

***Klebsiella pneumoniae* PRODUTORA DE CARBAPENEMASE DO TIPO KPC: DISSEMINAÇÃO MUNDIAL E SITUAÇÃO ATUAL NO BRASIL**

Klebsiella pneumoniae PRODUCER OF CARBAPENEMASE OF THE KPC TYPE: WORLDWIDE DISSEMINATION AND CURRENT ASPECT IN BRAZIL

ILDAM FURTADO MIRANDA¹, MARIANA LACERDA DOS SANTOS¹, WISLAYNE CAROLINE SANTOS OLIVEIRA¹, MIRIAN CRISTINA OLIVEIRA^{2*}

1. Acadêmicos do curso de graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Professora orientadora, Disciplina de Microbiologia Clínica do curso de Biomedicina da Faculdade Única.

* Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil, CEP 35160-241 mirianoliveira@yahoo.com.br

Recebido em 18/10/2018. Aceito para publicação em 19/11/2018

RESUMO

A *Klebsiella pneumoniae* é um importante patógeno hospitalar e o aparecimento de suas cepas multirresistentes tem sido uma preocupação em hospitais e instituições de saúde de todo o mundo. Entre essas, destaca-se a emergência de cepas produtoras de carbapenemase do tipo KPC, devido a sua capacidade de hidrolisar os antibióticos carbapenêmicos que são utilizados para tratar infecções graves, especialmente linhagens produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL). Sua disseminação é evidente nos países da Europa, Ásia, América do Norte, América do Sul e África, sendo endêmica na Grécia e em Israel. No Brasil, casos de surtos são evidentes nos hospitais de vários estados, sendo prevalentes nas infecções do trato urinário, trato respiratório, corrente sanguínea, associadas ao uso de cateter e sítio cirúrgico de pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

PALAVRAS-CHAVE: Carbapenêmicos, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, resistência bacteriana.

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae is an important hospital pathogen and the appearance of multidrug resistant (MDR) strains has been a concern in hospitals and health care institutions around the world. The emergence of KPC-type carbapenemase-producing strains is highlighted, due to their ability to hydrolyze the carbapenem antibiotics that are used to treat serious infections, especially those caused by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing strains. The spread of KPC-type carbapenemase-producing strains is evident in the countries of Europe, Asia, North America, South America and Africa, being endemic in Greece and Israel. In Brazil, outbreaks are evident in hospitals in several states. The main sites of infections described are urinary tract, respiratory tract, primary bloodstream infections and catheter related infections and surgical site of patients admitted to Intensive Care Unit (ICU). However, the community spread of these strains is also observed, since some patients are already colonized or have the infection before being admitted to hospitals.

KEYWORDS: Carbapenems, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, Bacterial resistance.

1. INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antibióticos tem se tornado um grave problema de saúde pública, principalmente ao que diz respeito às infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). Se antes as infecções comuns eram de fácil terapêutica, hoje são um desafio, visto que, nem mesmo os antibióticos de alta potência usados apenas em infecções graves, têm sido suficientes para combater os microrganismos multirresistentes¹.

Nos últimos anos, o índice de infecções causadas por cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemase do tipo KPC elevou-se em âmbito mundial, trazendo consequências graves principalmente em ambientes hospitalares, como o aumento do período de internação, a escassez de opção terapêutica e o aumento da morbidade e mortalidade².

Devido à capacidade de conferir resistência aos carbapenêmicos e transferir o gene responsável por essa resistência para outras bactérias, a *K. pneumoniae* (KPC) se disseminou mundialmente e se tornou um problema de saúde pública em diversos países, incluindo o Brasil, devido as limitações terapêuticas disponíveis para tratar infecções graves³.

No Brasil, o crescimento do número de infecções causadas por essa bactéria desde a descrição do primeiro caso em 2006 se elevou consideravelmente, tornando-se uma preocupação nos hospitais, já que a maioria dos surtos ocorrem dentro da Unidade de Terapia Intensiva (UTI)¹.

