Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil

Nosocomial infections by KPC-producing enterobacteria in a tertiary hospital in Southern Brazil

Anelise Pezzi Alves[1], Paulo Renato Petersen Behar[2]

RESUMO

Introdução: A prevalência do gene blaKpc entre as bactérias gram-negativas continua a aumentar globalmente e está se disseminando em nosso hospital desde 2009. O tratamento de infecções causadas por esses patógenos constitui um desafio para os médicos. **Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo. Descrevemos as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes que apresentam, em exames de espécimes clínicos, enterobactérias produtoras do gene blaKpc (KPC) entre 2009 e 2012 em um hospital terciário em Porto Alegre, Brasil. **Resultados:** Setenta e sete pacientes foram incluídos nesse estudo. Destes, 47 (61%) desenvolveram quadro de infecção por KPC. A taxa de mortalidade associada à infecção por KPC foi de 18% entre todos 77 pacientes. **Conclusão:** A infecção por KPC está associada à alta mortalidade. A implementação de medidas de controle de infecção e política de uso de antimicrobianos são importantes para a redução da disseminação de KPC.

UNITERMOS: blaKpc, Enterobactérias, Controle de Infecção, Resistência Bacteriana.

ABSTRACT

***Introduction**: The prevalence of the gene blaKpc among gram-negative bacteria continues to increase globally and is spreading in our hospital since 2009. The treatment of infections caused by these pathogens is a major challenge for physicians.* ***Methods**: A retrospective descriptive study. We describe the clinical and epidemiological characteristics of patients who presented gene blaKpc-producing (KPC) enterobacteria in clinical specimens tests between 2009 and 2012 in a tertiary hospital in Porto Alegre, Brazil.* ***Results**: Seventy-seven patients were included in this study. Of these, 47 (61%) developed a picture of KPC infection. The mortality rate associated with KPC infection was 18% among all 77 patients.* ***Conclusion**: KPC infection is associated with high mortality. The implementation of infection control measures and antimicrobial use policy are important for reducing the spread of KPC.*

KEYWORDS: blaKPC, Enterobacteria, Infection Control, Bacterial Resistance.

INTRODUÇÃO

Enquanto os micro-organismos estão na terra há milhões de anos, somente em 1932 a terapia antimicrobiana tornou-se disponível com a descoberta das sulfonamidas. Em 1940, a terapia com penicilina tornou-se disponível em larga escala, dando origem à era dos antibióticos. No mesmo ano de 1940, foi descoberto o primeiro produto bacteriano resistente a um agente antibacteriano. Em 1950, no Japão, foi relatada a primeira grande epidemia de gastroenterite naquele país, cujas bactérias causadoras eram resistentes aos antibióticos. E, desde então, foram descritos vários mecanismos de resistência que, hoje em dia, são detectados pelo antibiograma tradicional e por técnicas moleculares (1).

Nos últimos anos, surgem frequentemente novas técnicas, equipamentos e tecnologias que permitem o aumento da longevidade da população que tem acesso aos cuidados

[1] Médica Infectologista do Serviço de Controle de Infecção do Hospital Nª. Sra. da Conceição. Residência Médica em Infectologia.
[2] Doutor em Medicina. Responsável pela Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

médico-hospitalares. A sobrevida dos pacientes com neoplasias, doenças autoimunes e imunodeficiências aumentou significativamente. Entretanto, a principal complicação do tratamento destes mesmos pacientes e outros são as doenças infecciosas. E um fator importante que leva à falha de tratamento das doenças infecciosas é não resposta à terapia anti-infecciosa instituída (2). E grande parte desta não resposta deve-se a mecanismos criados pela microbiota, os quais neutralizam a ação dos anti-infecciosos (3).

A resistência aos antibióticos betalactâmicos se dá por vários mecanismos, como alteração do alvo, alteração da expressão de porinas, sistema de efluxo, e produção de enzimas. A resistência aos betalactâmicos mais importante ocorre por meio das enzimas produtoras de betalactamases, que hidrolisam o anel betalactâmico. Os dois grupos mais preocupantes são o grupo das betalactamases de aspecto ampliado e os da carbapenemases, que hidrolisam os carbapenêmicos e também todas outras classes de betalactâmicos.

