

Infecção por *Klebsiella pneumoniae* Produtora de Carbapenemase em Receptores de Transplante Renal

Salmito de Almeida Campos Júnior¹ , Renato Demarchi Foresto¹ , Laila Almeida Viana¹ ,
Lúcio Roberto Requião-Moura¹ , Helio Tedesco-Silva Junior¹ , José Medina-Pestana¹ 

1. Universidade Federal de São Paulo 
– Hospital do Rim – Fundação Oswaldo
Ramos, São Paulo (SP), Brasil.

 https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.436_pt

Autor correspondente:
salmitojunior@gmail.com

Editora de seção
Edna Frasson S Montero

Recebido
Jun. 6, 2021

Aprovado
Jun. 8, 2022

Conflito de interesse
Nada a declarar.

Como Citar:
Campos Júnior SA, Foresto RD, Viana
LA, Requião-Moura LR, Tedesco-Silva
Junior H, Medina-Pestana J. Infecção
por *Klebsiella pneumoniae* Produtora
de Carbapenemase em Receptores de
Transplante Renal. BJT. 2022.25(03):e0122.
https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.436_pt

eISSN
2764-1589



Resumo: Existe tendência de aumento do número de casos de infecção por bactérias multirresistentes, tendo em vista o uso indiscriminado e, por vezes, excessivo de antibióticos de amplo espectro no ambiente hospitalar. Essas infecções geraram grande impacto, principalmente em pacientes imunossuprimidos submetidos ao transplante de órgãos sólidos. Dados nacionais revelaram aumento significativo das taxas de infecções por bactérias multirresistentes. O presente estudo teve como objetivo avaliar a incidência e demografia das infecções relacionadas à assistência à saúde por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC). Este é um estudo observacional, retrospectivo, descritivo, realizado em centro único (Hospital do Rim) com avaliação dos desfechos de receptores de transplante renal com infecção por KPC entre novembro de 2009 e dezembro de 2015. Em nosso centro, infecção de corrente sanguínea por KPC teve maior prevalência, seguida de infecção do trato urinário. A mortalidade geral em 30 dias foi de 36%, semelhante à encontrada na literatura internacional. A infecção por bactérias multirresistentes é uma condição clínica grave em pacientes transplantados e constitui um desafio terapêutico.

Descritores: Transplante de Rim; Infecções por *Klebsiella*; Infecção Hospitalar; Resistência Beta-lactâmica.

INTRODUÇÃO

Infecções por bactérias multirresistentes têm se tornado um problema de saúde pública mundial nos últimos anos, com necessidade até mesmo de novos termos para classificar essas bactérias, como multidrogarresistente, espectro de resistência estendido e pandroga resistente.¹ As causas do desenvolvimento e da disseminação dessas bactérias são multifatoriais, baseadas na utilização indiscriminada de antimicrobianos no tratamento de infecções em seres humanos por períodos prolongados, bem como por meio do contato com profissionais de saúde ou equipamentos médicos contaminados.²

Em 2017, o Center for Disease Control and Prevention (CDC) publicou um documento que avaliou a gravidade do cenário mundial e as perspectivas da evolução dos organismos multidrogarresistentes nos Estados Unidos da América. Fundamentado no impacto clínico e econômico, na incidência, na transmissibilidade, na disponibilidade de antibióticos eficazes e nas barreiras de prevenção, o CDC classificou esses microrganismos como ameaça séria à saúde pública. Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, enterococos resistentes à vancomicina e alguns bacilos gram-negativos têm grande implicação no controle infeccioso que ainda não foi resolvido.³ *Neisseria gonorrhoeae* resistente à cefuroxima, ceftriaxona, azitromicina e tetraciclina e *Clostridium difficile* precisam de atenção e de ações imediatas e agressivas para o seu controle.²

Dados nacionais revelaram aumento significativo das taxas de infecção por bactérias multirresistentes notificadas à Coordenadoria de Vigilância em Saúde (Covisa), órgão municipal que responde ao órgão federal do Ministério da Saúde. Em 2011, 14% das *Klebsiella pneumoniae* isoladas nas infecções de corrente sanguínea nos hospitais de São Paulo foram identificadas como resistentes aos carbapenêmicos. Já em 2016, essa proporção aumentou para 53%.⁴

