

## **PERFIL DE RESISTÊNCIA DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLADAS DE PACIENTES DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL NO SUDOESTE DO PARANÁ<sup>1</sup>**

*RESISTANCE PROFILE OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLATED FROM PATIENTS AT INTENSIVE CARE UNIT IN A HOSPITAL OF SOUTHWESTERN REGION OF PARANÁ STATE*

**Ana Carolina Pereira da Silva<sup>2</sup> e Patrícia Amaral Gurgel Velasquez<sup>3</sup>**

### **RESUMO**

*Klebsiella pneumoniae* apresenta-se como um importante patógeno causador de infecção hospitalar e, em caso de micro-organismos multirresistentes, representa um sério problema de saúde pública e um grande desafio terapêutico. Seus principais mecanismos de resistência envolvem a produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). O presente estudo objetivou realizar um levantamento de dados para analisar o perfil de resistência de isolados clínicos de *K. pneumoniae* em um hospital no Sudoeste do Paraná. Foram levantados todos os casos de infecção por *K. pneumoniae* nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) Adulto e Neonatal ocorridos de 2012 a 2014, observando-se a resistência aos antimicrobianos ESBL e KPC. Na UTI Adulto, 7,3% do total das infecções foram causadas por *K. pneumoniae* e na UTI Neonatal esse número correspondeu a 11,9%. Em relação à resistência, 47,1% dos isolados estudados expressaram ESBL e 23,5%, KPC. Em 2014, o número de infecções e a presença de resistência a antimicrobianos foi superior aos anos anteriores. A UTI Adulto apresentou maior prevalência de mecanismos de resistência em comparação com a UTI Neonatal. Isolados clínicos produtores de ESBL foram isolados, principalmente, de amostras do trato respiratório e urinário. Os isolados clínicos produtores de KPC foram isolados, em sua maioria, de hemoculturas. A frequência e o perfil de resistência de *K. pneumoniae* encontradas no hospital estudado foram semelhantes a outros observados na literatura atual. A identificação desses casos e o uso adequado de antimicrobianos tornam-se instrumentos fundamentais para combater surtos e controlar a disseminação.

**Palavras-chave:** ESBL, infecção hospitalar, KPC, resistência bacteriana.

### **ABSTRACT**

*Klebsiella pneumoniae* shows up as an important pathogen causing nosocomial infection and, in case of multiresistant microorganisms, represent a serious public health problem and a great therapeutic challenge. The main mechanisms of resistance involve the production of extended spectrum beta-lactamases (ESBL) and *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). This study aimed at carrying out a data collection by analyzing the resistance profiles of isolates of *K. pneumoniae* in a hospital in the Southwest of Paraná State. There were raised all cases of infection with *K. pneumoniae* in Adult and Neonatal ICUs from 2012 to 2014, noting antimicrobial resistance (ESBL and KPC). In the adult ICU, 7.3% of all infections were caused by *K. pneumoniae*, while in the neonatal ICU this index corresponded to 11.9%. Regarding resistance, 47.1% of the isolates studied expressed ESBL and 23.5% KPC. In 2014, the number of infections and the presence of resistance was higher than in previous years. The Adult ICU had a higher prevalence of resistant mechanisms compared to Neonatal. Isolated

<sup>1</sup> Trabalho de Conclusão de Curso - TCC.

<sup>2</sup> Acadêmica do curso de Farmácia - Universidade Paranaense. E-mail: ana\_carooll@hotmail.com

<sup>3</sup> Orientadora. Docente do curso de Farmácia - Universidade Paranaense. E-mail: patigurgel@prof.unipar.br

*clinical isolates of ESBL were insulated mainly from respiratory and urinary tract samples. Clinical isolates of KPC were detached mostly from blood cultures. The frequency and K. pneumoniae resistance profile found in the hospital studied were similar to those observed in the literature. The identification of these cases and the appropriate use of antimicrobial becomes the main instrument to combat outbreaks and control the spread of it.*