As carbapenemases mais prevalentes em enterobactérias são codificadas por genes dos grupos *bla*Kpc, *bla*IMP, *bla*VIM, *bla*Ndm e *bla*Oxa (4). As carbapenemases ocorrem mais frequentemente em bactérias gram-negativas fermentadoras da glicose, conhecidas como enterobactérias, predominantes nos gêneros *Klebsiella, Serratia, Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Samonella, Proteus, Morganella* (5). Podem ser encontradas também em bactérias gram-negativas não fermentadoras, como espécies de *Acinetobacter* (6), e de *Pseudomonas* (7).

Carbapenemases são enzimas plasmídio-mediadas que conferem resistência a todos antibióticos betalactâmicos. As bactérias que contêm o gene *bla*KpC, o qual codifica a produção de carbapenemases, apresentam resistência aos antibióticos betalactâmicos e impedem que os antibióticos ajam contra essas infecções. Segundo a classificação molecular de Ambler, as KpCs estão inseridas na classe A de Ambler e podem hidrolisar todas as moléculas dos antibióticos betalactâmicos: penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenemas (8). Tais classes terapêuticas representam a maioria dos antibióticos usados para o tratamento de infecções nosocomiais, tornando-se extremamente desafiador o tratamento quando as carbapenemases inativam medicamentos como ceftazidima, piperacilina-tazobactam, ertapenem, meropenem e imipenem (9). Até então, estes eram considerados os antibióticos mais eficientes para tratamento das infecções relacionadas à assistência à saúde.

As carbapenemases são transmitidas a diferentes cepas de enterobactérias através de plasmídeos, que são pequenas moléculas circulares de DNA, capazes de se replicarem, independentemente do DNA cromossômico, e permitem a troca de material genético entre gêneros e espécies diferentes de enterobactérias (10). A disseminação plasmidial explica o rápido desenvolvimento de surtos em ambientes hospitalares.

A experiência de identificação e combate a surtos causados por bactérias produtoras de *bla*Kpc em países como a Grécia e Israel demonstra que um curto período de tempo transcorreu, desde o surgimento em hospitais até a endemicidade do mecanismo de resistência, nestes países (11). Soma-se a isso o fato de que esses plasmídeos, que contêm o gene *bla*Kpc, frequentemente transportam genes que também codificam resistência aos aminoglicosídeos, sulfas e fluorquinolonas (12), assim como já existem relatos de resistência à tigeciclina por essas cepas (13). O tratamento de pacientes com essas infecções torna-se, então, extremamente complicado, pela falta de alternativas (14). A incidência de KPC é alta em pacientes com patologias crônicas, em pacientes de terapia intensiva, pacientes imunossupressos e em pacientes cirúrgicos (15).

A colonização é um pré-requisito para desenvolver infecção, porém nem todos os pacientes que se encontram colonizados, ou seja, portadores de KPC, chegam a desenvolver a infecção (16).

O objetivo do presente estudo foi descrever a incidência de infecções hospitalares, a partir do isolamento, em exame microbiológico clínico, de todas bactérias produtoras de *bla*Kpc no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), de janeiro de 2009 a dezembro de 2012. Descrever o perfil epidemiológico desses pacientes, dos pacientes colonizados por espécies de KPC, e dos pacientes que desenvolveram infecção por esse micro-organismo. Determinar idade, sexo, número de comorbidades, tempo de internação até a coleta do exame, área de internação, espécie isolada e espécime clínico do exame. No último ano até a coleta do exame de KPC: passagem na UTI, quantidade de procedimentos invasivos realizados, número de classes de antibióticos utilizados, cirurgia, história de colonização ou infecção por micro-organismo multirresistente. Descrever o desfecho e a relação com o óbito de todos esses pacientes. Nos pacientes que desenvolveram infecção, descrever a síndrome infecciosa e se houve associação de antibióticos no tratamento. Descrever, para a espécie de enterobactéria mais frequentemente isolada, a suscetibilidade aos antimicrobianos.