No cenário atual, observamos que a infecção por bactérias multirresistentes é um assunto muito discutido e estudado entre profissionais da saúde, mas está sendo difundido também para o público não especializado. Várias publicações da imprensa não especializada têm descrito para a população geral a preocupação atual com essas infecções e explicado sobre elas. A revista *Veja* publicou em 2016 um artigo intitulado “A era pós-antibiótico”, alertando para um possível cenário em que os antibióticos não terão mais efeito e reforçando a escassez de investimento em novas drogas.⁵ A revista americana *The Economist*, também em 2016, lançou a matéria “When the drugs don’t work: how to combat the dangerous rise of antibiotic resistance” (“Quando as drogas não funcionam: como combater o risco do aumento da resistência aos antibióticos”, em tradução livre), fazendo um alerta à população sobre o risco de infecções que não terão mais tratamento e de que a resistência está disseminada.⁶ A revista americana *Time*, em 2017, publicou o artigo “Why bacteria are more threatening than ever” (“Por que bactérias estão mais ameaçadoras do que nunca”, tradução livre), fazendo uma menção ao uso indiscriminado de antibióticos e, conseqüentemente, ao aumento da resistência bacteriana.⁷ A BBC, também em 2017, publicou uma matéria chamada “Superbactérias avançam no Brasil e levam autoridades de saúde a correr contra o tempo”, relatando que 43,3% das infecções hospitalares são associadas à *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos.⁸ Essas publicações demonstram a preocupação que as infecções por bactérias multirresistentes têm trazido nos últimos anos.

A infecção por bactérias resistentes gera grande impacto principalmente em pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos. Os sítios de infecção variam na literatura, sendo os mais comuns o trato urinário e a infecção de sítio cirúrgico.^{9,10} Um fator de risco adicional encontrado foi a realização de transplante de múltiplos órgãos, tendo em vista que nesses pacientes o procedimento cirúrgico é complexo, com necessidade de dispositivos invasivos adicionais e maior tempo de internação. Outro fator de risco foi o uso de cateter ureteral, com maior predisposição à infecção do trato urinário. A incidência da infecção por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase é de 3-10% na literatura, podendo a mortalidade em 30 dias chegar a 42%.⁹

O objetivo deste estudo foi descrever a incidência e demografia das infecções relacionadas à assistência à saúde no Hospital do Rim (São Paulo, SP, Brasil) por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) e as principais medidas de controle e prevenção introduzidas nesse período.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, que teve como objetivo apresentar os dados demográficos e densidades de incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde no Hospital do Rim – Fundação Oswaldo Ramos –, associado à Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo, especializado em transplante renal, tendo feito cerca de 900 transplantes nos últimos anos. O hospital possui 151 leitos, sendo 16 em terapia intensiva e nove do tipo hospital-dia.

A coleta de dados deu-se no período de novembro de 2009 a dezembro de 2015. Foram coletados os dados de prontuários dos pacientes e anonimizados para a análise. De acordo com o protocolo hospitalar, rotineiramente são coletadas culturas de vigilância em pacientes assintomáticos na admissão e à alta da unidade de terapia intensiva (UTI), semanalmente, tanto no setor de enfermagem quanto na UTI, e em pacientes que internaram para realização de transplante renal e/ou pancreático. Essas culturas de vigilância não foram levadas em consideração na análise. Foram avaliadas as infecções de corrente sanguínea associadas ao cateter venoso central, infecções do trato urinário 30 dias após o transplante, infecção pulmonar associada à ventilação mecânica, infecções do trato urinário associado ao cateter vesical na UTI e infecção de sítio cirúrgico. Os mecanismos de resistência eram identificados por teste de Hodge e por *polymerase chain reaction* (PCR). Foram avaliados todos os pacientes com cultura positiva para enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos pela produção da enzima KPC, comprovada por PCR ou teste fenotípico, que fecharam critérios de infecção ligada à assistência à saúde segundo critérios do CDC. Analisaram-se as densidades de incidência de infecção por esse microrganismo no período e as principais medidas de controle introduzidas.

