

## **Estudo da frequência e da caracterização das infecções por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital dos Campos Gerais**

Frequency and characterization study of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase infections in a hospital in the Campos Gerais region

Estudio de la frecuencia y caracterización de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa en un hospital de la región de Campos Gerais

Recebido: 21/11/2022 | Revisado: 30/11/2022 | Aceitado: 01/12/2022 | Publicado: 10/12/2022

### **Fábio Marcelo Dudkiewicz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8379-8139>  
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil  
E-mail: [dudkiewiczfabio@gmail.com](mailto:dudkiewiczfabio@gmail.com)

### **Larissa Bail**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4662-9563>  
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil  
E-mail: [larabail1504@hotmail.com](mailto: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](mailto:itocar03@gmail.com)

### **Maria Dagmar da Rocha Gaspar**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6544>  
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil  
E-mail: [nurse67@live.com](mailto:nurse67@live.com)

### **João Pedro Wardani de Castro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8123-8093>  
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil  
E-mail: [jowardani@hotmail.com](mailto:jowardani@hotmail.com)

### **Elisângela Gueiber Montes**

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

### **Resumo**

**Objetivo:** Determinar o perfil e a prevalência das infecções relacionadas a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase na assistência à saúde. **Metodologia:** Este foi um estudo transversal descritivo retrospectivo (Yin, 2015) e analisou o perfil dessas infecções em um único hospital público entre 2019 e 2021, por meio da coleta de dados com o Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar e em prontuários eletrônicos. Os dados coletados incluíram informações demográficas, clínicas e laboratoriais relacionados a infecção. **Resultados:** Foram analisados 59 pacientes com infecção associada a KPC (8,3%, 65/780), sendo a *Klebsiella pneumoniae* a espécie mais isolada (93,4%, 57/61). O maior número de infecções foi encontrado na unidade de terapia intensiva (76,7%, 46/60), a maioria relacionado a pneumonia associada a ventilação (29,2%, 19/65), a presença de 3 comorbidades ou mais (55,9%, 33/59) e assistidos com pelo menos um dispositivo invasivo (78%, 46/59). Antibioticoterapia prévia foi encontrada em 96,7% (58/60) e, após a cultura, 31,7% recebeu amicacina e polimixina B. Desses pacientes, 66,1% (39/59) evoluíram a óbito e 33,9% (20/59) receberam alta hospitalar. **Conclusão:** os resultados estão em concordância com a literatura atual, destacando a importância das medidas preventivas à disseminação de agentes multirresistentes e o impacto da pandemia do COVID-19 no aumento das IRAS por bactérias Gram-negativas.

**Palavras-chave:** Infecção hospitalar; Bactérias gram-negativas; Enterobactérias resistentes à carbapenêmicos; Infecções por *Klebsiella*; Farmacorresistência bacteriana.

### **Abstract**

**Aim:** To determine the profile and prevalence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-related infections in health care. **Method:** This was a retrospective cross-sectional descriptive study (Yin, 2015) and analyzed the profile of these infections in a single public hospital between 2019 and 2021, through data collection with the Center for Hospital Infection Control and in electronic medical records. The data collected included demographic, clinical, and laboratory information related to infection. **Results:** Fifty-nine patients with KPC-associated infection were analyzed (8.3%

65/780), with *Klebsiella pneumoniae* being the most isolated species (93.4%, 57/61). The highest number of infections was found in the intensive care unit (76.7%, 46/60), most related to ventilator-associated pneumonia (29.2%, 19/65), the presence of 3 comorbidities or more (55.9%, 33/59) and assisted with at least one invasive device (78%, 46/59). Prior antibiotic therapy was found in 96.7% (58/60) and, after culture, 31.7% received amikacin and polymyxin B. Of these patients, 66.1% (39/59) evolved to death and 33.9% (20/59) received medical release. Conclusion: the results agree with the current literature, highlighting the importance of preventive measures to the dissemination of multidrug-resistant agents and the impact of the COVID-19 pandemic on the increase of HCAs by Gram-negative bacteria.

**Keywords:** Cross infection; Gram-negative bacteria; Carbapenem-resistant enterobacteriaceae; *Klebsiella* infections; Drug resistance, Bacterial.

### Resumen

Objetivo: Determinar el perfil y la prevalencia de las infecciones asociadas con la *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase en el ámbito sanitario. Método: Se trata de un estudio descriptivo transversal retrospectivo (Yin, 2015) y se analiza el perfil de estas infecciones en un único hospital público entre 2019 y 2021, a través de la recogida de datos con el Centro de Control de Infecciones Hospitalarias y en las historias clínicas electrónicas. La recopilación incluyó información demográfica, clínica y de laboratorio relacionada con la infección. Resultados: Se analizaron 59 pacientes con infección asociada a KPC (8,3%, 65/780), siendo *Klebsiella pneumoniae* la especie más aislada (93,4%, 57/61). El mayor número de infecciones se encontró en la unidad de cuidados intensivos (76,7%, 46/60), la mayoría relacionadas con la neumonía asociada al ventilador (29,2%, 19/65), la presencia de 3 comorbilidades o más (55,9%, 33/59) y la atención con al menos un dispositivo invasivo (78%, 46/59). Se encontró terapia antibiótica previa en el 96,7% (58/60) y, tras el cultivo, el 31,7% recibió amikacina y polimixina B. De estos pacientes, 66,1% (39/59) fallecieron y el 33,9% (20/59) fueron dados de alta. Conclusión: los resultados coinciden con la literatura actual, destacando la importancia de la prevención para la diseminación de agentes multirresistentes y el impacto de la pandemia de COVID-19 en el aumento de las IRAS por bacterias Gram negativas.

**Palabras clave:** Infección hospitalaria; Bacteria gramnegativas; Enterobacteriaceae resistente a los carbapenémicos; Infecciones por *Klebsiella*; Farmacorresistencia bacteriana.

## 1. Introdução

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são complicações frequentes decorrentes das próprias medidas de atenção à saúde do paciente em qualquer ambiente assistencial (Amgain et al., 2019; Haque et al., 2018). Essas infecções representam importante ameaça à segurança dos pacientes pelo mundo, sendo responsáveis por considerável aumento nas taxas de morbimortalidade e nos custos relacionados às medidas de assistência, além de proporcionar maior seleção e disseminação de microrganismos resistentes (Allegranzi et al., 2011; Zimlichman et al., 2013; Nabi et al., 2020).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) convencionou como IRAS qualquer manifestação clínica de infecção que ocorrer a partir de 72 horas após a internação ou após realização de um procedimento, permanecendo o paciente internado ou não. Essas convenções se aplicam quando se desconhece o tempo de incubação do microrganismo ou quando não há dados clínicos que sugiram infecção no momento da admissão hospitalar ou intervenção (Anvisa, 2021a).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que cerca de 15% de todos os pacientes hospitalizados sejam acometidos por IRAS (Sydnor & Perl, 2011). Estima-se que, entre os países desenvolvidos, essa prevalência de IRAS varie entre 3,5% a 12%, enquanto nos países em desenvolvimento, essa estimativa varia entre 5,7% a 19,1% (Nabi et al., 2020). Entretanto, grande parte dos países em desenvolvimento apresenta dificuldades em implementar sistemas de vigilância voltados para IRAS, fazendo com que os dados quanto à prevalência nesses países sejam muitas vezes subestimados e dificultando a análise do real impacto dessas complicações (Allegranzi et al., 2011; Sikora & Zahra, 2020). Em 2014, somente 23 dos 147 países em desenvolvimento reportaram a implementação de um sistema de vigilância funcional (OMS, 2014).

Entre 2016 e 2018, as IRAS foram a quinta causa de morte nos EUA, além de responsabilizadas por 700.000 casos e 90.000 óbitos ao ano e por US\$28 a US\$48 bilhões de dólares gastos anualmente (Glied et al., 2016; Haque et al., 2018). Na Europa, ocorrem cerca de 2.5 milhões de casos e 90.000 óbitos por ano, com gastos anuais chegando a €7 bilhões (Despotovic et al., 2020). No Brasil, o custo de um paciente com IRAS é 55% maior que o de um paciente sem IRAS (Osme et al., 2022). Até 2015, ainda não havia dados sistematizados no Brasil sobre a taxa de mortalidade nacional decorrente dessas infecções (Souza et al.,

2015).