MÉTODOS

Ambiente de estudo

A pesquisa foi realizada pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), nas suas unidades e enfermarias. Trata-se de um hospital de nível terciário, que pertence ao Grupo Hospitalar Conceição (GHC), vinculado ao Ministério da Saúde do Brasil, localizado na zona norte de Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul. Possui aproximadamente 800 leitos clínicos e cirúrgicos de adultos e é responsável por 25% dos atendimentos de emergência da cidade. O hospital conta com uma Unidade de Terapia Intensiva com quatro áreas (17). Os dados microbiológicos foram obtidos de análises realizadas na rotina assistencial do Laboratório de Análises Clínicas (LAC-HNSC) – Setor de

Microbiologia – deste hospital. As culturas dos pacientes internos são realizadas pela automação Vitek II Compact, última geração. Todas as culturas são supervisionadas pelos Bioquímicos e, quando necessário, aplicado outro método tecnológico para confirmar determinadas resistências, como microdiluição em caldo, por exemplo. Quando é identificada resistência de uma enterobactéria a um carbapenêmico, o isolado era enviado para laboratório externo, a fim de realizar o teste para detecção molecular por PCR do gene *bla*Kpc 2.

As variáveis em estudo, listadas a seguir, foram obtidas pela revisão do prontuário eletrônico dos pacientes com exame molecular positivo para o gene *bla*Kpc obtido de espécimes clínicos. O diagnóstico de infecção por KPC foi realizado pelo médico assistente e documentado em prontuário. Foi definido como óbito relacionado quando este aconteceu durante o período de infecção pelo KPC, e óbito não relacionado o óbito ocorrido após o episódio da infecção, quando esta foi tratada e curada, ou o óbito em pacientes colonizados.

Tipo de estudo

Estudo descritivo retrospectivo

Universo e Amostragem

Descrição de dados de todos pacientes com exame molecular positivo para enterobactérias produtoras de *bla*Kpc, a partir de isolados em exame clínico, de 2009 a 2012 no Hospital Nossa Senhora da Conceição. Não houve, portanto, amostra.

Critérios de inclusão: Todos os pacientes que apresentaram, durante sua internação, exame molecular positivo para *bla*Kpc, a partir de isolamento de enterobactéria carbapenêmico-resistente, em exame microbiológico clínico, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012.

Critérios de exclusão: pacientes que apresentaram resultado positivo para *bla*Kpc em *swab* para varredura e pesquisa de contatos.

RESULTADOS

No total, 77 pacientes apresentaram, entre 2009 e 2012, exame clínico positivo para enterobactéria produtora de *bla*Kpc (KPC) no HNSC. Eram 47 (61%) pacientes do sexo masculino e 30 (38%) do sexo feminino. A média de idade foi de 60 anos; desvio-padrão: 17,1; e a mediana de 63 anos de idade. Cinquenta por cento dos pacientes estavam na faixa etária de 51 a 71 anos, e 90% entre 33 e 82 anos.

A média de dias decorridos entre a data de internação e a data da coleta do exame de KPC foi de 37 dias; desvio-padrão: 35,5; e mediana de 27 dias. Em 50% dos pacientes, este período transcorreu entre 14 e 45 dias de internação, e 90% entre 9 e 87 dias.

Os pacientes estavam assim distribuídos: 25 (32%) deles internados nas áreas cirúrgicas, 24 (31%) pacientes nas especialidades clínicas e medicina interna, 23 (29%) nas quatro áreas da UTI, 4 (5%) na Emergência e 1 (1,2%) paciente no Programa de Atenção Domiciliar (PAD).

Os pacientes que apresentavam 3 ou mais comorbidades totalizavam 67 (87%), e os que apresentavam 1 ou 2 comorbidades eram 10 (12%) pacientes.

