

Prevalência de Infecções nosocomiais ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em indivíduos hospitalizados

Prevalence of nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in hospitalized

DOI:10.34119/bjhrv3n2-051

Recebimento dos originais: 06/02/2020

Aceitação para publicação: 16/03/2020

Ana Beatriz Alves de Sousa

Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Icesp de Brasília

Instituição: Centro Universitário Icesp

Endereço: QS 5 rua 300 lote 1, Águas Claras -DF

E-mail: anabeatriz.salv@gmail.com

Fernanda Lobato Ramalho

Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Icesp de Brasília

instituição: Centro universitário Icesp

Endereço: QS 5 rua 300 lote 1, Águas claras- DF

E-mail: nandalobator@gmail.com

Beatriz Camargo

Especialista em Análises Clínicas pela Universidade de Brasília - UNB, Especialista em Docência Universitária pelas Faculdades Integradas Unicesp, Especialista em Docência para a educação profissional pelo Senac, Especialista em Gestão Escolar pela instituição Senac.

Instituição: Centro Universitário Icesp.

Endereço: QS 5 rua 300 lote 1 - Águas Claras- DF

E-mail.: bia_biomedica@hotmail.com

RESUMO

A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase é um patógeno oportunista e tem alta correlação com as infecções nosocomiais em ambientes hospitalares, um dos maiores causadores de mortalidade e morbidade. Acomete principalmente os indivíduos imunodeprimidos, hospitalizados e que apresentam principalmente doenças de base. A *Klebsiella pneumoniae* apresenta alta resistência pelos betalactâmicos, a identificação das cepas multiresistentes é de extrema importância para o sucesso da antibioticoterapia. Metodologia: A confecção foi baseada no método observacional descritivo, qualitativo de revisão de literatura bibliográfica, foram empregados coleta de artigos do ano de 2007 ao ano de 2019.

Resultados e Discussão: A maior prevalência de IH envolve a bactéria KPC principalmente em pacientes que se encontram na UTI onde devido ao quadro de imunossupressão tornam-se suscetíveis a esse tipo de infecção. Entre os artigos pesquisados houve o predomínio do isolamento da bactéria em amostras providas do sistema respiratório e swab oral, seguido por amostras do trato urinário e posteriormente pelo tecido cutâneo, ambos os isolamentos apontaram predomínio de cepas multirresistentes principalmente por pacientes que por algum motivo passaram por procedimentos invasivos ou que fazem uso de algum tipo de sonda ou catéter. **Conclusão:** Por ser um microrganismo presente na microbiota do ser humano a bactéria torna um dos principais patógenos isolados dentro do ambiente hospitalar, por esse motivo a educação permanente de funcionários, orientação a visitantes, uso racional de antimicrobianos e capacitação de profissionais para identificação e isolamento do microrganismo são fundamentais para conter a disseminação da bactéria dentro do ambiente hospitalar.

Palavra-chave: Infecções Nosocomiais; Betalactamases; *Klebsiella pneumoniae*; KPC;

ABSTRACT

Introduction: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase is an opportunistic pathogen and has a high correlation with nosocomial infections in hospital settings, one of the major causes of mortality and morbidity. It mainly targets individuals who are immunosuppressed, hospitalized and have underlying diseases in the world population. *Klebsiella pneumoniae* is highly resistant to beta-lactamases. Identification of the multi-resistant strain is extremely important for the success of antibiotic therapy. **Methodology:** The preparation was based on the descriptive, qualitative method of reviewing the bibliographical literature, it was used the collection of articles from the year 2007 to the year 2019. **Results and Discussion:** It was noticed that the higher prevalence of HI involves KPC bacteria in patients who have been transplanted, neutropenic, mechanically ventilated and with prolonged hospitalization and / or invasive devices such as catheter and catheter. Among the articles researched, there was a predominance of bacterial isolation in samples from the respiratory system and oral swab, followed by urinary tract samples and posteriorly by cutaneous tissue, both isolates showed a predominance of multiresistant strains. **Conclusion:** Because it is a microorganism present in the human microbiota, the bacterium makes it one of the main pathogens isolated in the hospital environment, which is why the permanent education of the employees, orientation to visitors, rational use of antimicrobials and training of professionals for identification and isolation of the microorganism are fundamental to contain the spread of the bacteria within the hospital environment.