Os fatores de risco mais associados com aquisição de IRAS incluem diabetes *mellitus*, imunossupressão, temperatura corporal, tempo de cirurgia em minutos, reoperação, exposição às cefalosporinas, dias de exposição a catéter venoso central (CVC), internação e tempo de permanência em leito de UTI, e ventilação mecânica (Rodríguez-Acelas et al., 2017).

Entre os tipos mais comuns de IRAS, estão as pneumonias e as infecções de corrente sanguínea (ICS), com predomínio de 44% e 33,6% em um estudo caso-controle multicêntrico brasileiro (Machado et al., 2022). As infecções do trato urinário (ITU) e do sítio cirúrgico (ISC) são outros tipos de importância clínica e epidemiológica (Peleg et al., 2010; Haque et al., 2018; Allegranzi et al., 2011).

As IRAS podem ser causadas por bactérias, vírus, fungos ou outros patógenos menos comuns (Nabi et al., 2020). Entre as causas bacterianas, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* e *Escherichia coli* são espécies que vêm sendo frequentemente associadas a essas infecções (Magill et al., 2018). Estima-se que 30% desses quadros ocorram devido aos bacilos Gram-negativos (BGN), principalmente nas pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) e ITUs. Além disso, esse grupo também se associa a múltiplos mecanismos de resistência transmitidos através de plasmídeos, como perda de porinas, produção de beta-lactamases, aumento da expressão das bombas de efluxo, enzimas que modificam antibióticos, mutações dos locais de ação de antibióticos, vias metabólicas alternativas e mutações nos lipopolissacarídeos (Peleg et al., 2010). Dentre as bactérias Gram-negativas, a família das enterobactérias e BGN não-fermentadores da glicose possuem grande importância clínica por conta de sua grande prevalência nas IRAS e da produção de beta-lactamases (Logan & Weinstein, 2017).

A resistência bacteriana é uma das grandes ameaças à saúde pública do século 21, com estimativa que ocorram 10 milhões de óbitos anuais devido a infecções por bactérias resistentes (OMS, 2014; Anvisa, 2021b; O'Neill, 2016). A infecção por microrganismos com genes de resistência implica em mais dias de permanência intra-hospitalar e em um tratamento ainda mais caro, além de maior taxa de morbimortalidade e risco de disseminação de genes de resistência (Lee et al., 2020; Anvisa, 2021b; Alvim et al., 2019). Outra problemática decorrente da seleção de cepas multirresistentes, isto é, bactérias que apresentam resistência a 3 ou mais classes de antibióticos, é a restrição cada vez maior das opções terapêuticas eficazes (Anvisa, 2021b; OMS, 2014). Os patógenos relacionados a maior mortalidade associada a resistência são *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* (Murray et al., 2022).

Atualmente, há diversas classes de antibióticos disponíveis para tratamento das infecções bacterianas. Os betalactâmicos compreendem alguns dos principais antibióticos com amplo espectro de atividade bactericida, havendo opções eficazes contra Gram-positivos e Gram-negativos, aeróbios e anaeróbios. Os principais betalactâmicos são as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos e monobactâmicos. Todos os medicamentos desse grupo possuem uma estrutura molecular similar, baseada no anel beta-lactâmico, o qual possui capacidade de interagir com as proteínas ligadoras de penicilina (PBP), bloqueando sua atividade de catalizar a transpeptidação durante a etapa final da síntese da parede bacteriana. Por esse motivo, esses medicamentos possuem ação bactericida ao comprometer a integridade da parede celular da bactéria, levando a sua lise e, portanto, morte (Balsalobre et al., 2019).

Até 2010, os carbapenêmicos (imipenem, meropenem e ertapenem) representavam uma importante classe dentro dos betalactâmicos para o tratamento dos microrganismos multirresistentes, havendo baixa prevalência entre as enterobactérias de enzimas com capacidade de inativar esses antibióticos (Gupta et al., 2011). Um dos mecanismos possíveis de resistência a esses fármacos se dá por meio da associação de uma beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) ou de uma cefalosporinase AmpC a mutações estruturais em BGNs como alteração na conformação de porinas na membrana externa, aumento da expressão de bombas de efluxo e alteração na estrutura das PBPs, comprometendo sua afinidade com o anel beta-lactâmico. Outro mecanismo de importância clínica que vem se tornando cada vez mais prevalente é a produção de carbapenemases, que são beta-lactamases

com capacidade de hidrolisar quase todos os beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos e cefalosporinas de espectro ampliado (Aurilio et al., 2022; Elshamy & Aboshanab, 2020; Logan & Weinstein, 2017; Gupta et al., 2011). Além disso, algumas espécies apresentam resistência intrínseca aos carbapenêmicos, como é o caso da *Stenotrophomonas maltophilia* e *Aeromonas* spp.; entretanto, a primeira é a única que comumente causa infecções hospitalares (Codjoe & Donkor, 2017; Nordmann & Poirel, 2019). Em 2017, a OMS publicou uma lista de prioridade de bactérias multirresistentes que requisitam maior urgência para o desenvolvimento de novos antibióticos, sendo as mais críticas as espécies com resistência a carbapenêmicos consideradas, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias (OMS, 2017).

As carbapenemases são distribuídas de acordo com suas estruturas moleculares na classificação de Ambler, atualmente em A, B ou D. Ambler et al. (1980) propôs inicialmente as classes A e B. Nos anos seguintes foram estudadas novas enzimas e agrupadas em classes C, 1981, e D, 1987 (Hall & Barlow, 2005). As classes A, C e D também são chamadas de serino-beta-lactamases por conterem um sítio catalítico ativo comum de serina; enquanto a classe B (metalo-beta-lactamases - MBL) possui zinco iônico no sítio ativo (Codjoe & Donkor, 2017). As enzimas de classe C são ditas cefalosporinases, sem capacidade de hidrolisar, isoladamente, os carbapenêmicos; porém, quando associado a mecanismos de superprodução enzimática e menor permeabilidade da membrana por mutação em porinas ou aumento da atividade das bombas de efluxo, podem apresentar resistência a esses antibióticos (Aurilio et al., 2022).

Já foram descritas diversas carbapenemases da classe A de Ambler, sendo elas codificadas por genes cromossomais, por plasmídeos ou por ambos. Entre as codificadas por genes, estão a *Not-metalloenzyme* carbapenemase A (NmCA), *Serratia marscesens enzyme* (SME), *Serratia fonticola* carbapenemase-1 (SFC-1). As codificadas por plasmídeos incluem a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e as derivadas da *Guiana Extended Spectrum* (GES-1 a GES-20). As *Imipenem-hydrolyzing* beta-lactamase (IMI-1 a IMI-3) podem ser codificadas por ambas as formas (Nordmann & Poirel, 2019; Codjoe & Donkor, 2017; Elshamy & Aboshanab, 2020; Aurilio et al., 2022).

Clinicamente, as KPCs são as carbapenemases mais comuns em infecções hospitalares (Alvim et al., 2019; Nordmann et al., 2011; Nordmann & Poirel, 2019). Descrita pela primeira vez em 2001, a KPC-1 foi encontrada em uma amostra de *Klebsiella pneumoniae* em um hospital na Carolina do Norte nos EUA, apresentando atividade hidrolítica sobre imipenem, meropenem, cefalosporinas de espectro ampliado e aztreonam, porém inibida pelo ácido clavulânico (Yigit et al., 2001). Desde então, essa enzima foi associada a surtos hospitalares pelo nordeste dos EUA, pela Europa (principalmente nos países do mediterrâneo), Ásia e América Latina (Gupta et al., 2011; Van Duin & Foi, 2016; Codjoe & Donkor, 2017). No Brasil, foram identificadas as primeiras cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC-2 em 2006 e atualmente são consideradas endêmicas em todo o país (Monteiro et al., 2009; Anvisa, 2021b). Os genes blaKPC foram comuns à maioria dos isolados nesses surtos, principalmente os blaKPC-2 e blaKPC-3. Os plasmídeos que os contêm frequentemente possuem outros determinantes de resistência incluídos em seu código genético, fazendo com que muitos microrganismos carreadores desses genes sejam resistentes a múltiplos antibióticos, como aminoglicosídeos, quinolonas, trimetoprim, sulfonamidas e tetraciclina (Gupta et al., 2011; Porreca et al., 2018).