Este artigo tem por objetivo apresentar uma revisão da literatura que versa sobre a resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenêmicos devido à produção da enzima KPC de forma a trazer uma percepção atualizada do grave problema clínico e epidemiológico da disseminação desse microrganismo, com ênfase nas instituições de saúde brasileiras.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma ampla pesquisa em artigos

publicados em periódicos indexados nas bases Scielo, LILACS, EBSCO, Pubmed, e instruções normativas do Ministério da Saúde brasileiro e Organização Mundial de Saúde. Foram selecionados artigos publicados em língua portuguesa e inglesa, com as palavras chaves *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase e KPC, publicados desde o primeiro relato em 2001 até os dias atuais para caracterizar a disseminação mundial das cepas. Para a avaliação da situação epidemiológica das cepas produtoras de KPC no Brasil foram considerados artigos publicados nos últimos 5 anos. Além disso, foram utilizadas normas técnicas publicadas com o objetivo de descrever as medidas de identificação, prevenção e controle de bactérias multirresistentes segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

3. DESENVOLVIMENTO

Surgimento

Em 1885 o gênero *Klebsiella spp* foi relatado pela primeira vez por Trevisan e recebeu esse nome em homenagem ao microbiologista alemão Edwin Klebs. *Klebsiella pneumoniae* é a espécie mais relevante do gênero do ponto de vista clínico, principalmente as cepas que são produtoras de carbapenemase do tipo KPC². Esta bactéria é ubíqua e pode ser encontrada nas fezes de indivíduos saudáveis e, em menor frequência, aparece colonizando também a nasofaringe. Infecções causadas por esse agente ocorrem principalmente no trato urinário, respiratório e em infecções hospitalares, em pacientes imunodeprimidos ou fazendo uso de dispositivos invasivos como cateter venoso e sonda vesical⁴.

Atualmente, as carbapenemases do tipo KPC constituem as beta-lactamases de classe A de Ambler de maior importância clínica e epidemiológica e as principais enzimas associadas à resistência aos carbapenêmicos na família *Enterobacteriaceae*. São capazes de hidrolisar os antibióticos carbapenêmicos (Doripenem, Ertapenem, Imipenem e Meropenem) que são utilizados para tratar infecções graves por microrganismos multirresistentes, especialmente linhagens produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL). Em geral, essas enzimas são codificadas por plasmídeos móveis, o que facilita a transferência de material genético interespecie e, conseqüentemente, eleva seu potencial de disseminação^{5,6}.

A primeira carbapenemase (KPC-1) foi identificada em 1996 na Carolina do Norte, Estados Unidos, em um isolado de *Klebsiella pneumoniae*, dando origem ao nome KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), entretanto, esta enzima é produzida por várias outras enterobactérias⁷. Após a descrição da KPC-1, ocorreram relatos de uma variante (KPC-2) na costa leste dos Estados Unidos. Entretanto, descobriu-se um erro na sequência colocada originalmente, e que a KPC-1 e KPC-2 tratavam-se da mesma enzima, prevalecendo à denominação KPC-2. Atualmente existem vinte e uma variantes, KPC-2 a KPC-22, que se diferem quanto às suas propriedades cinéticas e na capacidade de hidrólise dos beta-lactâmicos. Porém, as variantes KPC-2 e KPC-

3 são as mais prevalentes no mundo e no Brasil^{1,8}.

Disseminação mundial

Nos Estados Unidos, em hospitais metropolitanos de Nova York e Nova Jersey, diversos surtos relacionados à bactéria *K. pneumoniae* carreadora do gene *blaKPC* foram relatos a partir de 2005. Desde então, a disseminação desta correu em quase todos os estados americanos, sendo identificada em 38 dos 50 estados⁹. Contudo, o estudo de Iregui *et al* (2018) relatou um declínio da disseminação da bactéria no país, mas a vigilância contínua ainda é efetuada como forma de controle. Após a rápida expansão nos Estados Unidos, a bactéria *K. pneumoniae* produtora de KPC foi documentada em países da Europa, Ásia, América do Norte, América do Sul e África¹⁰.

O primeiro relato fora do país americano, ocorreu em 2005 na França, a partir de um isolado do gene *blaKPC-2* em amostra de urina e de hemocultura de um paciente que havia sido internado em Nova York, sugerindo a “importação” da bactéria¹¹.