Key words: Nosocomial infection; Betalactamases; *Klebsiella pneumoniae*; KPC;

1 INTRODUÇÃO

Infecções Hospitalares (IH) ou infecções nosocomiais, de acordo com o Ministério da Saúde, são aquelas adquiridas enquanto o paciente está internado em um hospital ou com 72 horas após a alta. Essa infecção pode estar diretamente ligada a procedimentos

hospitalares ou a fatores relacionados com a hospitalização, como a má higienização do leito, infecção cruzada, estado imune, entre outros.¹

Existem alguns fatores que podem influenciar o surgimento de uma infecção hospitalar. São eles: idade, uso abusivo de antimicrobianos, imunidade, imunossupressão, procedimentos médicos e até mesmo uma falha nos procedimentos de controle de infecção, como a não utilização dos equipamentos de proteção individual ou coletivo, não seguimento de protocolos operacionais padrão (POPs) e a não higienização adequada das mãos.²

Segundo Nangino³, ocorrem infecções hospitalares em aproximadamente 10% dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs). Quando falamos em um aspecto global, as infecções hospitalares são uma das principais causas de mortalidade e morbidade.

Apesar de apresentarem um número de pacientes internados menor em UTIs do que em outros setores hospitalares, a taxa de infecção associada é discrepante quando comparadas às outras alas. Por isso, se tornam inevitáveis os cuidados diários aos indivíduos que se encontram nesse setor, através de métodos preventivos para que não haja contaminação. Um exemplo é realizar o banho em pacientes que estejam infectados ou com suspeita de infecção com clorexidina degermante durante três vezes na semana.⁴

Atualmente, cerca de 5,8 milhões de pessoas vão a óbito por complicações geradas em consequência das infecções nosocomias. Os países de média e de baixa renda podem apresentar índices mais críticos. Um exemplo é o Brasil que no ano de 2011 registrou 145.842 óbitos em relação a esse tipo de infecção.⁵

Uma vez que o tratamento é de alto custo e dispendioso, a Vigilância Epidemiológica criou um programa para o controle das taxas endêmicas. Para conseguir obter um resultado desejado, a Vigilância Epidemiológica quer controlar os fatores de risco que mais causam infecções, como os fatores pertinentes aos próprios pacientes, aos procedimentos invasivos e ao ambiente de Unidade de Terapia Intensiva.⁶

Entre os principais microrganismos oportunistas causadores de infecções hospitalares, encontramos a *Klebsiella pneumoniae* que é um bacilo Gram negativo pertencente à microbiota oral, isolado rotineiramente em indivíduos imunodeprimidos, hospitalizados e que contenham uma doença base. Geralmente os pacientes hospitalizados já apresentavam uma doença de base, as bactérias aproveitam para acometer as principais síndromes mais frequentes como: a pneumonia, as infecções em feridas, a bacteremia, a rinite crônica e atrófica, as artrites, as enterites e as meningites em crianças.⁷

A *K. pneumoniae* é uma das bactérias multirresistentes de maior importância clínica quando comparada às demais, uma vez que além de ter sido a primeira bactéria isolada em ambiente hospitalar, também é considerada o agente causador de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS), sempre aparecendo entre as bactérias mais frequentemente isoladas de acordo com o Relatório de Análise dos Indicadores de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde dos estados brasileiros de acordo com a ANVISA.⁸

As bactérias multirresistentes são aquelas que apresentam resistência a fármacos utilizados para o tratamento de infecções bacterianas. Geralmente, surgem devido ao uso inadequado de antimicrobianos ou sua propagação descontrolada pelos vetores de contaminação causando uma dificuldade em seu tratamento clínico.⁹

O aparecimento de episódios de micro-organismos multirresistentes passou a oferecer risco à saúde dos indivíduos, pois essas infecções não controladas no ambiente hospitalar podem prolongar o período de hospitalização dos pacientes dificultando o estado clínico e sua devida recuperação.¹⁰

A dificuldade no tratamento das IRAS gerado pela não divulgação dos dados pelos hospitais dificulta o diagnóstico precoce e impede também a melhoria na prevenção da contaminação, que ocorre principalmente nas UTIs.¹¹

As medidas terapêuticas se tornam limitadas. Além disso, nem todos os funcionários estão capacitados para tratar tal situação, demonstrando a extrema importância para que os profissionais da saúde se qualifiquem e coloquem em prática as ações profiláticas. A prevenção tem um papel significativo no quadro de contaminação das UTIs. Portanto, a equipe de Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) recomenda o manuseio das medidas preventivas juntamente com as ações conjuntas entre o serviço de saúde, o município, o estado e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para garantir a contenção e proliferação dos microrganismos causadores das infecções nosocomiais.¹

O objetivo desse trabalho é ressaltar a manifestação de *Klebsiella pneumoniae* no ambiente hospitalar como principal causadora de infecções nosocomiais.