Embora a maioria das KPC sejam encontradas em isolados de *Klebsiella pneumoniae*, essas beta-lactamases já foram relatadas em outras enterobactérias, como *Escherichia coli* e espécies do gênero *Enterobacter*, além de bactérias não pertencentes a essa família, como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* (Anvisa, 2021b; Doi & Paterson, 2015; Nordmann et al., 2011; Bonomo et al., 2018). No Brasil, a *Klebsiella pneumoniae* é frequentemente o patógeno produtor de KPC mais isolado e com maiores taxas de resistência (Seibert et al., 2014; Leal et al., 2019). Em alguns estudos analisando essas infecções, as taxas de letalidade associadas a presença dessa carbapenemase ficam em torno de 50% (Alvim et al., 2019).

As carbapenemases da classe B de Ambler podem se subdividir em B1, na qual se classificam o maior número de MBLs de relevância clínica, B2 e B3. As metalo-beta-lactamases da subclasse B1 compreendem as imipenemases *Verona integron-*

*coded metallo-beta-lactamase* (VIM), a *Imipenem-resistant Pseudomonas* (IMP) que ainda são pouco frequentes no Brasil, e a *New-Delhi Metallo-beta-lactamase 1*, que foi relatada inicialmente em amostras de enterobactérias, mas já há estudos que demonstram disseminação para *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (Hall & Barlow, 2005; Aurilio et al., 2022; Anvisa, 2021b).

A classe D de Ambler inclui outras beta-lactamases isoladas a partir de amostras de *Klebsiella pneumoniae*, as *Oxacillin-hydrolysing carbapenemases* (OXA). Foram descritas pela primeira vez na Turquia e atualmente já se disseminaram por quase todos os continentes. No Brasil, predomina a OXA-370, enquanto na maior parte do mundo a principal forma é a OXA-48 (Nordmann et al., 2011; Anvisa, 2021b; Logan & Weinstein, 2017).

A constante evolução dos mecanismos de resistência e o restrito desenvolvimento de novos antibióticos, vem preocupando os cientistas. A elaboração de protocolos de prevenção e conscientização dos profissionais da saúde e comunidade quanto aos cuidados necessários, como a lavagem correta de mãos e uso responsável de antibióticos, devem sempre ser estabelecidos ou reforçados. Pela dificuldade de países em desenvolvimento organizar sistemas de vigilância eficazes, estudos como esse são necessários para elucidar com dados estatísticos sobre prevalência, impacto em morbimortalidade e no financeiro dos sistemas de saúde, além de contribuir para a avaliar a aplicação dos protocolos de prevenção e rastreamento de novos mecanismos de resistência. Este estudo procurou caracterizar o perfil das infecções por KPC em 59 pacientes internados entre 2019 e 2021 em um hospital dos Campos Gerais, na região Sul do Brasil.

## 2. Metodologia

O presente estudo foi descritivo retrospectivo (Yin, 2015), de um único hospital público, de nível terciário da cidade de Ponta Grossa, na região dos Campos Gerais no estado do Paraná. Os dados foram obtidos a partir de tabelas fornecidas pelo Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar (NUCIH) e da pesquisa em prontuário eletrônico das características dos pacientes infectados por bactérias produtoras de KPC entre 1 de janeiro de 2019 e 31 de outubro de 2021. As informações referentes às infecções que ocorreram entre novembro e dezembro de 2021 ainda não estavam disponíveis no período da coleta de dados.

Foram incluídos dados dos pacientes com infecção por KPC, detectada por testes de triagem fenotípica, como o teste de Inibição pelo Ácido Fenilborônico (AFB) e teste por método imunocromatográfico, e as infecções presumidas por KPC definidas pelo perfil de resistência e sensibilidade aos antimicrobianos (resistência a beta-lactâmicos, principalmente os carbapenêmicos meropenem e imipenem, e sensibilidade aos aminoglicosídeos e quinolonas, principalmente amicacina, gentamicina e ciprofloxacino).

Os dados coletados nos prontuários eletrônicos incluíram informações demográficas do paciente, como idade; gênero; presença de comorbidades (diagnóstico confirmado por reação em cadeia de polimerase de COVID-19, hipertensão, diabetes *mellitus*, dislipidemia, história de tabagismo, história de etilismo, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e hipotireoidismo). Também foram obtidas informações clínicas, como unidade e tempo de internação hospitalar; admissão e tempo de internação em unidade de terapia intensiva; foco de infecção por KPC (confirmado por cultura); antibioticoterapia realizada durante estadia em ambiente hospitalar, com destaque às classes dos beta-lactâmicos; aminoglicosídeos; polipeptídicos; macrolídeos; quinolonas e lincosamidas; assim como terapia com antifúngicos; uso de dispositivos invasivos por mais de 24 horas; submissão à procedimentos invasivos; tempo em uso de ventilação mecânica (invasiva e não-invasiva); desfecho clínico (alta hospitalar ou óbito).

Os dados numéricos foram agrupados em um banco de dados e submetido à análise de médias e porcentagens no programa de software Microsoft Excel. A aprovação do estudo foi concedida pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), com o número de parecer 4.110.874.

### 3. Resultados e Discussão

Os bacilos Gram-negativos foram responsáveis por 780 IRAS em uma amostra de 689 pacientes no período analisado, sendo 141 infecções em 2019, 167 em 2020 e 472 em 2021. Destas infecções, 434 (55,6%) tiveram pelo menos uma enterobactéria entre os patógenos causais e 409 (52,4%) possuíram culturas com crescimento de bactérias Gram-negativas não fermentadoras da glicose. As principais espécies envolvidas com IRAS foram *Klebsiella pneumoniae* (26,3%), *Acinetobacter baumannii* (23,4%) e *Escherichia coli* (13,1%). Isso vai de acordo com outros estudos que mostram a grande incidência de enterobactérias e Gram-negativos não fermentadores da glicose, com destaque a *Klebsiella pneumoniae* no primeiro grupo e *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* no último (Haque et al., 2018; Despotovic et al., 2020). Outros microrganismos responsáveis pelas IRAS analisadas podem ser vistos na Tabela 1.

**Tabela 1** - Bacilos Gram-negativos causadores de IRAS entre 2019 e 2021.

Microrganismo	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Total n (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (2,8%)	13 (7,7%)	168 (35,1%)	185 (23,4%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (1,4%)	8 (4,7%)	32 (6,7%)	42 (5,3%)
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (1,4%)	2 (1,2%)	1 (0,2%)	5 (0,6%)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (0,7%)	0 (0)	1 (0,2%)	2 (0,3%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	12 (8,3%)	15 (8,9%)	23 (4,8%)	50 (6,3%)
<i>Escherichia coli</i>	43 (29,7%)	24 (14,2%)	37 (7,7%)	104 (13,1%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	4 (2,8%)	8 (4,7%)	10 (2,1%)	22 (2,8%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42 (29,0%)	45 (26,6%)	121 (25,3%)	208 (26,3%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (2,1%)	4 (2,4%)	8 (1,7%)	15 (1,9%)
<i>Klebsiella ozaenae</i>	0 (0)	1 (0,6%)	0 (0)	1 (0,1%)
<i>Morganella morganii</i>	0 (0)	2 (1,2%)	0 (0)	2 (0,3%)
<i>Pantoea agglomerans</i>	0 (0)	0 (0)	1 (0,2%)	1 (0,1%)
<i>Proteus mirabilis</i>	7 (4,8%)	7 (4,1%)	6 (1,3%)	20 (2,5%)
<i>Proteus penneri</i>	1 (0,7%)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1%)
<i>Proteus vulgaris</i>	0 (0)	1 (0,6%)	0 (0)	1 (0,1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (12,4%)	30 (17,8%)	45 (9,4%)	93 (11,7%)
<i>Pseudomonas putida</i>	0 (0)	0 (0)	1 (0,2%)	1 (0,1%)
<i>Raoultella planticola</i>	1 (0,7%)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1%)
<i>Salmonella sp.</i>	0 (0)	1 (0,6%)	0 (0)	1 (0,1%)
<i>Serratia liquefaciens</i>	0 (0)	1 (0,6%)	0 (0)	1 (0,1%)
<i>Serratia marscescens</i>	4 (2,8%)	6 (3,6%)	7 (1,5%)	17 (2,1%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,7%)	1 (0,6%)	17 (3,6%)	19 (2,4%)
<b>TOTAL</b>	<b>145 (100%)</b>	<b>169 (100%)</b>	<b>478 (100%)</b>	<b>792 (100%)</b>

Legenda: Distribuição de IRAS causadas por bacilos Gram-negativos no triênio 2019-2021. Destaca-se o crescimento expressivo das infecções por *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Stenotrophomonas maltophilia* em 2021 em relação aos anos anteriores. Fonte: Autores (2022).