Na Grécia, o gene *blaKPC-2* tornou-se endêmico. Em 2008, uma pesquisa realizada pela Escola Nacional de Saúde Pública (NSPH), detectou o gene em 171 isolados de *K. pneumoniae* recuperados de 40 hospitais localizados no sul e centro da Grécia (Atenas e outras cidades continentais), e nas ilhas Creta, Rodes, Mytilini e Corfu. No mesmo ano, o estudo de Tsakris *et al* (2008) analisou 57 isolados provenientes de sangue, esfregaços de ferida, urina, espécimes do trato respiratório e pontas de cateter vascular, recuperados de Atenas, Tessalônica, Larissa e Serres¹². Dos 57 isolados, em 10 selecionados aleatoriamente foi identificado o gene *blaKPC-2* e 48 eram produtores de ESBL. Mais tarde, o estudo de Giakkoupi *et al* (2011) detectou o gene *blaKPC-2* em 378 isolados recuperados de 40 hospitais, dos quais 26 eram da região metropolitana de Atenas, sendo estes provenientes de urina, sangue, secreções respiratórias e pus de pacientes internados entre os anos de 2009 e 2010¹³. Já o estudo de Zagorianou *et al* (2012) corroborou essa endemia, pois relatou 570 isolados que apresentavam o gene *blaKPC-2* em um hospital da Grécia, entre os de 2004 a 2010¹⁴.

Na Itália, o estudo de Richter *et al* (2012) sobre a disseminação da *K. pneumoniae* observou a presença dos genes *blaKPC-2* e *blaKPC-3* em isolados recuperados de 2 hospitais localizados em Pádua, entre os anos de 2009 a 2011. As amostras clínicas foram isoladas de aproximadamente 200 pacientes internados nas UTIs e enfermarias de cuidados médicos, cirúrgicos, e de longa permanência¹⁵.

No Reino Unido, duas amostras isoladas em hemocultura (Escócia, 2007) e em urina (Londres, 2008) encaminhadas ao Laboratório Nacional de Referência no Reino Unido confirmaram a existência de *K. pneumoniae* portadora do gene *blaKPC-3* na região. Devido ao fato de um dos pacientes ter sido internado anteriormente em Israel e a cepa isolada ser geneticamente relacionada com uma cepa israelense, levantou-se a hipótese da mesma ter provindo deste país¹⁶.

Na China, um surto nosocomial de *K. pneumoniae* produtora de KPC foi relatado no estudo de Yang J. *et al* (2013), realizado entre os anos de 2011 e 2012, em que se analisou 48 isolados e sugeriu que a disseminação da produção de KPC por diversas cepas de bactérias fosse devido aos clones plasmidais do gene *blaKPC*¹⁷. Já o estudo de Wei *et al* (2007) identificou 1 isolado de escarro relacionado ao gene *blaKPC-2* em um paciente internado na UTI de um hospital universitário de Zhejiang, China¹⁸.

Em Israel, um clone de *K. pneumoniae* produtor de KPC-3 surgiu em 2006 provocando um surto nacional. Este se relacionou geneticamente com cepas de surtos dos Estados Unidos isoladas em 2000, mas que se diferiu em plasmídeos portadores de KPC. No estudo de Navon-Venezia (2008), 100 cepas portadoras do gene *blaKPC-3* recuperadas de hospitais e centros crônicos distribuídos no norte, centro e sul de Israel foram analisadas e apresentaram resistência a pelo menos um carbapenêmico¹⁹. Em 2012, o gene *blaKPC-9* foi detectado em isolados de *K. pneumoniae* de um paciente internado em um hospital israelense no ano de 2008. Ao ser comparado ao gene *blaKPC-3* também encontrado neste hospital, este gene apresentou menor resistência aos carbapenêmicos. Atualmente a *K. pneumoniae* produtora de KPC é endêmica nos hospitais israelenses²⁰.

Na América do Norte, um estudo de vigilância hospitalar em Porto Rico no ano de 2011, detectou a enzima KPC em 333 isolados de *K. pneumoniae* de amostras obtidas predominantemente de urina e trato respiratório. O estudo também detectou a presença da enzima em isolados de outras bactérias, demonstrando uma grande disseminação nosocomial no país²¹.