Análise estatística

As variáveis numéricas foram resumidas por intermédio da média ou da mediana e dos intervalos interquartis (IIQ), a depender da sua distribuição, e as variáveis categóricas, sob a forma de frequência absoluta e percentagem. Realizaram-se apenas análises descritivas.

A incidência foi calculada pelo número de pacientes infectados no período em questão, bem como pelo número estimado de pacientes transplantados no período de coleta de dados do estudo em seguimento no serviço de transplante do Hospital do Rim.

RESULTADOS

De novembro de 2009 a dezembro de 2015, foram identificados 86 casos de infecções por *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, e três pacientes tiveram mais de um episódio de infecção, sendo dessa forma 86 infecções em 82 pacientes. O que observamos foram dois momentos com maior densidade de incidência de infecções por *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos no quarto trimestre de 2013 e no primeiro trimestre de 2015.

Dessas infecções, 74 ocorreram em pacientes transplantados renais, 12 em transplantados de pâncreas-rim. Cerca de 65% eram homens, sendo a maior causa de doença renal crônica a glomerulonefrite, seguida de doença renal associada a diabetes (Tabela 1). A mediana de idade desses pacientes foi de 50 anos (IIQ 14-73 anos), e o sítio mais frequente foi infecção de corrente sanguínea, seguida de infecção do trato urinário, infecção de sítio cirúrgico e infecção do trato respiratório inferior. Todos estavam em uso de corticoide, sendo o tacrolimo a segunda droga mais utilizada (86%). A mortalidade geral em 30 dias foi de 36%, a infecção do trato respiratório apresentou a maior taxa de mortalidade, com 60%, e a infecção do trato urinário, a menor mortalidade, 15,38% (Figura 1). Na Tabela 1, encontram-se os principais dados demográficos dos 82 pacientes avaliados.

Tabela 1. Dados demográficos, clínicos e relacionados ao transplante.

Demográficos	
Idade (mediana) – anos (intervalo interquartil)	50 (14-73)
Gênero feminino – número (%)	27 (32,92%)
Gênero masculino – número (%)	55 (67,08%)
Etnia – número (%)	
Caucasiano	44 (53,66%)
Negro	20 (24,39%)
Pardo	17 (20,73%)
Outra	1 (1,22%)
Clínicos	
Etiologia da doença renal – número (%)	
Glomerulonefrite	50 (60,97%)
Diabetes <i>mellitus</i>	24 (29,27%)
Nefropatia hipertensiva	4 (4,88%)
Outras	4 (4,88%)
Transplante	
Tipo de doador – número (%)	
Doador vivo	33 (40,24%)
Doador falecido	49 (59,76%)
Mismatches HLA – número	
Mismatches HLA 0	66
Mismatches HLA 1	94
Mismatches HLA 2	59
Realizaram diálise antes do transplante – número	81
Tempo em diálise em anos – média, mediana, desvio padrão	4, 3, 3,96
Tempo de isquemia fria – número (%)	
< 10 horas	13 (15,85%)
11-15 horas	8 (9,76%)
16-25 horas	40 (48,78%)
> 26 horas	15 (18,29%)
Não determinado	6 (7,32%)
Terapia de imunossupressão – número (%)	
Tacrolimo	71 (86,58%)
Everolimo	2 (2,43%)
Azatioprina	28 (34,14%)
Corticoide	82 (100%)

HLA: *human leucocyte antigen*.

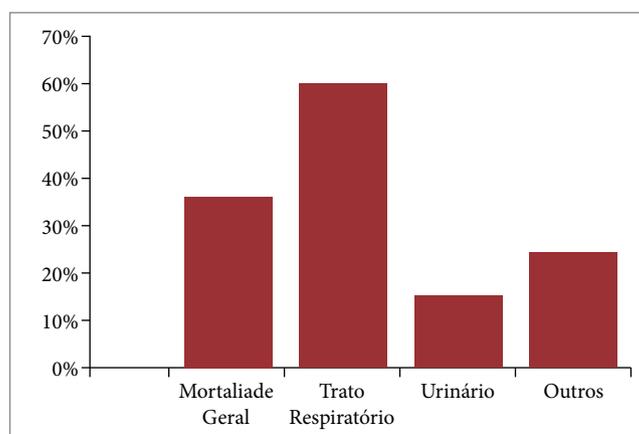


Figura 1. Mortalidade geral e de acordo com o sítio de infecção.