Apresentavam internação prévia no ano anterior 27 (35%) pacientes. Foram submetidos a alguma intervenção cirúrgica nos 3 meses anteriores à data da coleta do exame 49 (63%) pacientes, e 5 (6%) pacientes não foram submetidos a cirurgias nos últimos 3 meses, mas o foram entre os 4 e 12 meses anteriores a esta data. Vinte e três pacientes (29%) não foram submetidos a nenhuma cirurgia nos 12 meses anteriores à coleta do exame.

Do total de pacientes, 29 (37%) estiveram internados na UTI em algum momento nos 3 meses anteriores ao exame, 2 (2,5%) pacientes nos 4 a 12 meses anteriores e 46 (59%) pacientes não internaram em UTI no último ano. Todos os 77 pacientes foram submetidos a procedimentos invasivos previamente, e destes, 57 (74%) foram submetidos a 3 ou mais procedimentos nos 3 meses anteriores à data do exame, e 19 (24%) pacientes a 1 ou 2 procedimentos invasivos nos últimos 3 meses. Somente 1 (1,2%) paciente não foi submetido a nenhum procedimento invasivo nos 3 últimos meses, mas o foi entre os 4 e 12 meses anteriores à data do exame.

Dos 77 pacientes, a enterobactéria produtora de Kpc foi o primeiro micro-organismo multirresistente isolado no último ano em 49 (63%) pacientes. Apresentavam um micro-organismo multirresistente isolado nos últimos 3 meses 14 (18%) pacientes, 2 ou mais multirresistentes isolados nos últimos 3 meses em 11 (14%) pacientes, e isolamento de 1 micro-organismo multirresistente nos 4 a 12 meses anteriores em 3 (3,8%) pacientes.

Em relação ao uso de antibióticos, 37 (48%) pacientes fizeram uso de 3 ou mais classes de antibióticos nos últimos 3 meses, 20 (25%) fizeram uso terapêutico de 1 classe nesse período, e 18 (23%) pacientes, uso de 2 classes de antimicrobianos. Um (1,2%) paciente fez uso somente de terapia antimicrobiana nos 4 a 12 meses anteriores e 1 (1,2%) paciente não usou nenhum antibiótico no último ano.

Os espécimes clínicos nos quais a enterobactéria foi isolada foram urina em 34 (44%) exames, trato respiratório em 14 (18%) exames, pele em 11 (14%), sangue em 8 (10%), trato gastrointestinal em 4 (5,1%), ponta de cateter em 3 (3,8%), osso em 2 (2,5%) e sítio cirúrgico em 1 (1,2%).

As enterobactérias isoladas produtoras de *bla*Kpc foram *Klebsiellapneumoniae* em 41 (53%) pacientes, *Serratia marscescens* em 16 (20%) pacientes, *Enterobacter clocae* em 9 (11%), *Enterobacter sp* em 4 (5%) pacientes, *Escherichia coli* e *Klebsiella oxytoca* cada uma em 2 (2,5% cada) pacientes, e *Klebsiella ozanae*, *Proteus agglomerans* e *Proteus mirabillis* individualmente isolados em somente 1 (1,2%) paciente. Foi pes-

quisada a sensiblidade da *Klebsiella pneumoniae* demonstrada ao antibiograma, pois essa foi a espécie isolada em maior quantidade, em 41 (53%) dos 77 pacientes. Obteve-se sensibilidade de 70% para a Gentamicina; 97,5% para Amicacina; 63,4% para Ciprofloxacin; 7,3% para Cotrimoxazol; 2,4% para Ertapeném, 2,4% para Imipeném e 4,8% para o Meropeném. Em todas essas amostras, nenhuma *Klebsiella pneumoniae* apresentou MIC maior que 32 para o Meropeném ou para o Imipeném. Os demais antibióticos não foram testados em todas as amostras. Para a sensibilidade à Colistina, 34 amostras foram testadas e 22 (64,7%) destas apresentaram sensibilidade. Para a Polimixina B, 21 amostras foram testadas e destas, 13 (61,9%) foram sensíveis. Quanto à Tigeciclina, 39 amostras foram testadas e destas, 31 (79,4%) apresentaram sensibilidade.