Na África do Sul, o primeiro caso de KPC foi relatado em 2012, em uma paciente internada em um hospital privado em Pretoria no ano de 2011 que apresentou infecção por *K. pneumoniae* portadora do gene *blaKPC-2* em isolados de hemocultura, aspirado traqueal e cateter venoso central e evoluiu para óbito²².

A primeira detecção de *K. pneumoniae* produtora de KPC na América do Sul, ocorreu em Medellín, Colômbia, no ano de 2006, onde se identificou gene *blaKPC-2* em cepas isoladas de dois pacientes com infecções nosocomiais que apresentaram resistência a todos os antibióticos testados²³. Além deste país, há casos no Chile²⁴ e Argentina²⁵.

Situação Brasileira

No Brasil, o primeiro relato de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC ocorreu em 2009, com a descrição de quatro cepas carreadoras do gene *blaKPC-2* isoladas em 2006 de pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital de Recife (PE) oriundas de urina e sangue²⁶. No mesmo ano, Peirano *et al.* (2009) caracterizaram o mesmo gene em seis isolados clínicos de KPC provenientes de dois hospitais do Rio de Janeiro (RJ), entre os anos de 2007 e 2008²⁷.

Entretanto, uma pesquisa regional de vigilância de cepas resistentes aos carbapenêmicos realizada em São Paulo (SP), entre os anos de 2003 a 2008, trouxe evidências de que o surgimento de *K. pneumoniae*

produtora de KPC no Brasil tenha ocorrido antes de 2006, já que uma das duas cepas portadoras do gene *blaKPC-2* analisadas durante a pesquisa foi isolada no ano de 2005, oriunda de hemocultura²⁸. Essa evidência foi corroborada pelo estudo de Zavascki *et al.* (2010) que relatou um caso de KPC-2 em isolado de urina de um paciente admitido na UTI de um hospital em Florianópolis (SC) em 2005²⁹.

Após esses registros, diversas publicações relataram a ocorrência de casos e surtos por *K. pneumoniae* produtora do gene *blaKPC-2* em vários estados brasileiros. Seki *et al* (2011) identificaram, através da análise do perfil clonal de 57 isolados provenientes de cinco estados brasileiros entre os anos de 2006 a 2009, dez clones de disseminação distintos, com predominância de um desses nos estados do Rio de Janeiro (RJ) e Espírito Santo (ES)³⁰.

Em 2011, Andrade *et al.* relataram a disseminação do gene *blaKPC-2* nos estados de São Paulo (SP) e do Rio de Janeiro (RJ) descrevendo a predominância da sequência tipo 258 (ST258) entre os 57 isolados de *Klebsiella pneumoniae* avaliados. Essa sequência foi associada a um surto hospitalar ocorrido na cidade de Ribeirão Preto (SP)³¹. No mesmo ano, o Distrito Federal (DF) notificou 367 casos de infecções por KPC evoluindo com 26 óbitos. Do total de casos, 263 foram identificados na UTI³².

No ano seguinte, Pereira *et al.* (2012) identificaram vinte e dois perfis clonais de disseminação relacionados ao gene *blaKPC-2* em 113 das 500 cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC selecionadas provenientes de 32 hospitais localizados nos estados de Santa Catarina (SC), Espírito Santo (ES), Rio de Janeiro (RJ), Minas Gerais (MG), Pernambuco (PE), Alagoas (AL), Ceará (CE), Piauí (PI), Maranhão (MA), Amazonas (AM), Goiás (GO) e Distrito Federal (DF) no ano 2010³³.

O estudo de Fehlberg *et al* (2012) analisou 34 isolados *K. pneumoniae* produtoras de KPC-2 coletados de 13 hospitais distintos localizados nos estados São Paulo (SP), Distrito Federal (DF), Mato Grosso do Sul (MS), Minas Gerais (MG), Paraíba (PB), Pernambuco (PE) e Rio Grande do Sul (RS), entre os anos de 2008 a 2010, e observou que o 100% dessas eram resistentes ao ertapenem, 55,9% ao imipenem e 76,5% ao meropenem³⁴.

Ainda no mesmo ano, Soares (2012) relatou que oito cepas *blaKPC-2* foram isoladas de oito pacientes distintos em um Hospital geral localizado em Belo Horizonte (MG), entre os anos de 2009 a 2011 oriundas de urina, sangue e líquido peritoneal³⁵.