Em relação aos tipos de infecção relacionada à assistência à saúde, as mais prevalentes no período foram as PAV, traqueobronquites (TQB) e infecções urinárias associadas ao uso de catéter vesical (ITU-AC), correspondendo a 28,7%, 14,6% e 14,5% do total de IRAS para o período, respectivamente. Um estudo multicêntrico realizado em 2020 demonstra essa alta da incidência de PAV com o advento da pandemia do vírus SARS-COV-2, mostrando números ainda maiores que o encontrado em nosso trabalho, com uma taxa de 50% da amostra adquirindo essa infecção (Grasseli et al., 2021). David et al. (2022) também aponta a PAV como a principal IRAS encontrada nas UTIs de um hospital de Guarapuava, no Paraná, com uma densidade de

incidência média de 25,6 PAV/1000VM-dia. A maioria dos estudos aponta uma grande quantidade de ICS, como no trabalho de Braga et al. (2018) que avaliou 28 unidades de terapia intensiva (UTI) e encontrou 27,6% de ICS, e na pesquisa de Machado et al. (2022) que teve 33% das IRAS com foco em corrente sanguínea. Apenas 10% da nossa amostra foi definida como ICS, entretanto, devido ao objetivo do nosso estudo, foi apenas considerado as infecções por Gram-negativos. As incidências de cada tipo de IRAS foram organizadas na Tabela 2.

**Tabela 2 - Focos de IRAS causadas por Bacilos Gram-negativos.**

<b>Focos</b>	<b>2019 n (%)</b>	<b>2020 n (%)</b>	<b>2021 n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>
ITU-AC	11 (7,8%)	25 (15,0%)	77 (16,35)	113 (14,5%)
ITU-NAC	32 (22,7%)	16 (9,6%)	38 (8,1%)	86 (11,0%)
IPCS C-CVC	5 (3,5%)	14 (8,4%)	37 (7,8%)	56 (7,2%)
IPCS S-CVC	7 (5,0%)	7 (4,2%)	8 (1,7%)	22 (2,8%)
IPPM	4 (2,8%)	1 (0,6%)	11 (2,3%)	16 (2,1%)
ISC	43 (30,5%)	31 (18,6%)	10 (2,1%)	84 (10,8%)
PAV	7 (5,0%)	38 (22,8%)	179 (37,9%)	224 (28,7%)
PNM	19 (13,5%)	14 (8,4%)	32 (6,8%)	65 (8,3%)
TQB	13 (9,2%)	21 (12,6%)	80 (16,9%)	114 (14,6%)
TOTAL	141 (100%)	167 (100%)	472 (100%)	780 (100%)

Legenda: ITU-AC: Infecção do trato urinário associada ao uso de catéter; ITU-NAC: Infecção urinária não associada ao uso de catéter; IPCS-C-CVC: Infecção primária de corrente sanguínea associada ao uso de catéter venoso central; IPCS S-CVC: Infecção primária de corrente sanguínea não associada ao uso de catéter venoso central; IPPM: Infecção de pele e partes moles; ISC: Infecção de sítio cirúrgico; PAV: Pneumonia associada à ventilação; PNM: Pneumonia; TQB: Traqueobronquite. Fonte: Autores (2022).

Foram relatados um total de 59 pacientes que apresentaram exames sugestivos de KPC, havendo 1 caso de co-infecção com duas cepas produtoras de KPC e 1 caso onde o paciente teve duas culturas positivas em diferentes internações no mesmo ano. A maioria da amostra foi composta por homens (61%) de 24 a 87 anos, com uma média de 59,7 anos, enquanto as mulheres (39%) apresentaram idades de 24 a 81 anos, com uma média de 59 anos. Essa maior taxa de IRAS por KPC em homens também foi demonstrada no trabalho de Alves e Behar (2013), quem realizou com sua equipe uma análise dessas infecções entre 2009 e 2012, também com 61% do grupo representado pelo gênero masculino. A pesquisa de Marçal et al. (2021) sobre a incidência de infecções por KPC nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste Brasil entre 2006 e 2016, também evidenciou o maior número de infecções em homens e também corrobora o achado da média de idade entre os 50 e 60 anos.

A presença de KPC nas amostras foi confirmada pelo teste do ácido fenilborônico (13,1%), por teste imunocromatográfico (24,6%) ou pela identificação de resistência a carbapenêmicos e sensibilidade à amicacina, gentamicina ou ciprofloxacino (62,3%). O exame padrão-ouro para a detecção de KPC consiste na reação em cadeia da polimerase (PCR) do gene blaKPC, todavia esse método genotípico demanda de um tempo mais prolongado e, geralmente, as amostras necessitam ser enviadas a laboratórios de referência para confirmação, o que dificulta a realização de um tratamento específico rápido. Para isso, métodos alternativos foram pesquisados, tais como o teste de inibição de carbapenemase pelo ácido fenilborônico (AFB) com disco de meropenem e os testes imunocromatográficos a partir de culturas em ágar Mueller-Hinton, que apresentam resultados ainda em menor tempo que pelo teste com AFB; ambos os métodos apresentam 100% de sensibilidade e especificidade para KPC (Hirsch & Tam, 2010; Pournaras et al., 2010; Greissl et al., 2018).

A *Klebsiella pneumoniae* foi a espécie mais isolada nessas amostras, correspondendo a 93,4% do total de infecções por KPC e 7,3% do total de IRAS por Gram-negativos. *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella oxytoca* foram as outras duas espécies encontradas, ambas com 3,3% e 0,26% do total de KPCs e Gram-negativos, respectivamente. A literatura também aponta a *Klebsiella pneumoniae* como o microrganismo produtor de KPC mais isolado em culturas, além de apresentar as maiores taxas de resistência (Marçal et al., 2021; Anvisa; 2021b; Alvim et al., 2019). Sobre as IRAS, as PAV foram as mais frequentes (29,2%), seguidas pelas ITU-AC (27,7%) e não associada ao uso de catéter vesical (15,4%). Marçal et al. (2021) evidencia que, nas regiões analisadas, 35% das culturas de KPC foram obtidas em amostras de urocultura e somente 5% foi coletado a partir de aspirados traqueais. Alvim et al. (2019) possui dados divergentes em relação ao que foi encontrado em nosso trabalho, apresentando maior taxa de ICS (30%) e apenas 7% de PAV. A relação das topografias das IRAS por KPC é exibida na Tabela 3.

**Tabela 3 - Focos de IRAS causadas por KPC.**

<b>Focos</b>	<b>2019 n (%)</b>	<b>2020 n (%)</b>	<b>2021 n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>
IPCS COM CVC	0 (0)	1 (16,7%)	5 (10,4%)	6 (9,2%)
IPCS SEM CVC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IPM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ISC	1 (9,1%)	1 (16,7%)	2 (4,2%)	4 (6,2%)
ITU AC	1 (9,1%)	2 (33,3%)	15 (31,3%)	18 (27,7%)
ITU NAC	4 (36,4%)	0 (0)	6 (12,5%)	10 (15,4%)
PAV	1 (9,1%)	2 (33,3%)	16 (33,3%)	19 (29,2%)
PNM	3 (27,3%)	0 (0)	0 (0)	3 (4,6%)
TQB	1 (9,1%)	0 (0)	4 (8,3%)	5 (7,7%)
<b>TOTAL</b>	<b>11 (100%)</b>	<b>6 (100%)</b>	<b>48 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>

Legenda: Análise do número e porcentagem da topografia das IRAS causadas por KPC por ano, com crescimento significativo das infecções associadas a KPC entre 2020 e 2021. Fonte: Autores (2022).