DISCUSSÃO

Infecções por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase tem um importante impacto clínico e epidemiológico nas infecções relacionadas à assistência à saúde. A maioria dessas infecções está associada a pacientes internados por períodos prolongados, com necessidade do uso de dispositivos e antibióticos.¹¹ Para avaliar a disseminação de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos no mundo, optamos por pesquisar os artigos de revisão, descritos a seguir.

Segundo a publicação “Global spread of carbapenemase: producing Enterobacteriaceae”, de 2011, do CDC, foram identificados casos de infecção por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos pela produção de KPC nos seguintes países: Estados Unidos, Porto Rico, Brasil, Argentina, Colômbia, Israel, China, Grécia, Itália, Hungria, Suíça, Polônia, Alemanha, Finlândia, Suécia, Noruega, Dinamarca, Holanda, Bélgica, Reino Unido, Irlanda, França, Espanha e Portugal.¹²

Uma publicação do *Lancet Infectious Diseases* de 2013 intitulada “Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases” descreve a disseminação da *K. pneumoniae* no mundo, citando Canadá, Argentina, Brasil, Escócia, Irlanda, Espanha, França, Itália, Polônia, Grécia, Israel, Índia, China, Austrália e Nova Zelândia.¹³

Artigos mais recentes mostraram infecções detectadas também na Austrália, Malásia, Venezuela, Líbano, Nepal, Rússia e províncias no sul da África.¹⁴⁻¹⁹ Foram identificados na publicação global “Dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods”, de 2016, da revista *Frontiers in Microbiology*, infecções por KPC em 44 países.²⁰ Outro artigo, publicado em 2016 no *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, identificou infecções por KPC em países localizados no Mediterrâneo.²¹ Sendo assim, ao integrar esses artigos aos de revisão analisados, conseguimos mapear pelo menos 59 países que descreveram em suas regiões infecções por essa bactéria resistente.¹²⁻²²

Infecções por bactérias resistentes aos carbapenêmicos vêm se disseminando pelos países e continentes há pelo menos 25 anos, desde seu primeiro registro, nos Estados Unidos, em 1996.¹³ Na revisão de literatura realizada identificamos publicações de infecções causadas por bactérias com esse mecanismo de resistência em diferentes países, detectadas em todos os continentes.¹²⁻²² Em 2013, foi publicado um artigo de revisão em que foram descritos menos de 10 casos na Austrália e Nova Zelândia de infecção por bactérias produtoras de KPC, que foram associados ao turismo e à imigração de paciente de outros países, mesmo os países possuindo um forte sistema de controle de prevenção de infecção por bactérias multirresistentes.¹³

Com o objetivo de avaliar os dados epidemiológicos das infecções por *K. pneumoniae* produtora de KPC nos sites relacionados aos órgãos de administração de saúde nos estados do Brasil, foram pesquisadas as seguintes páginas: portal do Ministério da Saúde, portal da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Eles, até o momento, não apresentavam dados liberados ao público sobre infecções por KPC, exceto a Covisa, que disponibiliza dados semestrais sobre infecções de corrente sanguínea nas UTI, nos quais são avaliados *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, mas sem distinção do mecanismo de resistência.

Pesquisaram-se, portanto, informações sobre infecções e colonizações por enterobactérias produtoras da enzima KPC com base nos artigos publicados. Foram excluídos artigos com estudos moleculares, que não descreviam as infecções e que não poderiam identificar a origem das cepas avaliadas. Os artigos foram obtidos por meio das palavras-chave “KPC” e “Brasil” nos sites de busca de artigos como PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Com isso,

conseguimos levantar o total de 62 artigos, entre eles 24 pertinentes ao estudo, e estes englobaram 17 dos 26 estados brasileiros que já apresentaram dados de infecção/colonização por bactérias produtoras da enzima KPC.^{12,23-44}