Estes estudos mostram como a disseminação dessa bactéria nos estados brasileiros é alarmante, preocupando as instituições de saúde e autoridades públicas.

Dados publicados nos últimos seis anos apontam uma ampla disseminação de *K. pneumoniae* produtora de KPC no Brasil. A Tabela 1 apresenta os principais relatos de cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC a partir de 2013 no Brasil.

Tabela 1. Ocorrências de *K. pneumoniae* produtora de KPC no Brasil no período de 2013 a 2018.

ANO	LOCAL	CLASSIFICAÇÃO	Nº CASOS	SÍTIOS DA INFECÇÃO	REF.
2013	PORTO ALEGRE (RS)	BlaKPC	41	1;2;3;4;5;6;7;8	36
2013	UBERLÂNDIA (MG)	BlaKPC	3	1;2;4;8;9;10	37
2014	CEILÂNDIA (DF)	BlaKPC	21	1;11;12;13;20	38
2014	SANTA MARIA (RS)	BlaKPC	29	1;4;19	37
2015	SÃO PAULO (SP)	BlaKPC	100	16	39
2016	VARIOS ESTADOS	BlaKPC-2	32	1;2;4;14;15	40
2016	FLORIANÓPOLIS (SC)	Não relatado	40	1;20	41
2017	PARANÁ (RS)	BlaKPC	33	16	42
2017	UBERLÂNDIA (MG)	BlaKPC	42	1;2;4;8.	43
2017	PARANÁ (RS)	Não relatado	7	4	44
2018	BRASILIA (DF)	Não relatado	32	1;4;13;17;18	45
2018	MINAS GERAIS (MG)	Não relatado	32	1;4;13;	46

1-Trato urinário; 2- trato respiratório; 3- pele; 4- corrente sanguínea; 5- trato gastrointestinal; 6- ponta de cateter; 7- osso; 8- sítio cirúrgico; 9- líquido; 10- líquido ascítico; 11-, escarro; 12- secreção pleural; 13- aspirado traqueal; 14- Cateter vesicular; 15- líquidos abdominais; 16- Diferentes sítios; 17- swab retal; 18- fragmento de tecido; 19- líquido peritoneal; 20- hemocultura.

Observa-se que a corrente sanguínea, o trato urinário, o trato respiratório, locais de inserção de cateter e sítio cirúrgico foram os sítios de infecção mais frequentemente acometidos pelas cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPCs nos pacientes. Além disso, esses estudos evidenciaram os principais fatores de riscos relacionados às infecções hospitalares causadas por essas cepas, tais como: longa permanência hospitalar, internação em UTI, internação em outros estabelecimentos de longa permanência e realização de procedimentos invasivos⁴⁷.

Visando a diminuição das infecções, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) instituiu normas para identificação, prevenção e controle de infecção por microrganismos multirresistentes, tais como o uso racional de antimicrobianos e venda somente com a retenção de receita médica, higienização das mãos de todos os profissionais de saúde, acompanhantes e visitantes, higienização do ambiente, cuidados no manuseio de dispositivos invasivos, comunicação no caso de transferência intra-institucional e interinstitucional, se o paciente é infectado ou colonizado

por microrganismos multirresistentes e coleta de culturas de vigilância de acordo com o perfil epidemiológico de cada instituição de saúde. Para a detecção laboratorial deverá realizar o teste de sensibilidade a antimicrobianos de enterobactérias isoladas de pacientes hospitalizados, onde o laboratório deverá testar simultaneamente ertapenem, imipenem e meropenem. Caso os resultados dos testes de sensibilidade aos carbapenêmicos forem não sensíveis, o laudo deve conter a seguinte nota: *Enterobactéria possivelmente produtora de carbapenemase (KPC, IMP dentre outras)*. Os laboratórios que não possuem capacidade instalada para a comprovação molecular do mecanismo de resistência ou tipagem de microrganismos deverão encaminhar as amostras suspeitas da produção de carbapenemase prontamente aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN). Cabe ao laboratório, ao detectar um microrganismo multirresistente, a notificação imediata ao profissional assistente e à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) que deverá adotar as medidas de prevenção e controle e às Coordenações de Controle de Infecção Hospitalar do Estado (CECIH), Município (CMCIH), Distrito Federal e à ANVISA^{48,49}.