**Keywords:** *bacterial resistance, ESBL, hospital infection, KPC.*

## INTRODUÇÃO

*Klebsiella pneumoniae* é um importante patógeno de infecção hospitalar, tornando-se um problema de saúde pública por apresentar resistência a diversos antimicrobianos. Nos seres humanos faz parte da microbiota natural da orofaringe e do intestino. Em pacientes imunologicamente comprometidos e hospitalizados, essa bactéria encontra um ambiente favorável para seu desenvolvimento, podendo causar infecções em qualquer sítio anatômico. A frequência de surtos de infecções hospitalares causados por *K. pneumoniae* é cada vez maior devido a sua elevada resistência aos antimicrobianos existentes, o que ressalta a importância de seu controle e monitoramento dentro do ambiente hospitalar (SCARPATE; COSSATIS, 2009; FALAGAS et al., 2014).

O contágio com a bactéria acontece por contato direto ou por fonte comum, em qualquer área física do ambiente hospitalar. Os pacientes com essa infecção apresentam como síndromes clínicas mais comuns: pneumonia, infecções do trato urinário e de feridas, bacteremia, rinite crônica atrofica, artrites, enterites, meningites em crianças e sepse, que diversas vezes são tratadas sem o conhecimento do agente causador, favorecendo o surgimento de bactérias resistentes (SCARPATE; COSSATIS, 2009).

Nos últimos anos, tem-se observado o aparecimento de micro-organismos que expressam resistência a um número significativo de antimicrobianos. Diversos fatores estão envolvidos na gênese dessa multirresistência, destacando-se o uso abusivo de antimicrobianos e a capacidade da bactéria de realizar a transferência de seu material genético extracromossomal com a informação de resistência a antimicrobianos, denominado plasmídeo de resistência. Um dos mecanismos de resistência mais importantes é a produção da enzima beta-lactamase, capaz de realizar a quebra da estrutura do antimicrobiano com a hidrólise do anel beta-lactâmico, deixando-o inativo (FONTANA et al., 2010).

Os beta-lactâmicos estão entre as classes de antimicrobianos mais prescritas, uma vez que possuem elevada eficácia terapêutica, baixo custo, baixa toxicidade e segurança clínica. São quatro os principais subgrupos disponíveis para uso clínico: penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e os carbapenêmicos (ESSACK, 2001; CHANT et al., 2013).

Atualmente, diversas cepas de *K. pneumoniae* distribuídas pelo Brasil carregam beta-lactamases, como a Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL), que confere resistência a penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, exceto carbapenens; no entanto é inativada por inibidores de beta-lactamase, como clavulanato, sulbactam e tazobactam (ALVES; BEHAR, 2013).

Dentre os mecanismos de resistências expressados pela *K. pneumoniae*, a produção de ESBL apresenta maior prevalência. De acordo com Sader, Jones e Biedenbach (2002), 47,3% das amostras coletadas na América Latina produzem ESBL. Já no Brasil, a prevalência de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL em pacientes hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) varia entre 40% e 50,0% (ROSSI, 2011). Estudo recente realizado na cidade de Santos, São Paulo, observou-se que 55% dos isolados de *K. pneumoniae* produziam ESBL (ANDRADE et al., 2017).

Devido ao aumento de cepas produtoras de ESBL, os carbapenêmicos são cada vez mais utilizados como escolha terapêutica para o tratamento de infecções graves, sendo considerados a última linha de defesa contra infecções por linhagens resistentes (RESENDE, 2015).

Com o elevado uso dos carbapenêmicos, surgiu a enzima *K. pneumoniae* Carbapenemase (KPC). Essas enzimas estão entre as beta-lactamases mais versáteis, pois apresentam uma ampla atividade hidrolítica, conferindo resistência a quase todos os beta-lactâmicos e aos inibidores de beta-lactamases. Hidrolizam cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e os carbapenêmicos. Os inibidores de beta-lactamases - como tazobactam, sulbactam e ácido clavulânico - não apresentam efeito inibitório sobre as carbapenemases, restando escassas opções terapêuticas contra esses micro-organismos resistentes (BERTONCHELI; HÖRNER, 2008; TOLENTINO, 2015). Diversas estratégias mediadas pela bactéria estão envolvidas nesse processo, incluindo a diminuição na captação da droga gerada por alterações na permeabilidade da membrana ou a presença de bombas de efluxo, sistemas ativos de expulsão de antimicrobianos (JASKULSKI, 2013).