Para avaliar os hospitais que apresentaram casos de infecção/colonização por bactérias produtoras da enzima KPC no estado de São Paulo, foi realizado um levantamento feito no portal de buscas de artigos científicos PubMed e SciELO com as seguintes palavras-chave: “KPC”, “resistant”, “enterobacteriaceae” e “São Paulo”, gerando o resultado de 68 artigos. Destes, 57 foram excluídos por não se encaixarem no quesito desta pesquisa, resultando em 11 artigos. Os critérios de exclusão foram: artigos que não identificaram o hospital de origem da infecção; artigos publicados por hospitais de São Paulo, mas referentes a pacientes de outros estados; estudos moleculares que avaliam mecanismo de resistência, mas não descrevem a origem das cepas; e os artigos que não identificaram a carbapenemase KPC ou não identificaram enterobactérias. Assim, totalizaram-se 12 artigos pertinentes a este estudo, nos quais identificamos dois hospitais em cidades do estado de São Paulo e oito da capital paulista.

No estado de São Paulo, o Hospital Municipal Dr. José de Carvalho Florence, da cidade de São José dos Campos,⁴⁵ e o Hospital das Clínicas da cidade de Ribeirão Preto^{9,23,46-54} descrevem infecções por enterobactérias produtoras da carbapenemase KPC. Na cidade de São Paulo os seguintes hospitais foram identificados: o Hospital do Coração e o Hospital São Paulo,⁴⁷ o Hospital das Clínicas,^{9,45} o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,^{45,48} o Hospital Dante Pazzanese de Cardiologia,⁴⁹⁻⁵¹ o Hospital Heliópolis,⁵² o Hospital Brigadeiro⁵³ e o Hospital M’boi Mirim.⁵⁴

No Brasil, assim como em muitos outros países, não existe um programa de vigilância de todas as infecções causadas por bactérias multirresistentes. Essa escassez de dados também é reflexo da falta de laboratórios especializados em identificar os mecanismos de resistência dessas bactérias. Sendo assim, o número de casos descritos aqui provavelmente não revela a atual situação epidemiológica. Com base nesse levantamento, podemos observar que o país ainda não possui uma estrutura bem sedimentada de vigilância dessas infecções.

O estado de São Paulo é um dos principais polos de produção acadêmica do país, além de ter sua força econômica e ser a cidade mais populosa do Brasil. Desse modo, facilita o entendimento de que contém grandes hospitais e um acervo maior de dados epidemiológicos e amostras disponíveis, como demonstrado neste estudo. Após diversos levantamentos de dados em buscadores como PubMed e SciELO, foi possível perceber que a maior parte das publicações do Estado está relacionada à cidade de São Paulo.

O hospital que mais realiza transplantes renais no mundo é o Hospital do Rim. São realizados aproximadamente 900 transplantes renais e 20 transplantes de pâncreas por ano lá, e o hospital mantém o acompanhamento ambulatorial de aproximadamente sete mil transplantados renais.⁵⁵ Nele foram levantados os dados que avaliaram as infecções associadas à assistência à saúde em pacientes transplantados renais. Observamos taxa de mortalidade alta, principalmente em relação às infecções associadas à ventilação mecânica, e não é possível descartar que o *status* de gravidade desses pacientes tenha contribuído para esse resultado, pois não foi levantado o escore de gravidade. Em 2013, tivemos um aumento importante do número de casos mundialmente, e com a implantação de um pacote de medidas locais foi observada diminuição das densidades de incidência.

Nesse primeiro momento, foram intensificadas as medidas de prevenção de infecções relacionadas às bactérias multirresistentes, com a coleta de cultura de vigilância de todo o hospital semanalmente, treinamento da equipe multidisciplinar, *feedback* de novos casos para as equipes, em reuniões diárias, e revisão de todos os processos de limpeza e desinfecção. No segundo momento foram reforçadas novamente as medidas de prevenção por meio do treinamento para equipe multiprofissional, e as medidas relacionadas à infecção de corrente sanguínea também foram reforçadas, pois apresentavam as maiores densidades de infecção, e foram mantidas as coletas de cultura de vigilância da UTI.