3. CONCLUSÃO

Atualmente, várias bactérias apresentam habilidade de desenvolver mecanismos de resistência enzimáticos. A bactéria *K. pneumoniae* produtora da enzima KPC se destaca neste aspecto, devido ao seu alto potencial de disseminação através da transferência do seu material genético, e conseqüentemente, dos seus genes de resistência, tornando-se um fenômeno emergente de grande importância clínica e de saúde pública no Brasil e no mundo.

No Brasil, desde o relato do primeiro caso em 2006, o número de infecções por *K. pneumoniae* produtoras de KPC se elevou consideravelmente, com disseminação dessas cepas entre as Unidades de Terapia Intensiva (UTI) dos hospitais, agravando o quadro clínico dos pacientes admitidos e aumentando permanência da internação. Apesar dos fatores de riscos já estarem consagrados na literatura como o uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro, pacientes imunodeprimidos, longa permanência hospitalar, internação em UTI, internação em outros estabelecimentos de longa permanência e realização de procedimentos invasivos; estudos mais aprofundados sobre a *K. pneumoniae* produtora de KPC e os seus genes de resistência são essenciais e relevantes, pois o conhecimento do desenvolvimento e características da infecção possibilita o controle de sua disseminação, além de auxiliar no manejo desses pacientes com o objetivo de diminuir as taxas de morbidade e mortalidade. Além disso, permite evidenciar que a diminuição da disseminação dessas bactérias multirresistentes requer ações coordenadas envolvendo desde os serviços de saúde públicos e particulares até autoridades de saúde pública.

REFERÊNCIAS

- [1] Cunha, Vinícius de Oliveira. Bactérias multirresistentes *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – enzima KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). [monografia]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais;. Departamento De Microbiologia , Universidade Federal De Minas Gerais . Belo horizonte : s.n., 2014; 55, Monografia.
- [2] Santos, DFD. Características microbiológicas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas no meio ambiente hospitalar de pacientes com infecção nosocomial. Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Católica de Goiás. Goiânia : s.n., 2007. p. 98, Dissertação de Mestrado. 616-022 579.
- [3] Maciel, Bruna Calil e Mattos, Liliana Patricia Vital de. A Bacteria Multirresistente *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC). Atas de Ciências da Saúde (ACiS). ABR-JUN, 2017; 5(2).
- [4] Oliveira, MCD. *Enterobacteriaceae* resistentes às cefalosporinas de terceira geração isoladas em amostras obtidas nas primeiras 48 horas de internação em um hospital universitário: frequência, fatores de risco e impactos na evolução clínica. Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal De Minas Gerais. Belo Horizonte : s.n., 2013. p. 81, Dissertação.
- [5] *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-KPC em *Enterobacteriaceae*: o desafio das bactérias multirresistentes. Cotrim, Érica Ribeiro, Rocha, Roberta D. Rodrigues e Ferreira, Mônica de F. Ribeiro. 5, s.l. : pos em revista, janeiro de 2012, Pós Em Revista Do Centro Universitário Newton Paiva, Vol. 1. ISSN 2176 7785.
- [6] Endimiani, Andrea, Choudhary, Yuvraj e Bonomo, Robert A. In Vitro Activity of NXL104 in Combination with beta-Lactams against *Klebsiella pneumoniae* Isolates Producing KPC Carbapenemases. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. Agosto de 2009; 53(8):3599-3601.
- [7] Winn, W., et al. Konemam Diagnóstico Microbioológico: Texto e Atlas Colorido. 6. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2008.
- [8] Santos, Ana Clara Ribeiro Bello dos e Levy, Carlos Emílio. Microbiologia Clínica Para O Controle De Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília : Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2013; 6.
- [9] Ribeiro, Wanessa Bley. Detecção de resistência aos carbapenêmicos e avaliação da produção de *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) em isolados clínicos da família *Enterobacteriaceae*. 2013. Tese apresentada para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.
- [10] Iencar, Maria Patrícia Ivo de, et al. *Klebsiella pneumoniae*: Uma Revisão Bibliográfica. Mostra Científica em Biomedicina. 2016; 1(01).
- [11] Naas, Thierry, et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. Outubro de 2005; 45(4):4423-4424.
- [12] Tsakris, Athanassios, et al. Evaluation of Boronic Acid Disk Tests for Differentiating KPC-Possessing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in the Clinical Laboratory. Journal of Clinical Microbiology. Fevereiro de 2009; 47(2):362-367.
- [13] Giakkoupi, Panagiota, et al. An update of the evolving epidemic of blaKPC-2-carrying *Klebsiella pneumoniae* in Greece (2009–10). Journal Antimicrobial Chemotherapy. May de 2011; 66(1):1510–1513.
- [14] Richter, Sara N, et al. RESEARCH Open Access in two hospitals in Padua, Italy, June 2009-December 2011: massive spreading of a KPC-3-encoding plasmid and involvement of non-intensive care units. Gut Pathogens. 7 de 2012; 4.
- [15] Woodford, Neil, et al. Arrival of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in the United Kingdom. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. September de 2008; 62(1):1261–1264 .
- [16] Yang, J., et al. A nosocomial outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: dissemination of ST11 and emergence of ST37, ST392 and ST395. Clinical and Microbiological Infection. May de 2013; 19(1):E509–E515 .
- [17] Wei, Ze-Qing, et al. Plasmid-Mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* Isolate from China. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. February de 2007; 51(2):763-765.
- [18] Navon-Venezia, Shiri, et al. First Report on a Hyperepidemic Clone of KPC-3-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel Genetically Related to a Strain Causing Outbreaks in the United States. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. Feb de 2009; 53(2):818–820.
- [19] Hidalgo-Grass, Carlos, et al. KPC-9, a Novel Carbapenemase from Clinical Specimens in Israel. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. November de 2012; 56(11):6057–6059.
- [20] Robledo, Iraida E., Aquino, Edna E. e Va'zquez, Guillermo J. Detection of the KPC Gene in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* during a PCR-Based Nosocomial Surveillance Study in Puerto Rico. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. June de 2011; 55(6):2968–2970.
- [21] Brink, Adrian J., et al. Emergence of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM-1) and *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC-2) in South Africa. Journal of Clinical Microbiology. Feb de 2012; 50(2):525-527.
- [22] Villegas, Maria Virginia, et al. First Detection of the Plasmid-Mediated Class A Carbapenemase KPC-2 in Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. Aug de 2006; 50(8):2880–2882.
- [23] Primer caso de detección de blaKPC en Chile: desde Italia a un hospital público de Santiago. Cifuentes,