A incidência de infecção por enterobactéria produtora de *bla*Kpc entre os pacientes com isolamento desta enterobactéria em exame clínico microbiológico foi de 61%. Sendo assim, 30 (38%) dos pacientes do estudo apresentaram somente colonização por este micro-organismo. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: os que apresentaram infecção por KPC e os que apresentaram colonização. Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Dos 47 pacientes com infecção, 14 (30%) tiveram pielonefrite; 12 (25%), sepse; 10 (21%), pneumonia; 4 (8%), cistite; 3 (6%), peritonite terciária; 1 (2%), infecção de ferida operatória; 1 (2,1%), infecção de partes moles; 1 (2%), empiema pleural, e 1 (2%), osteomielite crônica. Destes 47 pacientes, 32 (68%) foram tratados com monoterapia antimicrobiana, e 15 (31%) receberam associação de dois ou mais antibióticos.

Dos 32 pacientes que usaram monoterapia antimicrobiana, 7 apresentaram óbito relacionado à infecção por KPC; outros 7 pacientes evoluíram para óbito não relacionado à infecção, e 18 tiveram alta hospitalar. Entre os pacientes que receberam terapia dupla para a infecção, no total de 15 pacientes,7 evoluíram a óbito relacionado à infecção; 3 evoluíram para óbito não relacionado e 5 tiveram alta hospitalar.

Tabela 1 – Perfil epidemiológico dos pacientes categorizados por infecção/colonização por micro-organismo com gene *bla*Kpc, diagnosticado por PCR, 77 pacientes, HNSC, 2009 a 2012.

	Pacientes com Infecção n=47 (61%)	**Pacientes com Colonização n=30 (38%)**
Idade média Mediana Desvio-padrão	59 anos 62 anos 18,2	60 anos 64 anos 15,7
Sexo Masculino	27 (57 %)	20 (66 %)
Média de dias internado até a coleta Mediana Desvio-padrão	35 dias 24 dias 34,7	40 dias 28 dias 37,3
Espécimes clínicos	Urina: 22 (47%) Trato respiratório: 10 (21%) Sangue: 7 (15%) Trato gastrointestinal: 3 (6%) Pele: 3 (6)% Outros: 2 (4%)	Urina: 12 (40%) Pele: 8 (26%) Trato respiratório: 4 (13%) Ponta de cateter: 3 (10%) Outros: 3 (10%)
Espécies isoladas	*K.pneumoniae*: 29 (62%) *S. marcescens*: 7 (15%) *E. clocae*: 6 (13%) *Enterobactersp*: 2 (4%) Outros: 3 (6%)	12 (40%) 9 (30%) 3 (10%) 2 (7%) 4 (13%)
Unidade de Internação	Clínica: 17 (36%) UTI: 17 (36%) Cirurgia: 11 (23%) PAD: 1 (2%) # Emergência: 1 (2%)	Cirurgia: 14 (47%) Clínica: 7 (23%) UTI: 6 (20%) Emergência: 3 (10%)
Hospitalização no último ano	14 (29%)	13 (43%)
Cirurgia no último ano	30 (63%)	24 (80%)
UTI no último ano	19 (40%)	12 (39%)
Mais de 3 procedimentos nos últimos 3 meses	36 (76%)	21 (70%)
Uso de mais de 3 classes de antibióticos nos 3 últimos meses	23 (48%)	14 (46%)
Não usaram antibióticos no último ano	2 (1%)	0
Comorbidades: 3 ou mais	40 (85%)	27 (90%)
Multirresistentes prévios	17 (36%)	11 (36%)
Óbitos relacionados	14 (29%)	0
Óbitos não relacionados	10 (21%)	8 (26%)

Programa de Assistência Domiciliar

Tabela 2 – Potenciais fatores de risco para *bla*Kpc e número de óbitos por categoria infecção/colonização, 77 pacientes, HNSC, 2009 a 2012.

