378. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab415>
- Yin, R.K. (2015). *O estudo de caso*. Porto Alegre: Bookman.
- Yong, D., Toleman, M. A., Giske, C. G., Cho, H. S., Sundman, K., Lee, K., & Walsh, T. R. (2009). Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(12), 5046–5054. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-09>
- Zarkotou, O., Pournaras, S., Tselioti, P., Dragoumanos, V., Pitiriga, V., Ranellou, K., Prekates, A., Themeli-Digalaki, K., & Tsakris, A. (2011). Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(12), 1798–1803. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03514.x>
- Zhao, S., Kennedy, S., Perry, M. R., Wilson, J., Chase-Topping, M., Anderson, E., Woolhouse, M. E. J., & Lockhart, M. (2021). Epidemiology of and risk factors for mortality due to carbapenemase-producing organisms (CPO) in healthcare facilities. *Journal of Hospital Infection*, 110, 184–193. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.028>