As carbapenemases estão cada vez mais frequentes em hospitais e instituições de saúde, fato que tem despertado grande preocupação, pois além da elevada resistência aos antimicrobianos já existentes, a KPC possui uma localização plasmidial favorável à transferência do gene a outras bactérias, resultando em um grande potencial de disseminação. Além disso, as bactérias produtoras desse mecanismo de resistência frequentemente são resistentes a outras classes de antimicrobianos, como aminoglicosídeos e quinolonas. Sendo assim, o tratamento é restrito ao uso de polimixinas, tigeciclina e aminoglicosídeos associados ao imipenem. Essa realidade é preocupante, pois a limitação das opções terapêuticas resulta em altas taxas de mortalidade (QUEENAN; BUSH, 2007; PATEL; BONOMO, 2011).

O primeiro caso de *K. pneumoniae* produtora de KPC foi identificado na Carolina do Norte, Estados Unidos, em 1996. Desde a descrição inicial de KPC, várias publicações têm demonstrado a sua disseminação em todo o mundo, sendo que, atualmente, Canadá, China, França, Israel, Brasil e Grécia enfrentam surtos de infecções hospitalares por KPC (CHEN, 2012; YIGIT et al. 2001).

Segundo Monteiro et al. (2009), o primeiro relato de KPC no Brasil ocorreu em 2006 na cidade de Recife. No entanto, os pesquisadores Pavez, Mamizuka e Lincopan (2009), ao realizarem um estudo retrospectivo regional de vigilância de isolados resistentes aos carbapenêmicos, entre os anos 2003 a 2008, evidenciaram sua ocorrência antes de 2006, sendo proveniente de um paciente internado

em um centro médico de São Paulo, no ano de 2005. Posteriormente, entre 2009 e 2010, vários estados brasileiros já possuíam relatos de *K. pneumoniae* produtoras de KPC.

No Paraná, o primeiro isolado se deu em outubro de 2009, sendo que até 2014 foram identificados casos de KPC em mais de 20 hospitais no estado, distribuídos nas cidades de Curitiba, Londrina, Cascavel, Paranavaí e Francisco Beltrão (MONTEIRO et al., 2009; AREND, 2014).

Dados mais recentes revelam que esse mecanismo de resistência está cada vez mais presente nos ambientes hospitalares brasileiros, pois o Brasil relata frequência de 17,3% de isolados de *K. pneumoniae* com esse perfil de resistência. Mas, apesar da elevada prevalência e risco para a saúde, ainda são poucas as instituições que utilizam técnicas para detecção de KPC em sua rotina (JONES et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2015).

A mortalidade relacionada a infecções por KPC decorre principalmente de infecções na corrente sanguínea e da terapia antimicrobiana inadequada. Nos pacientes internados na UTI com casos de pneumonia hospitalar, a taxa de mortalidade varia de 20% a 50%, podendo aumentar em pacientes submetidos à ventilação mecânica (NADKARNI et al., 2009; PATERSON, 2006). Nos casos de sepse, a taxa de mortalidade é ainda maior podendo atingir 70% dos pacientes; esse valor pode ser evidenciado no estudo realizado por Almeida (2013), no qual a taxa de mortalidade atribuída às infecções por KPC foi de 66,66% em pacientes com sepse, confirmadas por hemocultura positiva, em um hospital universitário brasileiro, de nível terciário.

A velocidade com que as bactérias desenvolvem mecanismos de resistência aos antimicrobianos é maior do que a velocidade com que novos fármacos são estudados e elaborados. Esse fato desperta interesse em todas as áreas da saúde devido à preocupação de que, em breve, não haverá mais antimicrobianos disponíveis para o tratamento de determinadas infecções. Por isso, é importante que os profissionais de saúde executem corretamente as medidas de controle e prevenção de infecção hospitalar, como também o uso e a prescrição conscientes de antimicrobianos (FIGUEIRAL; FARIA, 2015).