Os sítios de infecção mais comumente encontrados no nosso estudo foram infecção em corrente sanguínea, trato urinário e sítio cirúrgico, enquanto na literatura internacional o trato urinário é o sítio de maior incidência. A mortalidade, de 36%, encontrada foi semelhante ao que outros estudos reportam, podendo chegar a até 42%.

Por se tratar de um estudo descritivo epidemiológico, não conseguimos inferir os reais motivos do aumento da taxa de infecções naquele período. Não foram coletados dados em um segundo momento nem os esquemas de tratamento antibióticos realizados pelos pacientes após as medidas de vigilância implementadas.

CONCLUSÃO

Medidas de controle devem ser fortemente seguidas e monitoradas para diminuir os riscos de disseminação dessas infecções. Aumentamos a frequência de coleta de vigilância no período de internação dos pacientes, sobretudo no setor de terapia intensiva, e reforçamos treinamento com a equipe multidisciplinar sobre medidas de higiene hospitalar. Neste estudo brasileiro, verificou-se a concordância quanto ao sítio de infecção acometido, bem como à mortalidade geral.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Foresto RD, Requião-Moura LR, Tedesco-Silva Junior H e Medina-Pestana J; **Concepção e desenho:** Campos Júnior SA e Foresto RD; **Coleta, análise e interpretação dos dados:** Foresto RD, Viana LA e Tedesco-Silva Junior H; **Redação do artigo:** Campos Júnior SA, Foresto RD e Viana LA; **Revisão crítica:** Requião-Moura LR, Tedesco-Silva Junior H e Medina-Pestana J; **Aprovação final:** Campos Júnior SA.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados ou analisados no presente estudo.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a toda a equipe do Núcleo de Ensino e Pesquisa do Hospital do Rim por possibilitar e incentivar a pesquisa científica.

REFERÊNCIAS

1. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CRE Technical Information. Estados Unidos. CDC; 2019.
3. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Committee HICPA. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007;35(10 Supl. 2):S165-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.10.006>
4. São Paulo. Análise dos dados do sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do estado de São Paulo 2016. São Paulo; 2016.
5. Loiola R. A era pós-antibiótico. *Veja.* 2016.
6. When the drugs don't work: how to combat the dangerous rise of antibiotic resistance. *The Economist.* 2016.
7. Park A, Tweeten L. Why bacteria are more threatening than ever. *Time.* 2017.
8. Guimaraes K. Superbactérias avançam no Brasil e levam autoridades de saúde a correr contra o tempo. *BBC Brasil.* 2017.
9. Freire MP, Abdala E, Moura ML, de Paula FJ, Spadão F, Caiaffa-Filho HH, et al. Risk factors and outcome of infections with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in kidney transplant recipients. *Infection.* 2015;43(3):315-23. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0743-4>
10. Cicora F, Mos F, Paz M, Allende NG, Roberti J. Infections with blaKPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in renal transplant patients: a retrospective study. *Transplant Proc.* 2013;45(9):3389-93. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.07.064>
11. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1413-8. <https://doi.org/10.1128/aac.01103-07>
12. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase: producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-8. <https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>
13. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785-96. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70190-7)
14. Partridge SR, Ginn AN, Wiklendt AM, Ellem J, Wong JS, Ingram P, et al. Emergence of blaKPC carbapenemase genes in Australia. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(2):130-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.10.006>