2 METODOLOGIA

Este é um artigo de método observacional descritivo qualitativo de revisão bibliográfica de literatura. A obtenção de dados foi pela coleta de dados artigos científicos

do ano de 2004 ao ano de 2019 das seguintes plataformas principais: SCIELO, LILACS e PubMed.

Por esse motivo, não houve necessidade de submissão ao comitê de ética. Este estudo teve como abrangência todos os artigos correlacionados ao tema sem que fosse priorizado em fonte de dados nacionais.

Palavras chave: Revisão bibliográfica de literatura

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O nome *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) surgiu em decorrência dos primeiros achados clínicos entre o ano de 2001 e 2003, no qual foi possível isolar enzimas capazes de hidrolisar os antimicrobianos carbapenêmicos em cepas de *K. pneumoniae*. Essas bactérias produtoras de KPC tiveram rápida expansão nos Estados Unidos, países europeus e América do Sul, incluindo o Brasil.¹³

Atualmente, a *K. pneumoniae* apresenta alta taxa de resistência pelas betalactamases. Esse grupo consegue danificar os fármacos betalactâmicos, como as cefalosporinas e monobactâmicos.¹⁴

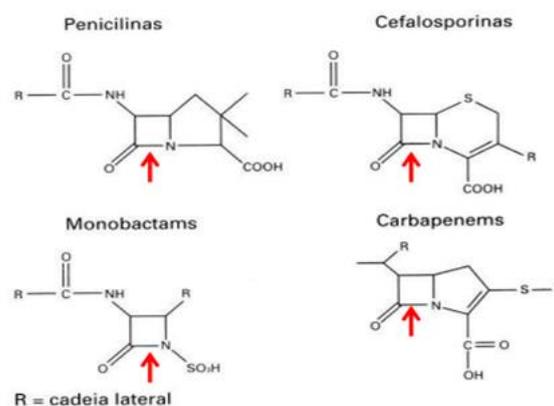


Figura 1: Estrutura dos antimicrobianos betalactâmicos (Williams,1999).

A *K. pneumoniae* apresenta alta capacidade de acumular e de transferir genes de resistência, o *BlakPC*, responsável pela enzima KPC. Esse gene está instalado nos

plasmídeos extracromossomais e podem ser deslocados durante a replicação bacteriana, favorecendo assim a disseminação de cepas multiresistentes no ambiente hospitalar.¹⁵

Algumas cepas de KPC podem apresentar espectro estendido, as chamadas de betalactamase de amplo espectro (ESBL's). Além de hidrolisarem o anel betalactâmico, elas são capazes de hidrolisar também o anel beta-lactâmico de cefalosporinas de terceira geração e dos monobactâmicos como, por exemplo, o aztreonam.¹⁶

Durante o processo de isolamento e de investigação de cepas multirresistentes de KPC, é necessário o emprego de técnicas laboratoriais específicas, como: focalização isoeletrica, teste de Hodge modificado, E- test®, teste difusão e o PCR para a pesquisa do gene *bla_{KPC}*, sendo o E- test®, o mais empregado para a identificação da rotina hospitalar, pela sua fácil execução e baixo custo.¹⁷

A correlação clínica entre a KPC e as infecções nosocomiais tem um resultado significativo no âmbito de Saúde Pública Mundial, propagando de forma acelerada e abrangente esse tipo de infecções tem apresentado altas taxas de colonização e virulência, dificultando assim seu diagnóstico e tratamento adequado.¹⁸

A ANVISA criou normas para venda de antimicrobianos apenas com a receita médica a fim de contribuir para a redução de resistência bacteriana, não podemos deixar de citar que os gastos com os antimicrobianos podem atingir mais de 50% dos gastos totais de medicamentos hospitalares.^{19,20}

Estima-se que resistência da KPC é expressa em até 95% dos antimicrobianos existentes no mercado farmacêutico.²¹