Diante desse contexto, é de suma importância o conhecimento e a identificação de cepas de *K. pneumoniae* resistentes, a fim de aplicar a terapia correta, limitar sua disseminação e empregar técnicas preventivas, o que contribuirá para a redução dos índices de morbi-mortalidade. Sendo assim, este trabalho tem por objetivo verificar a frequência e o perfil de resistência, bem como a presença de beta-lactamases de espectro estendido e carbapenemases em isolados de *K. pneumoniae*, de pacientes de um Hospital do Sudoeste do Paraná.

## MATERIAL E MÉTODOS

Após parecer positivo do Hospital Regional do Sudoeste e a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paranaense (CAAE 33192114.8.0000.0109), uma análise retrospectiva

foi realizada no hospital em estudo, localizado na cidade de Francisco Beltrão, Paraná. O período analisado foi de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. Foram inclusos todos os casos de infecções hospitalares causadas por *K. pneumoniae* registrados nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto e Neonatal.

O levantamento de dados foi realizado por meio do acesso ao banco de dados do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar (Nucih) da instituição. Foram identificados 34 prontuários de pacientes com diagnóstico de infecção causada por este micro-organismo durante o período estudado. Para tal estudo, os parâmetros observados foram: idade e sexo do paciente, data da infecção, sítio da infecção e o perfil de suscetibilidade frente aos antimicrobianos testados para cada paciente, por meio da técnica de Disco Difusão em Ágar.

Os antibiogramas dos isolados clínicos foram analisados observando-se o perfil de suscetibilidade às cefalosporinas de terceira e quarta geração e também aos carbapenêmicos, a fim de detectar *K. pneumoniae* produtora de ESBL e KPC. Para a interpretação dos testes de suscetibilidade foram utilizados os critérios preconizados na Nota Técnica 01/2013 da Anvisa e no Manual do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2008).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período estudado, registraram-se na UTI Adulto 289 casos de infecções hospitalares, sendo que, desse total, 21 infecções foram causadas por *K. pneumoniae*, o que equivale a 7,3% dos casos de infecções hospitalares dessa unidade. Já na UTI Neonatal, constataram-se 109 infecções, e em 13 dessas esse micro-organismo foi isolado, correspondendo a 11,9% dos casos. Esses dados estão de acordo com o estudo realizado por Gaspar, Busato e Severo (2012), na cidade de Ponta Grossa (PR), que apontou que 8,9% do total de infecções hospitalares na UTI Adulto e 10,1% na UTI Neonatal tinham como agente etiológico a *K. pneumoniae*.

Em relação à resistência frente aos antimicrobianos, observou-se que 70,6% do total de isolados eram portadores de mecanismos de resistência, sendo que 47,1% expressavam ESBL e 23,5%, KPC. Em um estudo desenvolvido em um hospital de Porto Alegre (RS), a frequência de enzimas de resistência foi superior a 70%, sendo a grande maioria portadora de ESBL (MEYER; PICOLI, 2001). Além desse estudo, uma revisão sistemática mostrou que cepas de *K. pneumoniae* ESBL positivas apresentam elevado crescimento em todo o mundo e poucos laboratórios utilizam técnicas para detecção em sua rotina. No Brasil, em torno de 30% a 60% dos isolados de *K. pneumoniae* provenientes de UTIs são positivos para ESBL (PATERSON; BOBOMO, 2005).

No presente estudo, no ano de 2012 essa bactéria foi isolada em sete pacientes com infecção hospitalar internados nas UTIs, sendo que em 42,8% das amostras observou-se a produção de ESBL e em 14,2% a presença de KPC; em 2013, foram identificados nove casos, desse total, 55,5% eram