15. Low YM, Yap PS, Abdul Jabar K, Ponnampalavanar S, Karunakaran R, Velayuthan R, et al. The emergence of carbapenem resistant. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:5. <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0164-x>
16. Daoud Z, Farah J, Sokhn ES, El Kfoury K, Dahdouh E, Masri K, et al. Multidrug-resistant enterobacteriaceae in lebanese hospital wastewater: implication in the one health concept. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):166-74. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0090>
17. Parajuli NP, Acharya SP, Mishra SK, Parajuli K, Rijal BP, Pokhrel BM. High burden of antimicrobial resistance among gram negative bacteria causing healthcare associated infections in a critical care unit of Nepal. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:67. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0222-z>
18. Ageevets VA, Partina IV, Lisitsyna ES, Ilina EN, Lobzin YV, Shlyapnikov SA, et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(2):152-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004>
19. Singh-Moodley A, Perovic O. Antimicrobial susceptibility testing in predicting the presence of carbapenemase genes in Enterobacteriaceae in South Africa. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):536. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1858-7>
20. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol*. 2016;7:895. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>
21. Girmenia C, Serrao A, Canichella M. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in Mediterranean countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016032. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2016.032>
22. Falco Restrepo AD, Velásquez Nieves MA, Takiff H. Molecular characterization of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients in a Public Hospital in Caracas, Venezuela. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2017;35(7):411-6. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.010>
23. Andrade LN, Vitali L, Gaspar GG, Bellissimo-Rodrigues F, Martinez R, Darini AL. Expansion and evolution of a virulent, extensively drug-resistant (polymyxin B-resistant), QnrS1-, CTX-M-2-, and KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 international high-risk clone. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2530-5. <https://doi.org/10.1128/jcm.00088-14>
24. Biberg CA, Rodrigues AC, do Carmo SF, Chaves CE, Gales AC, Chang MR. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in the Midwest region of Brazil. *Braz J Microbiol*. 2015;46(2):501-4. <https://doi.org/10.1590/2FS1517-838246246220140174>
25. Margate E, Magalhães V, Fehlberg LC, Gales AC, Lopes AC. KPC-producing *Serratia marcescens* in a home-care patient from Recife, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(4):359-60. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652015000400016>
26. Silva KE, Cayô R, Carvalhaes CG, Patussi Correia Sacchi F, Rodrigues-Costa F, Ramos da Silva AC, et al. Coproduction of KPC-2 and IMP-10 in Carbapenem-Resistant *Serratia marcescens* Isolates from an Outbreak in a Brazilian Teaching Hospital. *J Clin Microbiol*. 2015;53(7):2324-8. <https://doi.org/10.1128/jcm.00727-15>
27. Quiles MG, Rocchetti TT, Fehlberg LC, Kusano EJ, Chebabo A, Pereira RM, et al. Unusual association of NDM-1 with KPC-2 and armA among Brazilian Enterobacteriaceae isolates. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(2):174-7. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20144154>
28. Fehlberg LC, Carvalho AM, Campana EH, Gontijo-Filho PP, Gales AC. Emergence of *Klebsiella pneumoniae*-producing KPC-2 carbapenemase in Paraíba, Northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(6):577-80. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.07.001>
29. Nicoletti AG, Fehlberg LC, Picão RC, Machado AeO, Gales AC. Clonal complex 258, the most frequently found multilocus sequence type complex in KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in Brazilian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4563-4. <https://doi.org/10.1128/2FAAC.00219-12>
30. Chang MR, Biberg CA, Lopes FA, Tetila AF, Pignatari AC. The first report of infection with *Klebsiella pneumoniae* carrying the bla(kpc) gene in State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(1):114-5. <https://doi.org/10.1590/0037-868215502013>
31. Seki LM, Pereira PS, de Souza MaP, Conceição MeS, Marques EA, Porto CO, et al. Molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Brazil: the predominance of sequence type 437. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(2):274-7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.01.006>
32. Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MC, Guerra LR, Asensi MD. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):265-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn484>
33. Cavalcanti FL, Mirones CR, Paucar ER, Montes L, Leal-Balbino TC, Morais MM, et al. Mutational and acquired carbapenem resistance mechanisms in multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Recife, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(8):1003-9. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150233>
34. Pereira GH, Garcia DO, Mostardeiro M, Fanti KS, Levin AS. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: two-year epidemiologic follow-up in a tertiary hospital. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(1):113-5. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000100019>