O risco médio de pacientes internados em UTIs adquirirem infecções nosocomiais por KPC é em média de 5 a 10 vezes maior que em indivíduos internados em outras clínicas hospitalares. Mesmo com menor número de leitos a mortalidade desses indivíduos apresentam maior número (variação de 10 a 80% de acordo com a patologia de base) devido à suscetibilidade imunológica e a associação de infecção cruzada, principalmente em relação à má utilização de EPIs.²²

Percebe-se, então, que a maior prevalência de IH envolve este tipo de bactéria, principalmente em pacientes transplantados, neutropênicos, em ventilação mecânica, com internação prolongada e/ou com dispositivos invasivos como cateter e sonda. Além disso, existe a necessidade de se obter um diagnóstico preciso e bem direcionado, a fim de promover a terapia eficiente e obter um bom prognóstico dos pacientes envolvidos nos casos suspeitos de infecção por KPC.²³

Em 2015, os dados de controle liberados pela ANVISA, mostraram que a *K. pneumoniae* é a bactéria principal causadora de infecção da corrente sanguínea nas unidades de terapia intensiva no país.²⁴

Atualmente, existem duas drogas para o tratamento dessa bactéria produtora de carbapenemase, a primeira é chamada de sideróforo que atua na capacitação do ferro pela bactéria. A segunda, o vaborbactam, é associada ao meropenem que inibe certos mecanismos enzimáticos da bactéria. Esse tem a vantagem de não ter uma influência das bombas de efluxo.²⁵

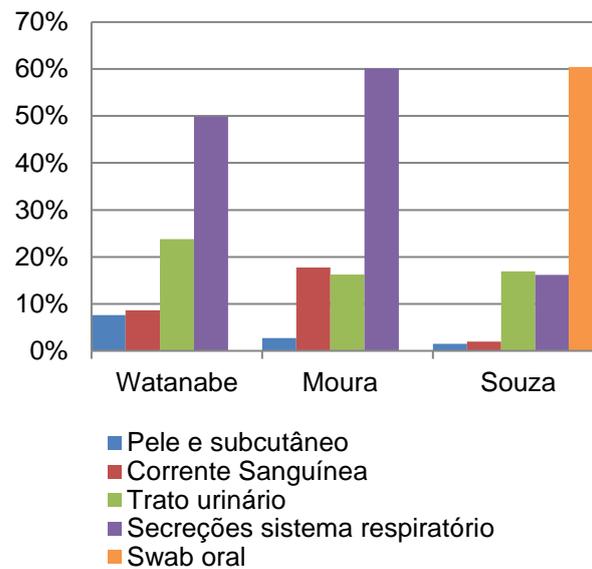
De acordo com um estudo realizado por Watanabe²⁶ na cidade de Londrina, no qual buscava identificar a presença KPC em amostras biológicas de 1380 pacientes hospitalizados, as secreções provindas do sistema respiratório apresentou maior positividade com 688 pacientes (49,9%), seguidos por aquelas do trato urinário, 329 pacientes (23,8%), corrente sanguínea, 119 pacientes (8,6%) e pele/ tecido subcutâneo, 105 pacientes (7,6%).

Moura²⁷, durante seu levantamento realizado com 640 pacientes de um hospital da cidade de Teresina, sua maior positividade também foi em amostras do sítio respiratório com 237 pacientes (60,15%), seguido de corrente sanguínea 70 pacientes (17,77%), trato urinário 64 pacientes (16,24%) e pele/ tecido subcutâneo 11 pacientes (2,70%).

Em contrapartida, Souza²⁸, em seu artigo realizado com 591 internados na região norte do Paraná, a predominância da bactéria isolada foi em swab oral 357 pacientes (60,4%), seguidos por trato urinário 98 pacientes (16,9%), secreção traqueal 96 pacientes (16,2%) corrente sanguínea 12 pacientes (2%) e pele/subcutâneo pacientes (1,5%), conforme demonstrado no Gráfico 1.

Conforme demonstrado nos dados descritos a baixo, a KPC é uma bactéria oportunista que pode ser isolada em diversos sítios por uma contaminação direta ou indireta. Por estar presente na microbiota oral do ser humano, os maiores índices são em secreções oriundas do sistema respiratório e swab oral, uma vez que indivíduos hospitalizados apresentam maiores índices de imunossupressão, e o uso de ventilação artificial permitindo, assim, a proliferação e possível foco infeccioso da bactéria multirresistente.

Gráfico 1 - Principais sítios de colonização de acordo com a literatura referenciada.