	Pacientes com infecção n=47	Pacientes com colonização n=30	
		Teste do Qui-Quadrado	
Hospitalização prévia	14 (29%)	13 (43%)	p=0,78
Cirurgia prévia	30 (63%)	24 (80%)	p=0,75
Internação em UTI	19 (40%)	12 (39%)	p=1,01
Procedimentos: mais de 3	36 (76%)	21 (70%)	p=1,14
Terapias prévias com mais de 3 classes de antibióticos	23 (48%)	14 (46%)	p=1,03
Comorbidades: 3 ou mais	40 (85%)	27 (90%)	p=0,85
Multirresistentes prévios	17 (36%)	11 (36%)	p=0,99
Óbitos	24 (50%)	8 (26%)	p=1,46

Destes 47 pacientes que desenvolveram infecção cujo agente etiológico foi a enterobactéria produtora de *bla*Kpc, 23 (49%) pacientes tiveram alta hospitalar. Dos 24 pacientes que apresentaram óbito, 14 (29%) evoluíram para óbito relacionado à infecção, e 10 (21%) tiveram óbito não relacionado a esta infecção.

No total dos 77 pacientes, então, tiveram alta hospitalar 45 (58%) pacientes, 14 (18%) pacientes apresentaram óbito relacionado ao KPC, e 18 (23%) evoluíram para óbito não relacionado ao KPC.

DISCUSSÃO

O perfil do paciente colonizado ou infectado por KPC, no HNSC, é de um paciente entre os 33 e os 82 anos de idade, internado há mais de 1 semana no hospital, com 3 ou mais comorbidades associadas; submetido a cirurgias e a procedimentos invasivos e com história de tratamento antimicrobiano nos últimos 3 meses. O conhecimento do perfil epidemiológico desses pacientes é importante para a determinação dos fatores de risco para aquisição de KPC e, assim, poder implementar medidas de prevenção e diagnóstico precoce.

A ampla variedade de enterobactérias isoladas microbiologicamente demonstra a acentuada capacidade de disseminação por plasmídeos dessas enzimas entre espécies diferentes de enterobactérias.

A colonização do hospedeiro por KPC é um pré-requisito para a infecção por este agente etiológico. Os fatores que promovem a progressão para a infecção nestes pacientes ainda não foram determinados. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os que desenvolveram infecção e os que permaneceram colonizados por KPC. Em todos os itens pesquisados, não houve diferença significativa entre esses grupos, conforme o apresentado na Tabela 2.

As opções de tratamento destas infecções são limitadas, e o ajuste dos antimicrobianos depende do resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos pela KPC isolada, retardando assim a terapia adequada, aumentando as complicações e diminuindo as chances de sucesso terapêutico. Apresentaram sensibilidade igual ou acima de 70% para a *Klebsiellapneumoniae* em nosso estudo a Gentamicina (70%), a Tigeciclina (79,4%), e destacando-se a Amicacina com sensibilidade de 97,5%. Nenhum destes três antimicrobianos tem ação adequada em infecções sistêmicas graves. É indicada, se possível, a associação de um ou mais antibióticos para o combate a essas infecções. Devido à amostra reduzida de 47 pacientes com infecção, não foi possível realizar comparações entre o uso de 1 ou 2 antimicrobianos e o desfecho.

No hospital em estudo, o HNSC, a mortalidade geral nos últimos anos ficou em torno de 7% (17). Dos 77 pacientes estudados, 32 (41,5%) pacientes evoluíram para óbito, evidenciando a alta morbi-mortalidade associada. Os pacientes cujo óbito foi relacionado à infecção por KPC totalizaram 14 (18%) pacientes do estudo.

CONCLUSÕES

A alta capacidade de disseminação e a acentuada morbi-mortalidade associada em pacientes, sejam estes colonizados ou infectados por KPC, determinam medidas complexas de Controle de Infecção Hospitalar (CIH). A identificação precoce de pacientes com fatores de risco, a intensificação da higienização do ambiente, o isolamento dos pacientes colonizados, a orientação criteriosa para os pacientes e familiares, a vigilância de processo de higienização de mãos, a adesão rigorosa às medidas de CIH, e o controle global de antibióticos foram instituídos no nosso hospital visando a diminuir a disseminação de KPC. São necessários estudos sobre a efetividade destas medidas.