35. Rossi Gonçalves I, Ferreira ML, Araujo BF, Campos PA, Royer S, Batistão DW, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2016;94(4):322-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.019>
36. Rodrigues Perez LR, Dias CG. Emergence of Infections due to a Polymyxin B-Resistant KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Critically Ill Patients: What Is the Role of a Previous Colonization? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(2):240-1. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.294>
37. Rieger A, Mohr G, Vargas da Silva L, Fernando de Oliveira C, Pereira da Rocha M. Update on monitoring the spread of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella* spp. in South Brazil. *J Hosp Infect.* 2016;92(1):107-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.10.013>
38. Martins WM, Almeida AC, Nicoletti AG, Cayô R, Gales AC, Alves LC, et al. Coproduction of KPC-2 and QnrB19 in *Klebsiella pneumoniae* ST340 isolate in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;83(4):375-6. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.003>
39. Arend LN, Toledo P, Pilonetto M, Tuon FF. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in different facilities in Southern Brazil. *Am J Infect Control.* 2015;43(2):137-40. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.11.003>
40. Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, Silva ALTD, Cassol R, Falci DR. Characteristics of patients colonized by KPC-producing enterobacteriaceae in a tertiary hospital from Porto Alegre, Brazil. *Porto Alegre, Brazil. Clin Biomed Res.* 2015;35(1):20-6. <https://doi.org/10.4322/2357-9730.51134>
41. Pereira PS, de Araujo CF, Seki LM, Zahner V, Carvalho-Assef AP, Asensi MD. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):312-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dks396>
42. Almeida AC, de Sá Cavalcanti FL, Vilela MA, Gales AC, de Moraes MA, Camargo de Moraes MM. *Escherichia coli* ST502 and *Klebsiella pneumoniae* ST11 sharing an IncW plasmid harbouring the bla(KPC-2) gene in an Intensive Care Unit patient. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(4):374-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.05.022>
43. Zavascki AP, Zoccoli CM, Machado AB, de Oliveira KR, Superti SV, Pilger DA, et al. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: a widespread threat in waiting? *Int J Infect Dis.* 2010;14(6):e539-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.07.004>
44. Soares VM. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing (KPC) in a tertiary hospital. *J Bras Patol Med Lab.* 2012;48(4):251-3. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000400003>
45. de Oliveira MS, de Assis DB, Freire MP, Boas do Prado GV, Machado AS, Abdala E, et al. Treatment of KPC-producing Enterobacteriaceae: suboptimal efficacy of polymyxins. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(2):179.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.07.010>
46. Gaspar GG, Bellissimo-Rodrigues F, Andrade LN, Darini AL, Martinez R. Induction and nosocomial dissemination of carbapenem and polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(4):483-7. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0041-2015>
47. da Silva JO, Yu MC, Doi A, de Araujo MR, Neto PA, Furtado GH. Successful treatment of lower urinary tract infections with oral fosfomicin: a report of three cases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(3):358-60. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0289-2014>
48. Freire MP, Pierrotti LC, Filho HH, Ibrahim KY, Magri AS, Bonazzi PR, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(2):277-86. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2233-5>
49. Abboud CS, de Souza EE, Zandonadi EC, Borges LS, Miglioli L, Monaco FC, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on a cardiac surgery intensive care unit: successful measures for infection control. *J Hosp Infect.* 2016;94(1):60-4. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.010>
50. Abboud CS, Monteiro J, Stryjewski ME, Zandonadi EC, Barbosa V, Dantas D, et al. Post-surgical mediastinitis due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Clinical, epidemiological and survival characteristics. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(5):386-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.015>
51. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, et al. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x> 2012;14(2):198-205.
52. Beirão EM, Furtado JJ, Girardello R, Ferreira Filho H, Gales AC. Clinical and microbiological characterization of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(1):69-73. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000100013>
53. Pereira GH, Garcia DO, Mostardeiro M, Ogassavara CT, Levin AS. Spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Sao Paulo, Brazil. *J Hosp Infect.* 2011;79(2):182-3. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.05.023>
54. Almeida LP, Carvalho FP, Marques AG, Pereira AoS, Bortoleto RP, Martino MD. Ertapenem disk performance to predict *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase produced by Gram-negative bacilli isolated in a São Paulo city public hospital. Einstein (Sao Paulo). 2012;10(4):439-41. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082012000400008>
55. Pestana JM. A pioneering healthcare model applying large-scale production concepts: Principles and performance after more than 11,000 transplants at Hospital do Rim. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(7):664-71. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.07.664>