Fonte: Watanabe²⁶, Moura²⁷, Souza²⁸

De acordo com a bibliografia pesquisada dentre as cepas de *K. pneumoniae* causadoras de infecção hospitalar, existe uma propensão de apresentarem a enzima betalactamase.

Em seu estudo, Rossi²⁹ conseguiu identificar 2.318 pacientes com o diagnóstico clínico relacionado à infecção nosocomial ocasionada pela *K. pneumoniae*. Nesse estudo, entre 1.573 indivíduos, 67,9% (1.069 pacientes) apresentaram a presença da enzima carbapenemase nas cepas isoladas, definindo assim a presença da bactéria multirresistente. Borges³⁰ também encontrou predominância de cepas resistentes pela análise de 75 pacientes de um hospital em Porto Alegre, onde 77,3% das amostras foram coletadas de internados na UTI.

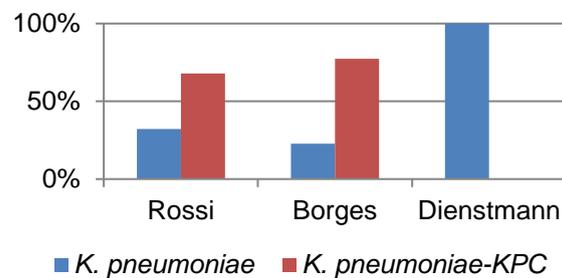
Entretanto, o autor Dienstmann²⁵ apresentou dados controversos. Após a análise de 30 amostras, nenhuma cepa apresentava a enzima carbapenemase. Gráfico 2

Alguns surtos causados pela KPC no ambiente hospitalar vêm aumentando com o decorrer dos anos e se tornando um problema de Saúde Pública em todo o mundo, com o agravante de altas taxas de mortalidade associada as infecções nosocomiais. Como a bactéria costuma acometer pacientes imunodeprimidos, sua ampla disseminação no ambiente hospitalar torna difícil o controle e gera uma grande preocupação com esses índices de letalidade.²⁹

Resende³¹ apontou que a maioria dos casos ocorreram nas unidades de cuidados intensivos. O estudo relatou a prevalência de 42 adultos (66,7%) internados na UTI seguidos por 7 (11%) adultos na clínica médica, 4 (6,3%) na cirurgia geral, 2 (3,2%) na unidade de terapia intensiva cardiológica e 2 (3,2%) no transplante de medula óssea.

Seibert³² correlacionou a infecção nosocomial por KPC com algum dispositivo invasivo, como cateteres ou sondas. Esses pacientes eram provindos 29,8% da clínica cirúrgica, 25,6% da UTI, 17% do Pronto Socorro, 14,9% na Clínica ginecológica e obstetrícia; 10,6% no ambulatório.

Gráfico 2- Comparação entre os dados de isolamento de *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella pneumoniae* - KPC.



Fonte: Rossi²⁹, Borges³⁰, Dienstmann²⁵

Como já mencionado, o KPC, por se tratar de um micro-organismo oportunista, indivíduos que realizaram ou estão sob intervenção de procedimentos invasivos possuem maiores chances de serem colonizados e, assim, evoluírem para quadros mais complicados de infecções hospitalares.

Conforme os dados de Alves³³, em média 41% das infecções hospitalares são protagonizadas por KPC. No estudo, entre os pacientes analisados, a maior parte estava internada em leitos de UTI em decorrência de complicações que evoluíram para um quadro mais severo.

De acordo com os casos de bacteremias apontado por Ramírez³⁴, de 286 amostras, 191 foram isoladas a bactéria *K. pneumoniae* betalactamase. Nesse estudo, a relação do uso de cateter venoso central (64%) e sonda Foley (48%), que são indicadas para processos pré-operatórios e cirúrgicos, foram essenciais para a propagação e disseminação de sepse (49%) e choque séptico (37%) dos internados.

Andrade³⁵ demonstrou que dos pacientes internados na UTI, 30,7% apresentavam bacteremia, 23,1% infecções intra-abdominais e 17,9% pneumonias.

De acordo com Faria Junior³⁶, as bacteremias ocasionadas pela KPC são devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos e têm levado a multirresistência de cepas cada vez mais preocupantes para a área médica, além de apresentarem uma rápida dispersão e complicação no quadro evolutivo do paciente.