Em 76,6% dos casos, a bactéria foi isolada em exame coletado com o paciente já em um leito de UTI, 35% em UTI Adulto e 41,6% em leitos destinados à pacientes com exame de PCR positivo para COVID-19. Ainda, as outras amostras foram encontradas nas enfermarias da Clínica Médica (6,7%); do Centro Cirúrgico (6,7%); da Neurologia (3,3%); da Infectologia (3,3%); da Clínica COVID-19 (1,7%) e no Pronto-Atendimento (1,7%). A bactéria produtora de KPC foi o único microrganismo isolado em 31,7% dos casos, enquanto a associação a co-infecções e superinfecções com outros microrganismos (bactérias ou fungos) foi de 68,3%. Os pacientes internados na UTI apresentam alto nível de complexidade e frequentemente possuem algum tipo de tratamento invasivo, o que pode levar a maiores taxas de infecções nesse setor (Cronin et al., 2017; Silva et al., 2016; Tuon et al., 2012; Soares & Viegas, 2022). Entretanto, há alguns anos; segundo os estudos de Seibert et al. (2014) e Alves e Behar (2013), a Clínica Cirúrgica era o setor com maior taxa de infecções por KPC.

Os fatores de risco para aquisição de infecção por patógenos produtores de KPC são, notadamente, a presença de comorbidades (que, no que lhe concerne, é frequentemente associada a idades mais avançadas), imunossupressão (caracterizada por neutropenia e corticoterapia prolongada), internação hospitalar por tempo superior a 28 dias no último ano ou mais de duas internações recentes, internação em UTI, ventilação mecânica (VM), exposição à cefalosporinas e antibióticos de amplo-espectro, como carbapenêmicos e fluoroquinolonas (Alves & Behar, 2013; Cronin et al., 2017; Tumbarello et al., 2014; Tuon et



al., 2012). A presença de 3 ou mais fatores de risco foi associada a um risco 11 vezes maior de adquirir infecção associada a KPC em relação aos pacientes sem esses fatores (Basseti & Peghin, 2020; Tumbarello et al., 2014). Em nossa amostra, 96,6% dos pacientes apresentavam pelo menos uma comorbidade e 55,9% possuíam mais de três doenças associadas. Entre as patologias mais prevalentes, tivemos a infecção pelo vírus SARS-COV-2 (confirmada por PCR) em 71,2% dos pacientes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 55,9%, diabetes *mellitus* em 30,5%, história de tabagismo em 27,1%, obesidade em 16,9%, doença pulmonar obstrutiva crônica em 11,9%, hipotireoidismo e infarto agudo do miocárdio prévio em 10,2%. Os restantes das comorbidades analisadas tiveram menos de 10% e podem ser observadas na Tabela 4.

**Tabela 4** - Comorbidades dos pacientes com infecção associada a KPC.

Comorbidades	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Total n (%)
Alzheimer	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,7%)
Asma	1 (9,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
AVC	4 (36,4%)	0 (0,0%)	2 (4,8%)	6 (10,2%)
COVID-19	NSA	5 (83,3%)	37 (88,1%)	42 (71,2%)
Diabetes <i>mellitus</i>	6 (54,5%)	1 (16,7%)	11 (26,2%)	18 (30,5%)
Dislipidemia	1 (9,1%)	0 (0,0%)	2 (4,8%)	3 (5,1%)
DPOC	2 (18,2%)	1 (16,7%)	4 (9,5%)	7 (11,9%)
Doença renal crônica	1 (9,1%)	0 (0,0%)	2 (4,8%)	3 (5,1%)
Epilepsia	1 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	2 (3,4%)
Etilismo	1 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	2 (3,4%)
Fibrilação atrial	2 (18,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,4%)
HAS	5 (45,5%)	3 (50,0%)	25 (59,5%)	33 (55,9%)
Hipotireoidismo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (14,3%)	6 (10,2%)
IAM	1 (9,1%)	0 (0,0%)	5 (11,9%)	6 (10,2%)
ICC	2 (18,2%)	1 (16,7%)	2 (4,8%)	5 (8,5%)
IVC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,7%)
Obesidade	0 (0,0%)	1 (16,7%)	9 (21,4%)	10 (16,9%)
Paralisia cerebral	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,7%)
Tabagismo	5 (45,5%)	0 (0,0%)	11 (26,2%)	16 (27,1%)
TOTAL	11 (100%)	6 (100%)	42 (100%)	59 (100%)

Legenda: AVC: Acidente vascular cerebral; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IAM: Infarto agudo do miocárdio; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; IVC: Insuficiência venosa crônica. Ressaltamos a alta porcentagem da infecção por COVID-19 nos pacientes com KPC. Fonte: Autores (2022).

Estudos sobre os fatores de risco para aquisição de infecções por KPC não indicam uma associação independente entre essas infecções e uma determinada patologia de base do paciente; porém a presença de comorbidades, assim como a admissão em UTI, indica um maior risco do paciente evoluir com maior complexidade de assistência durante a internação e acabar requerendo de tratamentos mais invasivos e antibioticoterapia de amplo-espectro, o que, por sua vez, predisporia à infecção por um microrganismo multiresistente, tal como as bactérias produtoras dessa carbapenemase (Basseti & Peghin, 2020). Em relação ao COVID-19, alguns trabalhos evidenciam surtos de infecções por bactérias produtoras de KPC durante a pandemia do SARS-COV-2, pontuando ainda a ausência de colonização prévia desses pacientes e de relatos da ocorrência desses genótipos nas

instituições pesquisadas previamente à pandemia (Prnová et al., 2021; Arcari et al., 2021; Dumitru et al., 2021).

Quanto ao uso de dispositivos invasivos, 78% usaram pelo menos um por mais de 24 horas. Destes, 84,7% foram submetidos à intubação orotraqueal (IOT), 78% à sonda nasoenteral (SNE), 72,9% ao cateter venoso central (CVC) e 61% à sonda vesical de demora (SVD). Em relação aos procedimentos invasivos (excluindo cirurgias), 59,3% foram submetidos à traqueostomia e 5,1% à drenagem de tórax. Somente 13,6% (8 pacientes) do grupo foi submetido a intervenção cirúrgica e 5,3% (4) evoluiu com infecção do sítio cirúrgico (ISC). Cronin et al. (2017) aponta a presença do CVC como um fator independente associado à aquisição de infecção por KPC, e em uma análise multivariada de dados, a pesquisa de Silva et al. (2016) evidenciou forte correlação entre infecção por KPC e uso de SVD, CVC e VM. Os dados completos sobre medidas invasivas na população analisada estão resumidos na Tabela 5.

**Tabela 5** - Dispositivos utilizados por pacientes infectados por KPC entre 2019 e 2021.

<b>Dispositivos Invasivos</b>	<b>2019 n (%)</b>	<b>2020 n (%)</b>	<b>2021 n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>
IOT	8 (72,7%)	5 (83,3%)	37 (88,1%)	50 (84,7%)
TQT	6 (54,5%)	3 (50%)	26 (61,9%)	35 (59,3%)
SNE	7 (63,6%)	5 (83,3%)	34 (81%)	46 (78%)
SNG	2 (18,2%)	0 (0)	1 (2,4%)	3 (5,1%)
CVC	6 (54,5%)	4 (66,7%)	33 (78,6%)	43 (72,9%)
SVD	4 (36,4%)	4 (66,7%)	28 (66,7%)	36 (61%)
SVA	1 (9,1%)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7%)
DTX	1 (9,1%)	1 (16,7%)	1 (2,4%)	3 (5,1%)
PAi	0 (0)	3 (50%)	14 (33,3%)	17 (28,8%)
PICC	1 (9,1%)	0 (0)	2 (4,8%)	3 (5,1%)
Total de Pacientes	11 (100%)	6 (100%)	42 (100%)	59 (100%)

Legenda: IOT: Intubação orotraqueal; TQT: Traqueostomia; SNE: Sonda nasoenteral; SNG: Sonda nasogástrica; CVC: Catéter venoso central; SVD: Sonda vesical de demora; SVA: Sonda vesical de alívio; DTX: Drenagem de tórax; PAi: Pressão arterial invasiva; PICC: Catéter venoso central de inserção periférica. Fonte: Autores (2022).