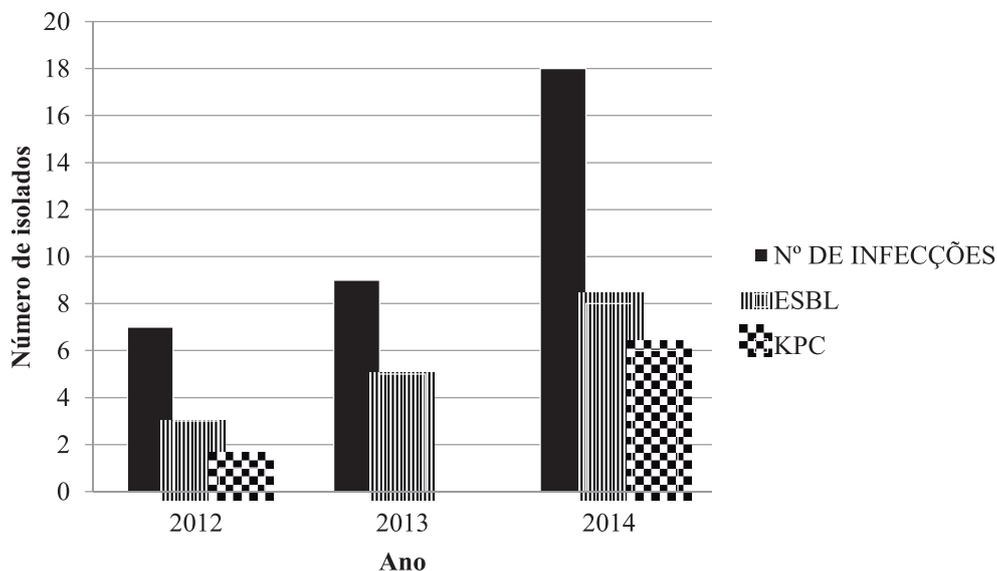
produtores de ESBL; já no ano de 2014, observou-se um aumento tanto no número de isolados de *K. pneumoniae*, quanto na resistência frente aos antimicrobianos, principalmente na produção de carbapenemases, pois o hospital registou 18 casos e apenas 22,2% não apresentaram os mecanismos de resistência estudados (Figura 1).

O crescente aumento de mecanismos de resistência e o elevado percentual de *K. pneumoniae* ESBL resultaram na dependência do uso de antimicrobianos carbapenêmicos, considerados a última opção terapêutica disponível para o tratamento de infecções graves, fato que contribuiu para o aumento da prevalência de KPC (LIVERMORE, 2012).

Infecções causadas por KPC têm sido associadas ao aumento do custo e do tempo de permanência do paciente no hospital, e, frequentemente, leva a uma falha do tratamento, resultando em complicações do quadro clínico e morte. Esse assunto tem despertado grande preocupação nos hospitais e instituições de saúde, pois as KPCs estão cada vez mais presentes em infecções hospitalares, principalmente nas UTIs (LIVERMORE, 2012).

No presente estudo foi possível evidenciar o aumento da presença de KPC em UTIs, sendo que em 2014 o hospital registou seis casos e em 2012, apenas um.

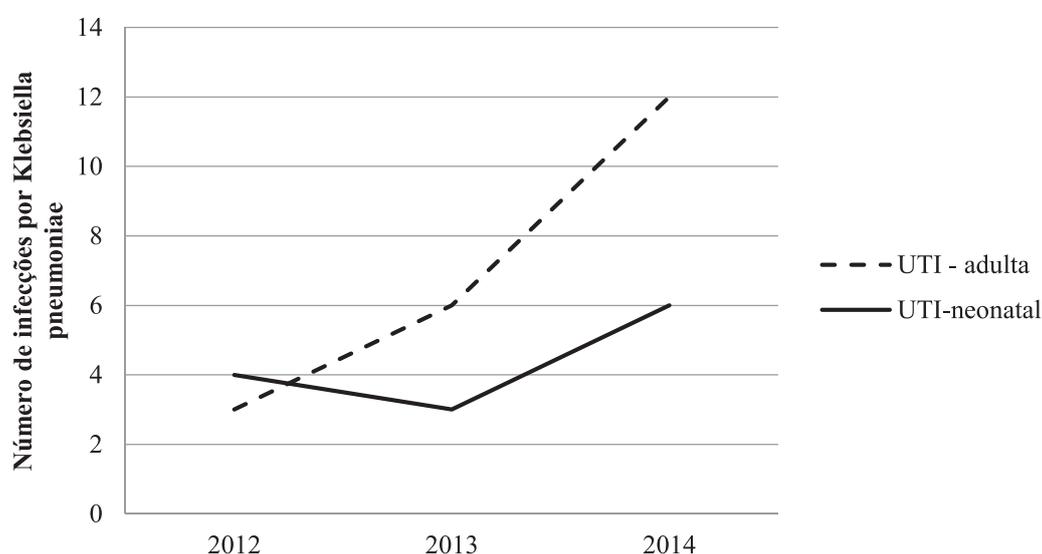
**Figura 1** - Prevalência de mecanismos de resistência (ESBL e KPC) de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de infecções em UTIs em um Hospital do Suodeste do Paraná.