Existem vários fatores que contribuem para a multirresistência desses patógenos, incluindo o uso abusivo de antibióticos e a capacidade das bactérias transmitirem seu material genético com a informação de resistência a antimicrobianos. As bactérias Gram negativas se destacam por produzirem a carbapenemase, podendo associar esta característica às enterobactérias, que conferem resistência aos antibióticos da classe dos carbapenêmicos: meropenem, ertapenem, imipenem e doripem. Dessa forma, o uso dessas drogas é limitado ao ambiente hospitalar e são utilizadas em infecções nosocomiais em quadros de último recurso para estabelecer a eficácia no tratamento. Além disso, as bactérias são capazes de inativar agentes β -lactâmicos.³⁷

4 CONCLUSÃO

É importante ressaltar que o objetivo desse estudo foi demonstrar a presença KPC dentro do âmbito hospitalar, que devido a colonização mais recorrente na microbiota oral, contribui para maiores índices de isolamento em amostras provindas desse sítio. Além disso, o fato de pacientes com quadro de supressão imunológica passarem por procedimentos invasivos associados ao uso de antimicrobiano de amplo espectro podem ter contribuído para essa crescente expansão no microrganismo com significativas taxas de resistências.

A educação permanente da equipe de saúde e visitantes a respeito de medidas preventivas, como a higienização correta das mãos, precauções de contato, uso racional de antimicrobianos por parte do corpo clínico, são medidas necessárias para conter os altos índices contaminação e agravos por parte das cepas multirresistentes.

Portanto, a KPC vem se tornando um problema de Saúde Pública, necessitando do emprego recorrente de medidas coletivas entre a equipe multiprofissional, sejam as que mantêm o contato direto com o paciente, aos que trabalham no diagnóstico laboratorial e aos que indiretamente frequentam o ambiente hospitalar.

REFERÊNCIAS

- 1- ANVISA. **Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde**. 2005 Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-debusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2869407&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=controle-de-infeccoes-ospitales&inheritRedirect=true> Acesso em :15/09/2018 às 15:52.
- 2- Universidade Federal de Juiz de Fora Hospital Universitário EBSEH- EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. **MANUAL DE PROCEDIMENTOS E CONDUTAS PARA PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE** 2017/2019 disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/222346/2344967/MANUAL+2017a.pdf/2360905a-78ae-4edc-aa57-2d0dcfc66fef> acesso em 12/03/2019 as 16:08
- 3- NANGINO, Glaucio de Oliveira et al. **Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais**. Rev. bras. ter. intensiva [online]. 2012, vol.24, n.4, pp.357-361. ISSN 0103-507X. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2012000400011>. Acesso em : 08/03/2019 às 19:23
- 4- ANVISA. **Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microorganismos multirresistentes**. Nota Técnica nº 01/10. Disponível em : <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Preven%C3%A7%C3%A3o+e+o+Controle+da+Resist%C3%Aancia+Microbiana+nos+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d> Acesso:23/06/2019 as 21:12.

5- ASSIS, Cíntia de. **Atendimento ODONTOLÓGICO NAS UTIs.** Rev. Bras. Odontol.[online]. 2012, vol.69, n.1, pp. 72-75. ISSN 1984-3747.Disponível em:<<http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rbo/v69n1/a16v69n1.pdf>> Acesso: 05/04/2019 às 20:34

6- ALVAREZ-LERMA, F. et al. **Staphylococcus aureus Nosocomial infections in critically ill patients admitted in intensive care unit.** *Med. Clin, Barcelona*, v.126(17): p.641-6, May, 2006. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16759562> Acesso: 23/06/2019 as 21:15.

7- UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO Hospital de Clínicas Comissão de Controle de Infecção Hospitalar Protocolos de Controle de Infecção Bactérias Multirresistentes **1 Prevenção e controle de infecção/colonização por klebsiella pneumoniae resistente aos carbapenêmicos (kpc) e enterococcus resistente a vancomicina (vre)** -SOUZA, C. M. A. M. et al. Representações sociais das implicações legais da infecção hospitalar e seu controle. *Rev. BrasEnferm, Brasília (DF)*, 60 (4):428-33, jul. –ago. 2007 Disponível em :<http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/0/Preven%C3%A7%C3%A3o+infec%C3%A7%C3%A3o+e+coloniza%C3%A7%C3%A3o+por+KPC+e+VRE.pdf/f55d6386-f80a-40d7-a22a-> Acesso 23/06/2019 as 21:17.