A terapia com imunomoduladores é considerada por alguns autores, como um possível fator contribuinte para colonização ou infecção por bactérias multirresistentes, incluindo as produtoras de KPC (Gomez-Simmonds et al., 2021; Papadimitriou-Olivgeris et al., 2014). A corticoterapia foi considerada em nosso estudo, nos pacientes que fizeram pelo menos 5 dias de metilprednisolona ou dexametasona em dose igual, ou superior a 15 mg por dia. De tal modo, 59,3% dessa amostra foi submetido a terapia com corticosteroides por via endovenosa previamente ao diagnóstico da infecção por KPC. Já em relação à antibioticoterapia, 58,3% dos pacientes foram submetidos a tratamento anterior com cefalosporinas (cefalotina, ceftriaxona, ceftazidima ou cefepime); mesma taxa encontrada para os pacientes que receberam meropenem. Um estudo realizado por Tuon et al. (2012) apontou a exposição a fluoroquinolonas, principalmente ciprofloxacino, como um possível fator de risco para desenvolvimento de bacteremia por KPC; em nossa pesquisa, tivemos apenas 8,3% dos pacientes com esse perfil. Quanto às penicilinas, o tratamento prévio com piperacilina-tazobactam e ampicilina-sulbactam foi realizado em 76,7% e 15% dos

pacientes, respectivamente. Dados sobre as antibioticoterapias realizadas podem ser encontrados na Tabela 6.

**Tabela 6** - Antibióticos e antifúngicos utilizados previamente ao diagnóstico de infecção por KPC.

Antibiótico	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Total n (%)
Azitromicina	3 (27,3%)	2 (33,3%)	18 (41,9%)	23 (38,3%)
Ciprofloxacino	2 (18,2%)	1 (16,7%)	2 (4,7%)	5 (8,3%)
Cefalotina	0 (0)	1 (16,7%)	0 (0)	1 (1,7%)
Ceftriaxona	6 (54,5%)	2 (33,3%)	18 (41,9%)	26 (43,3%)
Ceftazidima	2 (18,2%)	0 (0)	0 (0)	2 (3,3%)
Cefepime	2 (18,2%)	0 (0)	4 (9,3%)	6 (10%)
Meropenem	6 (54,5%)	2 (33,3%)	27 (62,8%)	35 (58,3%)
Ampicilina-Sulbactam	2 (18,2%)	0 (0)	7 (16,3%)	9 (15%)
Piperacilina-Tazobactam	5 (45,5%)	5 (83,3%)	36 (83,7%)	46 (76,7%)
Vancomicina	5 (45,5%)	1 (16,7%)	10 (23,3%)	16 (26,7%)
Metronidazol	2 (18,2%)	0 (0)	1 (2,3%)	3 (5%)
Fluconazol	0 (0)	0 (0)	2 (4,7%)	2 (3,3%)
TOTAL	11 (100%)	6 (100%)	43 (100%)	60 (100%)

Legenda: Análise dos antibióticos utilizados durante os 30 dias anteriores ao diagnóstico de infecção por KPC. A taxa de exposição prévia às cefalosporinas (56,7%) foi semelhante a exposição aos carbapenêmicos (58,3%), ambas consideradas de risco para aquisição de infecção por KPC. Fonte: Autores (2022).

Em nosso estudo, 70% (42) dos pacientes foram submetidos à alguma terapia específica. Destes, 45,2% (19) receberam tratamento combinado baseado em amicacina com polimixina B por 8,3 dias; 33,3% (14) receberam amicacina com meropenem por 7 dias; 9,5% (4) receberam tratamento isolado com amicacina por 7 dias; apenas 2,4% (1) foi tratado com amicacina associado a ciprofloxacino por 7 dias, enquanto 2,4% (1) recebeu apenas ciprofloxacino por 7 dias. Na amostra, 100% dos antibiogramas demonstraram resistência dos microrganismos ao meropenem, 93,3% ao ciprofloxacino, 30% à gentamicina e 10% à amicacina. A colistina foi testada em 10 amostras, a partir das quais se obteve uma taxa de resistência de 40%, enquanto a polimixina B foi testada em apenas 4 amostras e nenhum grau de resistência foi identificado. Esses dados entram em acordo com Seibert et al. (2014) e Marçal et al. (2021) que demonstram a maior suscetibilidade de bactérias produtoras de KPC à amicacina (91,5% e 92%, respectivamente), assim como taxas de resistências próximas de 100% contra os carbapenêmicos imipenem, meropenem e ertapenem. O estudo de Marçal et al. (2021) evidencia a mesma taxa de sensibilidade a gentamicina (70%). Apesar da alta suscetibilidade, a literatura não recomenda a terapia isolada com amicacina ou gentamicina para infecções graves, devendo-se preferir a terapia combinada com polimixina B, amicacina e tigeciclina (Marçal et al., 2021 Spaziante et al., 2020). Ainda, o tratamento com pelo menos dois antibióticos demonstrando atividade *in vitro* contra a bactéria foi associado a menor mortalidade no trabalho de Tumbarello et al. (2015).

As opções terapêuticas clássicas para o tratamento específico de cepas produtoras de KPC incluem polipeptídeos

(colistina ou polimixina B), aminoglicosídeos (amicacina ou gentamicina), gliciliclinas (tigeciclina), fosfomicina e Ceftazidima-Avibactam, uma cefalosporina combinada com um inibidor de beta-lactamase (Basseti et al., 2018; Porreca et al., 2018; Spaziante et al., 2020). Novas opções que apresentam atividade contra KPC ainda não possuem dados que confirmem uma eficácia superior à melhor terapia disponível. Alguns desses antibióticos já possuem aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA), embora seu uso seja limitado. Entre eles estão as combinações Meropenem-Vaborbactam, o qual possui maior quantidade de estudos, e Imipenem-Relebactam, aprovado para infecções intra-abdominais ou urinárias de maior complexidade e com poucas opções terapêuticas; outro antibiótico em estudo é uma nova cefalosporina (Cefiderocol), aprovado para infecções intra-abdominais complicadas, porém seu uso ainda é controverso e já há relatos de cepas resistentes a essas novas opções, incluindo a ceftazidima-avibactam (Spaziante et al., 2020; McCreary et al., 2021; Poirel et al., 2022).

Pode ser observado também que 94,9% dos pacientes foram admitidos na UTI em algum momento da internação, permanecendo 26 dias em média internados nesse setor (mínimo de 6 e máximo de 60 dias), sendo que o tempo total de permanência hospitalar ficou em torno de 40 dias, com mínimo de 6 e máximo de 194 dias. Ainda foi verificado que entre a admissão do paciente no hospital e a realização da cultura, obteve-se uma média de 22,4 dias. Ainda em relação ao desfecho dos casos, 65% dos pacientes foram a óbito, sendo 58,3% relacionados à IRAS por KPC e 6,7% sem relação à infecção, sendo que o tempo médio entre a coleta do exame e o óbito do paciente foi de 14,9 dias. Tumbarello et al. (2015) também apontou um intervalo de 2 semanas a partir da coleta da cultura e evolução do paciente à óbito. Quanto ao tempo entre o exame e o recebimento de alta, o intervalo teve uma média de 17,9 dias.

Em comparação com outros estudos brasileiros, nosso tempo entre admissão e realização de cultura foi inferior ao encontrado por Alves e Behar (35 dias), enquanto a taxa de óbito foi superior aos 8,5%, 18% e 47,4% de mortes relacionadas à KPC evidenciados por Seibert et al. (2014), Alves e Behar (2013) e Schörner (2016), respectivamente. Entretanto, nossos dados foram similares com a taxa de 62% encontrado por Alvim et al. (2019) podem ser esperados por esse tipo de microrganismo (Anvisa, 2021b; Marçal et al., 2021).

#### 4. Conclusão

As infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes vêm cada vez mais preocupando as entidades globais de saúde, principalmente pelo desafio da velocidade de disseminação de mecanismos de resistência entre as espécies e o desenvolvimento lento de novos antibióticos efetivos contra essas novas cepas, além do impacto sobre a vida dos pacientes e do custo financeiro que isso leva tanto para instituições privadas quanto governamentais. A pandemia do vírus SARS-COV-2 também foi um fator que abalou sistemas de saúde ao redor do mundo, elevando ainda mais a incidência dessas infecções nos hospitais e cujos impactos na resistência bacteriana ainda estão sendo pesquisados.

Este estudo analisou as infecções por bacilos Gram-negativos produtores de KPC em um único hospital público da região Sul do Brasil, sendo que os resultados entram em acordo com a literatura mais atual, divergindo apenas quanto a topografia das IRAS, mostrando o impacto da pandemia nas taxas de infecções, principalmente nas UTIs. De tal modo, a necessidade do seguimento de protocolos preventivos e terapêuticos, a fim de se evitar disseminação de microrganismos e maior morbimortalidade nos pacientes torna-se ainda mais imprescindível. Destacamos também o aumento significativo das infecções por *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* durante a pandemia, devido à suas altas taxas de resistência e letalidade nos pacientes acometidos. Também se faz necessário a utilização mais frequente de métodos fenotípicos para detecção inicial rápida das cepas produtoras de KPC, a fim de se estabelecer um tratamento ideal logo que possível, assim como o encaminhamento para laboratórios de pesquisa genética, para se realizar uma análise do genoma das cepas incidentes no hospital e acompanhar a evolução do perfil de resistência dessas espécies.