Foi possível observar um aumento no número de infecções por esse micro-organismo na UTI Adulto (Figura 2), pois em 2014 constatou-se o quádruplo de infecções registradas no ano de 2012. Além disso, a UTI Adulto mostrou maior prevalência de *K. pneumonie* produtora de mecanismo de resistência quando comparada à UTI Neonatal. Os casos de KPC, por exemplo, só foram observados

em amostras de pacientes internados naquela unidade, provavelmente pelo fato daquela população já ter sido exposta a antimicrobianos anteriormente.

**Figura 2** - Isolamento de *Klebsiella pneumoniae* em UTIs no período de 2012 a 2014 em um Hospital do Sudoeste do Paraná.

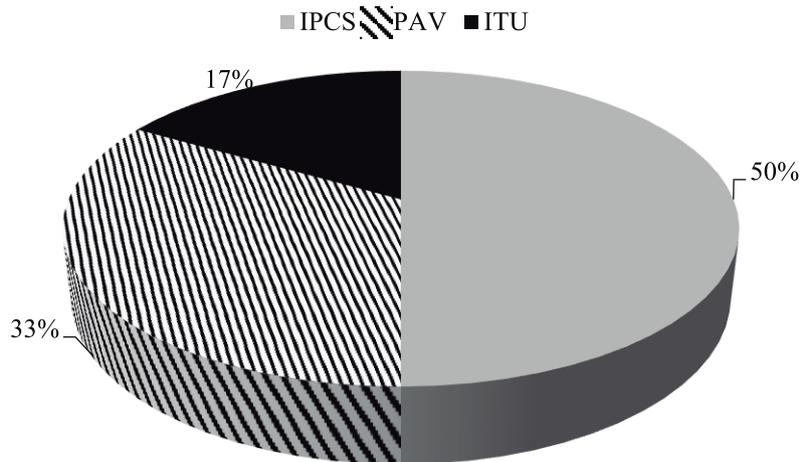


Segundo Marra (2002), *K. pneumoniae*, por se tratar de uma bactéria oportunista, isolada principalmente de indivíduos hospitalizados e com o sistema imunológico debilitado, apresenta grande diversidade topográfica e acomete diferentes sítios corpóreos. Sendo assim, nesse estudo foram registradas infecções em diversos sítios anatômicos como: infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS), pneumonia isolada (PNEU) e associada à ventilação mecânica (PAV), infecção do trato urinário (ITU) e infecção de sítio cirúrgico incisional superficial (ISC-IS). Além disso, constatou-se um caso de associação no qual o paciente apresentou PAV juntamente com IPCS, causadas por *K. pneumoniae*.

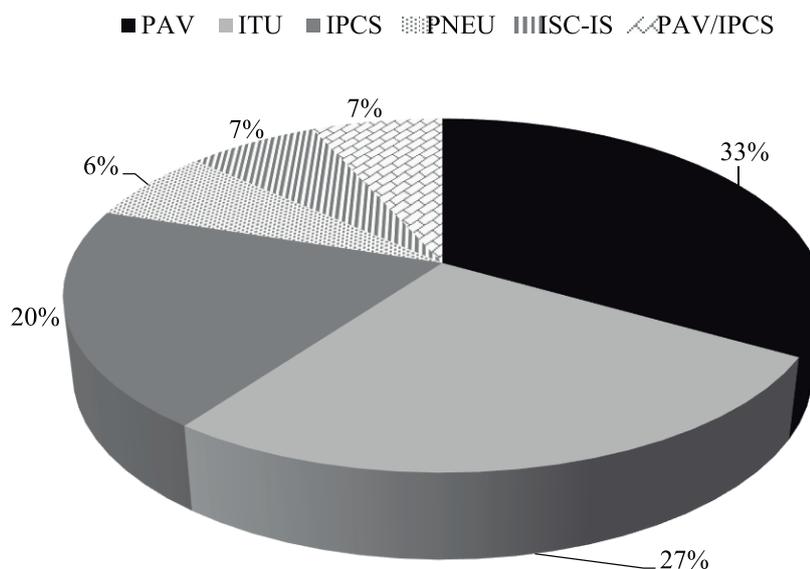
A presença de mecanismos de resistência variou de acordo com o local em que o micro-organismo foi isolado. As IPCS causadas por KPC apresentaram maior prevalência, com 50% dos casos. Em 2013, Almeida relatou dados semelhantes em um hospital de nível terciário em Minas Gerais, em que foram diagnosticados 22 casos de KPL e 40% deles eram provenientes de IPCS.