- Marcela, et al. 2, Abril de 2012, Revista chilena de infectología. 2012; 29:0716-1018.
- [24] Pasteran, Fernando G., et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina . Emerging Infectious Diseases. July de 2008; 4(7):1178-1180.
- [25] Monteiro, Jussimara, et al. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. Jan de 2009; 53(1):333-334.
- [26] Peirano, Gisele, et al. Carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Nov de 2008; 63(1):265-268.
- [27] Pavez, Mónica, Mamizuka, Elsa M. e Lincopan, Nilton. Early Dissemination of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. Junho de 2009; 53(3):2702.
- [28] Zavascki, Alexandre P., et al. KPC-2-producing *Enterobacter cloacae* in two cities from Southern Brazil. Journal of Antimicrobial Agents. September de 2009; 34(3):286-288.
- [29] Seki LM, PereiLiliane M.Seki, et al. Molecular epidemiology of KPC-2- producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Brazil: the predominance of sequence type 437. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. Jun de 2011; 70(2):274-277.
- [30] Andrade, Leonardo Neves, et al. Dissemination of blaKPC-2 by the Spread of *Klebsiella pneumoniae* Clonal Complex 258 Clones (ST258, ST11, ST437) and Plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among *Enterobacteriaceae* Species in Brazil. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. July de 2011; 55(7):3579-3583.
- [31] Cotrim, Érica Ribeiro, Rocha, Roberta D. Rodrigues e Ferreira, Mônica de F. Ribeiro. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase – KPC em *Enterobacteriaceae*: o desafio das bactérias multirresistentes. Pós Em Revista Do Centro Universitário Newton Paiva. January de 2012; 5:268-275.
- [32] Pereira, Polyana Silva, et al. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Fevereiro de 2013; 68(2):312-316.
- [33] Nicoletti, Adriana G., et al. Clonal Complex 258, the Most Frequently Found Multilocus Sequence Type Complex in KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated in Brazilian Hospitals . Antimicrobial Agents and Chemotherapy. August de 2012; 56(8):4563-4564.
- [34] Soares, Valéria Martins. Emergência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Agosto de 2012; 48(4):251-253.
- [35] Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil. Alves, Anelise Pezzi e Behar, Paulo Renato Petersen. 3, Jul-Set de 2013, Associação médica do Rio Grande do Sul. 2013; 57.
- [36] Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. Seibert, Gabriela, et al. 17, Janeiro de 2016, Revista integrada da saúde. 2016; 9:2447-7079.
- [37] Rosa, Tawana Correa Rodrigues Amorim. Análise de aspectos epidemiológicos e clínicos e caracterização de genes de resistência das Enterobactérias produtoras de carbapenemases em um hospital do Distrito Federal . Biblioteca Digital da Produção Intelectual Discente, Universidade De Brasília . Ceilândia : s.n., 2014. p. 80, Monografia . apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.
- [38] Tolentino, Fernanda Modesto. 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. Microbiologia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita”. São José do Rio Preto : s.n., 2015. p. 151, Tese de Doutorado. apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Microbiologia.
- [39] Pereira, PS. Caracterização molecular de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases do tipo KPC-2, NDM-1 e OXA-370 isoladas no Brasil . Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular , Instituto Oswaldo Cruz . Rio De Janeiro : s.n., 2016. p. 2013, Tese de Doutorado. apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biologia Celular e Molecular. 579.34.
- [40] Schörner, Marcos André. Estudo caso-controle dos aspectos clínicos, fatores de risco e mortalidade associados a infecções nosocomiais por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases do tipo KPC . Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis : s.n., 2016. p. 97, Dissertação (mestrado).
- [41] Disseminação De *Klebsiella pneumoniae* Produtora De KPC Em Hospital Público Do Noroeste Do Paraná/ Brasil. Girardi, Leonardo Mochiutti, et al. Maringá : s.n., 2017. 26º Encontro Anual e Iniciação Científica. p. 4.
- [42] Almeida, Ana Meline. Resistência antimicrobiana em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* em um hospital na cidade de Uberlândia, Minas Gerais. Instituto de Biologia (INBIO), Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia : s.n., 2017. p. 32, Monografia.
- [43] Ana Carolina Pereira da Silva, Patrícia Amaral Gurgel Velasquez. Perfil De Resistência De *Klebsiella pneumoniae* Isoladas De Pacientes Da Unidade De Terapia Intensiva De Um Hospital No Sudoeste Do Paraná. Disciplinarum Scientia.