8- SMITH Moland E, Hanson ND,Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ,Hossain A, et al. **Plasmid-mediated,carbapenem-hydrolysing beta-lactamase, KPC-2, in Klebsiella pneumonia isolates.** *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(3):711-4.Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg124>. PMID:12615876.Acesso 20/05/2019 as 22:01

9- BRADFORD, PA, S. BRATU, C. URBANO, M. VISALLI, N. MARIANO, D. LANDMAN, JJ RAHAL, S. BROOKS, S. CEBULAR E J. QUALE. 2004. **Surgimento de carbapenem resistentes Klebsiella espécies que possuem a classe A carbapenem-hidrólise KPC-2 e inibidor resistente TEM-30 β-lactamases em Nova York.** *Clin.Infect.*

Dis. 39 : . 55-60 Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/46201841/495-1578-1-pb/3> Acesso: 21/06/2019 as 18:55

10- ALVAREZ LERMA et al., **A Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC): Bactérias multirresistentes.** 2006 Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas-izabela/index.php/aic/article/view/495> Acesso em:23/06/19 as 21:32

11- SOUZA et. **Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero klebsiella em uma Unidade de Terapia Intensiva.** 2007 Disponível em : <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2015/v13n2/a4740.pdf> Acesso em 23/06/19 as 21:33.

12-ANVISA, **Protocolos de controle de infecção. (Medidas de prevenção) MINISTÉRIO DA SAUDE; Portaria nº 2016,** de 11 Maio de 1998. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html Acesso em: 20/10/2018 às 17:45

13-SANTOS, Daniella, **Características microbiológicas de Klebsiella pneumoniae isoladas no meio ambiente hospitalar de pacientes com infecção nosocomial,** 2007 Disponível em:<http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/handle/tede/3413> , Acesso em : 04/11/2018 às 22:19

14- OLIVEIRA;VINICIUS , **Bactérias multirresistentes Klebsiella pneumoniae carbapenemase – enzima KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde.**2014 Disponível em : <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUOS-AEDQRM> Acesso em 23/06/2019 as 21:36.

15- DIENSTMANN, Rosabel et al. **Avaliação fenotípica da enzima Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar.** J. Bras. Patol. Med. Lab. vol.46, n.1, pp.23-27, 2010. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000100005

Acesso 23/06/19 as 21:38

16- COSTA, J.F.C. **Klebsiella pneumoniae carbapenemase – disseminação de determinantes genéticos de resistência em isolados clínicos de três unidades hospitalares de Lisboa. Dissertação (Mestrado em microbiologia aplicada 2013).** Repositório da Universidade de Lisboa, 2013. Disponível em: <http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/9640/1/ulfc103130_tm_joana_costa.pdf>. Acesso em 12/01/2019.

17- SCHENKEL, Tiago Sfredo. **KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE (KPC): Uma nova ameaça em resistência bacteriana.** 2009 Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas-izabela/index.php/aic/article/download/495/480>, Acesso 23/06/19 as 21:39

18- GASPAR, G.G. **Induction and nosocomial dissemination of carbapenem and polymyxin-resistant Klebsiella pneumoniae.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2015, vol.48, n.4, pp.483-487. E pub June 26, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822015000400483&script=sci_abstract>. Acesso em 10/06/2019 as 19:38

19- BEHAR, P.R.; ALVES, A.P. **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil.** Rev, da AMRIGS, Porto Alegre, p.213-218,2013. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/eins/v12n3/pt_1679-4508-eins-12-3-0282.pdf>. Acesso em 08/04/2019.

20- ANVISA **,Infecções relacionadas à assistência a saúde causadas por enterobactérias do estado do Tocantins,** <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/plano-de-contingencia-dos-mecanismos-de-resistencia-aos-carbapenemicos-nas-infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-causadas-por-enterobacterias-do-estado-do-tocantins> Disponível em :13/06/2019 as 18:25

21- OSÓRIO DE CASTRO, S., C.G.S. (Coord.). **Estudos de utilização de medicamentos, noções básicas.** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. Disponível em: <https://static.scielo.org/scielobooks/zq6vb/pdf/castro-9788575412657.pdf> Acesso em: 23/06/19 as 21:43.