Os isolados clínicos produtores de ESBL apresentaram ampla distribuição, prevalecendo os casos de PAV seguidos de ITU (Figura 4). Esses dados estão em conformidade com os resultados obtidos por Augusti, Superti e Zavascki, em um estudo realizado entre 2004 e 2006 na cidade de Porto Alegre (RS), em que a prevalência de ESBL concentrou-se em amostras provenientes do trato respiratório e do urinário.

**Figura 3** - Distribuição de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemase (KPC) por sítio de infecção nas UTIs de um Hospital do Sudoeste do Paraná, no período de 2012 a 2014.



**Figura 4** - Distribuição de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) por sítio de infecção nas UTIs de um Hospital do Sudoeste do Paraná, no período de 2012 a 2014.



## CONCLUSÃO

A frequência e o perfil de resistência de *K. pneumoniae* encontrados no hospital estudado são semelhantes aos observados na literatura atual. Constatou-se uma elevada prevalência de *K. pneumoniae* resistente, principalmente na UTI Adulto. *K. pneumoniae* ESBL apresentou maior prevalência quando comparada à produção de KPC. No entanto, não exclui a necessidade de detecção e de medidas de prevenção, além de estudos para identificação molecular dessas carbapenemases, uma vez que as mesmas apresentam crescente aumento e facilidade de disseminação.

Em relação ao sítio da infecção, ESBL apresentou maior prevalência em amostras provenientes do trato respiratório e urinário, enquanto *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases foram observadas principalmente causando infecções de corrente sanguínea.

É válido ressaltar que o conhecimento e a identificação dos mecanismos de resistência, bem como uma vigilância ativa nos Centros de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), aliados à prescrição ao uso adequado dos antimicrobianos tornam-se ferramentas fundamentais para combater surtos, diminuir a mortalidade e controlar a disseminação de bactérias resistentes dentro do ambiente hospitalar.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. P. A. **Infecções por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos Carbapenêmicos em Hospital de Nível Terciário: Epidemiologia e Caracterização**. 2013. 66f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, 2013.

ALVES, A. P.; BEHAR, P. R. Infecções hospitalares por Enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil. **Rev AMRIGS**, v. 57, n. 3, p. 213-218, 2013.

ANDRADE, E. R. et al. Estudo da prevalência bacteriana e resistência aos antimicrobianos isolados de materiais biológicos em Hospital, no município de Santos -SP- Brasil. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 14, n. 35, p. 5-26, 2017.

AREND, L. N. V. S. **Caracterização molecular, fenotípica e epidemiológica de micro-organismos produtores de Carbapenemase KPC isolados no estado do Paraná**. 2014. 68f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

AUGUSTI, G. R.; SUPERTI, S.; ZAVASCKI, A. P. Prevalência de produção de beta-lactamases de espectro estendido em bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 4, p. 192-196, 2007.

BERTONCHELI, C.M.; HÖRNER, R. Uma revisão sobre metalo- $\beta$ -lactamases. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 578-599, 2008.

CHANT, C. et al. O. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 17, n. 6, p. R279, 2013.

CHEN, L. Overview of the epidemiology and the threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) resistance. **Infection and Drug Resistance**, v. 5, n. 1, p. 133-141, 2012.