Deve ser feito um alerta, quanto a prescrição indiscriminada de antibióticos de amplo espectro, o que, segundo diversos

autores, é um importante fator de risco para aquisição de infecções por microrganismos multirresistentes, incluindo os que produtores de KPC. Ademais, é indicado o reforço do seguimento de medidas de proteção individual, como a utilização dos equipamentos de proteção individual e higienização das mãos antes e após entrar em contato com pacientes infectados ou de alto risco.

Por fim, futuros estudos abordando taxas de prevalência se fazem de extrema para acompanhamento da evolução das infecções associadas por KPC, assim como envolvendo dados relacionadas à incidência e estudos com análise estatística acerca da relação entre COVID-19 e infecções por bacilos Gram-negativos.

## Referências

- Allegranzi, B., Nejad, S. B., Combescure, C., Graafmans, W., Attar, H., Donaldson, L., & Pittet, D. (2011). Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 377(9761), 228–241. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61458-4)
- Alves, A. P., & Behar, P. R. P. (2013). Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil. *Rev Amrigs*, 57(3), 213-8.
- Alvim, A. L. S., Couto, B. R. G. M., & Gazzinelli, A. (2019). Epidemiological profile of healthcare-associated infections caused by Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*, 53. <https://doi.org/10.1590/s1980-220x2018001903474>
- Amgain, K., Rana, T., Shrestha, R., & Shrestha, S. (2019). Healthcare Associated Infections: Epidemiology, Contributing Factors and Control Measure in Developing Country. *Journal of Karnali Academy of Health Sciences*, 2(3), 161–165. <https://doi.org/10.3126/jkabs.v2i3.26642>
- Anvisa. (2021a). Prevenção de infecções por microrganismos multirresistente em serviços de saúde. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)*, <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>
- Anvisa. (2021b). Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) 2021 a 2025. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)*, [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/pnpciras\\_2021\\_2025.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/pnpciras_2021_2025.pdf)
- Arcari, G., Raponi, G., Sacco, F., Bibbolino, G., Di Lella, F. M., Alessandri, F., Coletti, M., Trancassini, M., Deales, A., Pugliese, F., Antonelli, G., & Carattoli, A. (2021). Klebsiella pneumoniae infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 57(1), 106245. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106245>
- Aurilio, C., Sansone, P., Barbarisi, M., Pota, V., Giacari, L. G., Coppolino, F., Barbarisi, A., Passavanti, M. B., & Pace, M. C. (2022). Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance. *Antibiotics*, 11(3), 421. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030421>
- Balsobre, L., Blanco, A., & Alarcón, T. (2019). Beta-Lactams. *Antibiotic Drug Resistance*, 57–72. <https://doi.org/10.1002/9781119282549.ch3>
- Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Giamarellou, H., Viscoli, C., Daikos, G. L., Dimopoulos, G., De Rosa, F. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Rossolini, G. M., Righi, E., Karaiskos, I., Tumbarello, M., Nicolau, D. P., Viale, P. L., & Poulakou, G. (2018). Management of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(2), 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.030>
- Bassetti, M., & Peghin, M. (2020). How to manage KPC infections. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 7, 204993612091204. <https://doi.org/10.1177/2049936120912049>
- Bonomo, R. A., Burd, E. M., Conly, J., Limbago, B. M., Poirel, L., Segre, J. A., & Westblade, L. F. (2018). Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(8), 1290–1297. <https://doi.org/10.1093/cid/cix893>
- Braga, I. A., Campos, P. A., Gontijo-Filho, P. P., & Ribas, R. M. (2018). Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *Journal of Hospital Infection*, 99(3), 318–324. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.003>
- Codjoe, F., & Donkor, E. (2017). Carbapenem Resistance: A Review. *Medical Sciences*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.3390/medsci6010001>
- Cronin, K. M., Poy Lorenzo, Y. S., Olenski, M. E., Bloch, A. E., Visvanathan, K., Waters, M. J., & Buising, K. L. (2017). Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. *Journal of Hospital Infection*, 96(2), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.010>
- Silva, K. E. da, Maciel, W. G., Sacchi, F. P. C., Carvalhaes, C. G., Rodrigues-Costa, F., Silva, A. C. R. da, Croda, M. G., Negrão, F. J., Croda, J., Gales, A. C., & Simionato, S. (2016). Risk factors for KPC-producing Klebsiella pneumoniae: watch out for surgery. *Journal of Medical Microbiology*, 65(6), 547–553. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000254>
- David, L. E. de, Carraro, E., Zimmer, D., Razera, A., Peternelli, M. P., Kosinski, B., & Santos, J. R. (2022). ANÁLISE DESCRITIVA DE IRAS EM UTI NO ANO DE 2020. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102230. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102230>
- Despotovic, A., Milosevic, B., Milosevic, I., Mitrovic, N., Cirkovic, A., Jovanovic, S., & Stevanovic, G. (2020). Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit—Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *American Journal of Infection Control*, 48(10), 1211–1215. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.01.009>

- Doi, Y.; & Paterson, D. L. (2015). Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36(01), 074–084. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544208>
- Dumitru, I., Dumitrascu, M., Vlad, N., Cernat, R., Ilie-Serban, C., Hangan, A., Slujitoru, R., Gherghina, A., Mitroi-Maxim, C., Curtali, L., Carp, D., Dumitrescu, A., Mitan, R., Lesanu, R., & Rugina, S. (2021). Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Associated with COVID-19. *Antibiotics*, 10(5), 561. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050561>
- Elshamy, A. A., & Aboshanab, K. M. (2020). A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Science OA*, 6(3), FSO438. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0098>
- Glied, S., Cohen, B., Liu, J., Neidell, M., & Larson, E. (2016). Trends in mortality, length of stay, and hospital charges associated with health care-associated infections, 2006-2012. *American Journal of Infection Control*, 44(9), 983–989. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.03.010>
- Gomez-Simmonds, A., Annavaajhala, M. K., McConville, T. H., Dietz, D. E., Shoucri, S. M., Laracy, J. C., ... & Uhlemann, A. C. (2021). Carbapenemase-producing Enterobacterales causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(2), 380-384.
- Grasselli, G., Scaravilli, V., Mangioni, D., Scudeller, L., Alagna, L., Bartoletti, M., Bellani, G., Biagioni, E., Bonfanti, P., Bottino, N., Coloretti, I., Cutuli, S. L., Pascale, G. D., Ferlicca, D., Fior, G., Forastieri, A., Franzetti, M., Greco, M., Guzzardella, A., & Linguadoca, S. (2021). Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *CHEST*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>
- Greissl, C., Saleh, A., & Hamprecht, A. (2018). Rapid detection of OXA-48-like, KPC, NDM, and VIM carbapenemases in Enterobacterales by a new multiplex immunochromatographic test. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(2), 331–335. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3432-2>
- Gupta, N., Limbago, B. M., Patel, J. B., & Kallen, A. J. (2011). Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention. *Clinical Infectious Diseases*, 53(1), 60–67. <https://doi.org/10.1093/cid/cir202>
- Hall, B. G., & Barlow, M. (2005). Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(6), 1050–1051. <https://doi.org/10.1093/jac/dki130>
- Haque, M., Sartelli, M., McKimm, J., & Abu Bakar, M. (2018). Health care-associated infections - an overview. *Infection and drug resistance*, 11, 2321–2333. <https://doi.org/10.2147/IDR.S177247>
- Hirsch, E. B., & Tam, V. H. (2010). Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(6), 1119–1125. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq108>
- Leal, H. F., Azevedo, J., Silva, G. E. O., Amorim, A. M. L., de Roma, L. R. C., Arraes, A. C. P., Gouveia, E. L., Reis, M. G., Mendes, A. V., Oliveira Silva, M. de, Barberino, M. G., Martins, I. S., & Reis, J. N. (2019). Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: epidemiological, clinical and microbiological features. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 609. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4265-z>
- Lee, X. J., Stewardson, A. J., Worth, L. J., Graves, N., & Wozniak, T. M. (2020). Attributable Length of Stay, Mortality Risk, and Costs of Bacterial Health Care-Associated Infections in Australia: A Retrospective Case-cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1228>
- Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017). The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of Infectious Diseases*, 215(suppl\_1), S28–S36. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>
- Machado, L. G., Resende, D. S., Campos, P. A. de, Ferreira, M. L., Braga, I. A., Aires, C. A. M., Boschirolu, A. M., Tenório, M. T. F., Francisco, M. M. F., Lima, R. R. de, Filho, P. P. G., & Ribas, R. M. (2022). Infecções relacionadas à assistência à saúde no Brasil: prevalência multicêntrica e estudo caso-controle pareado. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102252. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102252>
- Magill, S. S., O’Leary, E., Janelle, S. J., Thompson, D. L., Dumyati, G., Nadle, J., Wilson, L. E., Kainer, M. A., Lynfield, R., Greissman, S., Ray, S. M., Beldavs, Z., Gross, C., Bamberg, W., Sievers, M., Concannon, C., Buhr, N., Warnke, L., Maloney, M., & Ocampo, V. (2018). Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *New England Journal of Medicine*, 379(18), 1732–1744. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801550>
- Marçal, T. V. G., da Costa, L. F., Nicoletti, D. R., Fernandes, M. T. C., Amorin, B., & Hermes, D. (2021). Incidência de KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase) em adultos internados em hospitais nas regiões do Brasil de 2006 a 2016: revisão bibliográfica. *Saúde Coletiva (Barueri)*, 11(62), 5174–5191. <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i62p5174-5191>
- McCreary, E. K., Heil, E. L., & Tamma, P. D. (2021). New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(8). <https://doi.org/10.1128/aac.02171-20>
- Monteiro, J., Santos, A. F., Asensi, M. D., Peirano, G., & Gales, A. C. (2009). First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(1), 333–334. <https://doi.org/10.1128/aac.00736-08>
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Hamadani, B. H. K., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., & Agarwal, R. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Nabi, J., Akhter, Y., & Tabassum, N. (2020). *Epidemiology and Transmission of Infectious Diseases* [ISBN: 978-93-5407-406-6] Health Care Associated Infections: A Global Threat.
- 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>
- Nordmann, P., & Poirel, L. (2019). Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*, 69(Supplement\_7), S521–S528. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824>