Setembro de 2017; 18(2):259-270.

- [44] Figueiredo, Fernanda Nomiya. Avaliação De Mutações Associadas A Resistência A Tigeciclina Em Isolados Clínicos De *Klebsiella pneumoniae* Produtoras De Carbapenemase Do Tipo Kpc. Escola de Saúde e Medicina, Universidade Católica de Brasília. Brasília : s.n., 2018. p. 68, Dissertação.
- [45] Magalhães, Vanessa Caroline Randi e Soares, Valéria Martins. Análise dos mecanismos de resistência relacionados às enterobactérias com sensibilidade diminuída aos carbapenêmicos isoladas em um hospital de referência em doenças infectocontagiosas. Estante Virtual. [Online] Abril de 2018. [Citado em: 25 de Setembro de 2018.] <https://www.ccih.med.br/analise-dos-mecanismos-de-resistencia-relacionados-as-enterobacterias-com-sensibilidade-diminuida-aos-carbapenemicos-isoladas-em-um-hospital-de-referencia-em-doencas-infectocontagiosas/>.
- [46] Borges, Flávia Kessler, et al. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. The Clinical & Biomedical Research. Janeiro de 2015; 35(1):20-26.
- [47] Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos. ANVISA. [Online] 2010. [Citado em: 9 de Outubro de 2018.] <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/alertas/item/nota-tecnica-n-01-2010>.
- [48] Câmara Técnica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde. ANVISA. [Online] 2013. [Citado em: 9 de Outubro de 2018.] <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+técnica+nº+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec.1058-4838>.