22- POTOCKI, M.; GOETTE, J.; SZUCS, T.D.; NADAL, D. **Prospective survey of antibiotic utilization in pediatric hospitalized patients to identify targets for improvement of prescription.** *Infection*, v.31, p. 398-403, 2003. Disponível em: - <https://portugues.medscape.com/verartigo/6501659> acesso em 13/04/2019 as 15:39

23-GDF, **Relação de Medicamentos Padronizados da SES/DF.** Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/images/assistencia%20farmaceutica/DIASF/7_-7Relacao_de_Medicamentos_Padronizados.pdf>, Acesso em 14/04/2019 as 16:32

24- (ANVISA) Brasil. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes..** Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude> Acesso em: 20/05/2019 as 14:28

25- DIENSTMANN, R. et al. **Avaliação fenotípica da enzima Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) in Enterobacteriaceae de Ambiente Hospitalar.** *J. Bras. Patol. Med. Laboratório*, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167624442010000100005&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20/05/2019 as 15:16

26- WATANABE, ÉRIKA et al. **Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes acometidos por trauma,** 2015, Disponível em: <https://portugues.medscape.com/verartigo/6501659> acesso em 13/04/2019 as 22:34

27- MOURA et al., **Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino**, 2007, Rev. bras. enferm. [online]. 2007, vol.60, n.4, pp.416-421. ISSN 0034-7167. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672007000400011>, acesso: 30/06/19 as 12:20.

28- SOUZA et al. **Fatores associados à mortalidade de pacientes com enterobactéria resistente aos carbapenêmicos** Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2016/vol49n2/AO3-Fatores-associados-Mortalidade-de-pacientes-com-ERC.pdf> , Acesso 23/06/19 as 21:46

29- ROSSI et al. **Evolução da resistência de Klebsiella pneumoniae no Hospital Universitário de Londrina no período de 2000 a 2001 , 2015** Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/download/19397/17011>, Acesso 23/06/19 as 21:48.

30- BORGES et al. **Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, 2015** Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=780280&indexSearch=ID> , Acesso 23/06/19 as 21:48

31- RESENDE et al, **Intervenção em surto de Klebsiella pneumoniae produtora de betalactamase de espectro expandido(ESBL) em unidade de terapia intensiva neonatal em Teresina, Piauí.** 2011 Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222014000100177&script=sci_abstract&tlng=pt Acesso em 23/06/19 as 21:50.

32-,SEIBERT et al,**Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Klebsiella pneumoniae carbapenemase em um hospital escola 2014** Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v12n3/pt_1679-4508-eins-12-3-0282.pdf , Acesso 23/06/19 as 21:51.

33-ALVES et al, **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Klebsiella pneumoniae carbapenemase em um hospital escola 2014**. Disponível em : http://www.scielo.br/pdf/eins/v12n3/pt_1679-4508-eins-12-3-0282.pdf , 23/06/2019 as 15:45

34- ALFARRO et al **Al Incidência de Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase (KPC) em ambiente hospitalar 2016**, Disponível em: http://www.fepeg2015.unimontes.br/sites/default/files/resumos/arquivo_pdf_anais/incidencia-de-infeccoes-por-klebsiella-pneumoniae-carbapenemase-em-unidade-de-terapia-intensiva-uti.pdf Acesso 23/06/10 as 21:54

35- ANDRADE , **Klebsiella pneumoniae produtorade carbapenemasedo tipo KPC: Disseminação mundial e situação atual no Brasil** , 2011 Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190103_214103.pdf Acesso: 24/06/2019 as 09:49

36- FARIA,JUNIOR et al, **Caracterização de cepas de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenems isoladas no Distrito Federal.2014**
<http://www.pgbm.unb.br/images/sampledada/dissertacoes/2014/Celio%20de%20Faria%20Junior.pdf> Disponível em :24/06/2019 as 20:38

37-Vinicius Oliveira, **Bactérias multirresistentes Klebsiella pneumoniae carbapenemase – ENZIMA KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde(IRAS) 2014** , Disponível em: https://www.google.com/search?ei=RB8QXdjROLW-5OUPhqefoAI&q=Bact%C3%A9rias+multirresistentes+Klebsiella+pneumoniae+carbapenemase+%E2%80%93+ENZIMA+KPC+nas+Infec%C3%A7%C3%B5es+Relacionadas+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde%28IRAS%29+2014+&oq=Bact%C3%A9rias+multirresistentes+Klebsiella+pneumoniae+carbapenemase+%E2%80%93+ENZIMA+KPC+nas+Infec%C3%A7%C3%B5es+Relacionadas+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde%28IRAS%29+2014+&gs_l=psy-

Brazilian Journal of health Review

ab.3..35i39l6.43742.46505..47246...1.0..0.0.0.....0....1j2..gws-wiz.....6.XOFHZpNMy5E

Acesso25/06/2019 as 08:27