CLSI - CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty- Fifth Informational Supplement. **CLSI document M 100-S25**, Wayne, PA, 2008.

ESSACK, S. Y. The development of  $\beta$ -lactam antibiotics in response to the evolution of  $\beta$ - lactamases. **Pharmaceutical research**, v. 18, n. 10, p. 1391-1399, 2001.

FALAGAS, M. E. et al. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infection. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 7, p. 1170- 1175, 2014.

FIGUEIRAL, A. C. D.; FARIA, M. G. I. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase: um problema sem solução? **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 9, n. 1, p. 45-48, 2015.

FONTANA, C. et al. Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. **BMC Research Notes**, v. 3, n. 40, p. 1-5, 2010.

GASPAR, M. D. R.; BUSATO, C. R.; SEVERO, E. Prevalência de infecções hospitalares em um hospital geral de alta complexidade no município de Ponta Grossa. **Acta Scientiarum**, v. 34, n. 1, p. 23-29, 2012.

JASKULSKI, M. R. **Avaliação da presença de ESBL, carbapenemase do tipo KPC e porinas como mecanismo de resistência em cepas de *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter* spp.** 2013. 132f. Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

JONES, R. N. et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from aregional resistance surveillance program (2011). **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 6, p. 672-681, 2013.

LIVERMORE, D. M. Fourteen years in resistance. **International journal of Antimicrobial Agents**, v. 39, n. 1, p. 283-294, 2012.

MARRA, A. R. **Análise dos fatores de risco relacionados à letalidade das infecções da corrente sanguínea hospitalares por *Klebsiella pneumoniae***. 2012. 69f. Dissertação (Mestrado em Infectologia) - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2002.

MEYER, G.; PICOLI, S. U. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 1, p. 24-31, 2011.

MONTEIRO, J. et al. First report of KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 53, n. 1, p. 333-334, 2009.

NADKARNI, A. S. et al. Cluster of bloodstream infections caused by KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Manhattan. **American Journal of Infection Control**, v. 37, n. 2, p. 121-126, 2009.

OLIVEIRA, M. S. et al. Treatment of KPC-producing Enterobacteriaceae: suboptimal efficacy of polymyxins. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 2, p. 179.e1-179.e7, 2015.

PATEL, G.; BONOMO, R. A. Status report on carbapenemases: challenges and prospects. **Journal Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 9, n. 5, p. 555-570, 2011.

PATERSON, D. L. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. **Am. J. Infect. Control.**, v. 34, n. 5, p. 20-28, 2006.

PATERSON, D. L.; BOBOMO, R. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. **Clin Microbiol Rev**, v. 18, p. 657-686, 2005.

PAVEZ, M.; MAMIZUKA, E. M.; LINCOPAN, N. Early dissemination of KPC-2- producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 53, n. 6, p. 2702, 2009.

QUEENAN, A.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. **J. Clin. Microbiol**, v. 20, n. 1, p. 440-458, 2007.

RESENDE, J. P. et al. Infecção e Colonização por Bactéria Produtora de Carbapenemase em Pacientes de um Hospital Terciário: Caracterização Clínica e Epidemiológica. **Revista Médica da UFPR**, v. 2, n. 3, p. 113-117, 2015.

ROSSI, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. **Clin Infect Dis**, v. 52, n. 9, p. 1138-1143, 2011.

SADER, H. S.; JONES, R. N.; BIEDENBACH, D. J. Four year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteremia from bloodstream infections in Latin America Medical Centers. **Diag Microbiol Infect Dis**, v. 44, n. 3, p. 273-80, 2002.

SCARPATE, E. C. B.; COSSATIS, J. J. A presença da *Klebsiella pneumoniae* produtora de  $\beta$ - lactamase de espectro estendido no ambiente hospitalar. **Revista Saúde & Ambiente**, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2009.

TOLENTINO, F.M. **Investigação de genes de resistência às quinolonas e aminoglicosídeos em *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases do tipo KPC em hospitais do estado de São Paulo**. 2015. 151f. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 2015.

YIGIT, H. et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing b-Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 4, p. 1151-1161, 2001.