- O'Neill, J. (2016, May 18). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Analysis & Policy Observatory (APO)*. <https://apo.org.au/node/63983>
- OMS. (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. *World Health Organization (WHO)*, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
- OMS. (2017). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. *World Health Organization (WHO)*, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>
- Osme, S. F., de Souza, J. M., Osme, I. T., Almeida, A. P. S., Arantes, A., Mendes-Rodrigues, C., Filho, P. P. G., & Ribas, R. M. (2022). Estimativa do impacto financeiro das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva de hospitais universitários brasileiros filiados ao sistema único de saúde. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102240. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102240>
- Papadimitriou-Olivigeris, M., Christofidou, M., Fligou, F., Bartzavali, C., Vrettos, T., Filos, K. S., Marangos, M., & Anastassiou, E. D. (2014). The role of colonization pressure in the dissemination of colistin or tigecycline resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients. *Infection*, 42(5), 883–890. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0653-x>
- Peleg, A. Y., & Hooper, D. C. (2010). Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *New England Journal of Medicine*, 362(19), 1804–1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0904124>
- Prňová, J., Prnová, J., Reizigová, L., Havriško, M., Pazderka, L., Lovecká, D., Šmidovičová, L., & Škvarková, Z. (2021). Outbreak of KPC *Klebsiella pneumoniae* during second wave of COVID-19 pandemic in University hospital Trnava. *Lekarsky Obzor*, 481–484. <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1589898>
- Poirrel, L., Sadek, M., Kusaksizoglu, A., & Nordmann, P. (2022). Co-resistance to ceftazidime-avibactam and cefiderocol in clinical isolates producing KPC variants. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04397-x>
- Porreca, A. M., Sullivan, K. V., & Gallagher, J. C. (2018). The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms. *Current Infectious Disease Reports*, 20(6). <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0617-x>
- Pourmaras, S., Poulou, A., & Tsakris, A. (2010). Inhibitor-based methods for the detection of KPC carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical practice by using boronic acid compounds. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(7), 1319–1321. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq124>
- Rodríguez-Acelas, A. L., de Abreu Almeida, M., Engelman, B., & Cañon-Montañez, W. (2017). Risk factors for health care-associated infection in hospitalized adults: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*, 45(12), e149–e156. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.08.016>
- Schörner, M. A. (2016). *Estudo caso-controlado dos aspectos clínicos, fatores de risco e mortalidade associados a infecções nosocomiais por Klebsiella pneumoniae produtoras de carbapenemases do tipo KPC*. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/168130>
- Seibert, G., Hörner, R., Meneghetti, B., Alves, R., Frasson, N., Forno, D., & Salla, A. (2014). Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. *Einstein*, 12(3), 282–288. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014AO3131>
- Sikora, A., & Zahra, F. (2020). *Nosocomial Infections*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559312/>
- Silva, K. E. da, Maciel, W. G., Sacchi, F. P. C., Carvalhaes, C. G., Rodrigues-Costa, F., Silva, A. C. R. da, ... & Simionatto, S. (2016). Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: watch out for surgery. *Journal of medical microbiology*, 65(6), 547–553.
- Souza, E. S., Belei, R. A., Carrilho, C. M. D. de M., Matsuo, T., Yamada-Ogatta, S. F., Andrade, G., Perugini, M. R. E., Pieri, F. M., Dessunti, E. M., & Kerbauy, G. (2015). Mortality and risks related to healthcare-associated infection. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 24(1), 220–228. <https://doi.org/10.1590/0104-07072015002940013>
- Soares, V., & Viegas, D. (2022). Emergência de Enterobacterales produtoras de metalo-beta-lactamases em um Hospital de Referência para Covid-19. Emergency of Enterobacterales producing metallo-beta-lactamases in a referral hospital for Covid-19. *Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC)*, 54(2), 188–192. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.202200025>
- Spaziant, M., Oliva, A., Ceccarelli, G., & Venditti, M. (2020). What are the treatment options for resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(15), 1781–1787. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1779221>
- Sydnor, E. R. M., & Perl, T. M. (2011). Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(1), 141–173. <https://doi.org/10.1128/cmr.00027-10>
- Tuon, F. F., Rocha, J. L., Toledo, P., Arend, L. N., Dias, C. H., Leite, T. M., Penteado-Filho, S. R., Pilonetto, M., & Zavascki, A. P. (2012). Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 16(5), 416–419. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.08.006>
- Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., De Rosa, F. G., Giannella, M., Giacobbe, D. R., Bassetti, M., Losito, A. R., Bartoletti, M., Del Bono, V., Corcione, S., Maiuro, G., Tedeschi, S., Celani, L., Cardellino, C. S., Spanu, T., Marchese, A., Ambretti, S., Cauda, R., Viscoli, C., & Viale, P. (2015). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(7), 2133–2143. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>
- Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., Tumietto, F., Del Bono, V., De Rosa, F. G., Bassetti, M., Losito, A. R., Tedeschi, S., Saffioti, C., Corcione, S., Giannella, M., Raffaelli, F., Pagni, N., Bartoletti, M., Spanu, T., Marchese, A., Cauda, R., Viscoli, C., & Viale, P. (2014). Predictive Models for Identification of Hospitalized Patients Harboring KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(6), 3514–3520. <https://doi.org/10.1128/aac.02373-13>
- Van Duin, D., & Doi, Y. (2016). The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*, 8(4), 460–469. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343>

Yigit, H., Queenan, A. M., Anderson, G. J., Domenech-Sanchez, A., Biddle, J. W., Steward, C. D., Alberti, S., Bush, K., & Tenover, F. C. (2001). Novel Carbapenem-Hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(4), 1151–1161. <https://doi.org/10.1128/aac.45.4.1151-1161.2001>

Yin, R.K. (2015). *O estudo de caso*. Porto Alegre: Bookman.

Zimlichman, E., Henderson, D., Tamir, O., Franz, C., Song, P., Yamin, C. K., Keohane, C., Denham, C. R., & Bates, D. W. (2013). Health Care–Associated Infections. *JAMA Internal Medicine*, 173(22), 2039. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.9763>