REFERÊNCIAS

1. ROSSI, F e ANDREAZZI, D.B.. *Resistência Bacteriana: Interpretando o Antibiograma*, São Paulo, SP; Editora Atheneu, 1 ed. 2005.
2. GALES, A.C. *et al.* Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: Results from Sentry Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases,* vol: 73 ,nro: 4, págs: 354-60. 2012.
3. SHI, D.S. *et al.* Identification of *bla*(KPC-2) on different plasmids of three *Morganellamorganii* isolates. *European Journal ofClinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol: 31, nro: 5, págs: 797-803. 2012

4. LASCOLS, C. *et al.* Using Nucleic Acid Microarrays to Perform Molecular Epidemiology and Detect Novel B-lactamases: a Snapshot of Extended-Spectrum B-lactamases trought the World. *Journal of Clinical Microbiology*, vol: 67, nro: 6, págs: 1632-9. 2012
5. NORDMANN, P; GIRLICH,D;POIREL,L. Detection of carbapenemase producers in enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. *Journal of Clinical Microbiology*, vol: 50, nro: 8, págs: 2761-6. 2012.
6. SPANU, T. *et al.* Evaluation of the New NucliSENSEasyQ KPC Test for Rapid Detection of *Klebsiellapneumoniae* Carbapenemase Genes (blaKPC). *Journal of Clinical Microbiology*, vol: 50, nro: 8, págs: 2783-5. 2012.
7. SANTELLA,G. *et al.* First clonal spread of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Buenos Aires, Argentina. *Infectious Genetics and Evolution*, vol: 12, nro: 8, págs: 2003-5. 2012.
8. CAI, J.C. *et al.* Deteccion of KPC-2 and qnrS1 in clinical isolates of *Morganellamorganii* from China. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, vol: 73, nro:2, págs: 207-9. 2012.
9. KIM, Y.A. *et al.* Features of Infectious Due to *Klebsiellapneumoniae* Carbapenemase-Producing Escherichia coli: Emergence of Sequence Type 131. *Clinical Infectious Diseases*, vol: 55, nro: 2, págs: 224-31. 2012.
10. BURNS,K. *et al.* Carbapenemase-producing Enterobacteriacea in Irish critical care units: results of a pilot prevalence survey. *Journal of Hospital Infection*, vol: 83, nro: 1, págs: 71-3. June 2011.
11. POULOU, A. *et al.* Imported *Klebsiellapneumoniae* Carbapenemase-Producing *Klebsiellapneumoniae* Clones in a Greek Hospital: Impact pf Infection Control Measures for Restraining Their Dissemination. *Journal of Clinical Microbiology*, vol: 50, nro: 8, págs: 2761-6. 2012.
12. SHENG,J.F. *et al.* bla(KPC) and rmtB on a single plasmid in *Enterobacteramnigenus* and *Klebsiellapneumoniae* isolates from the same patient. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases,* Vol:31, nro:7, págs: 1585-91. 2012.
13. SPANU, T. *et al.* In vivo Emergence of Tygecycline Resistance in Multidrug-Resistant *Klebsiellapneumoniae* and *Escherichia coli. Antimicrobial Agents Chemotheraphy*, yol: 56, nro: 8, págs: 4516-8. 2012.
14. TUMBARELLO, M. *et al.* Predictors of Mortality in Blodstrem Infectious Caused by *Klebsiellapneumoniae* Carbapenemase-Producing *Klebsiellapneumoniae* : Importance of Combination Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, vol: 55, nro :7, págs:943-50. 2012.
15. LANDMAN,D. *et al.* Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: progress and frustration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* vol: 67, nro: 6, págs: 1427-31. 2012.
16. PAPADIMITRIOU- OLIVGERIS, M. et al. Risk Factors for KPC-producing *Klebsiellapneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol: 67, nro: 12, págs: 2976-81. 2012.
17. Grupo Hospitalar Conceição – Hospital Nossa Senhora da Conceição. Disponível em: www.ghc.com.br. Acesso em 07. jan. 2013 .

✉ Endereço para correspondência
Paulo Renato Petersen Behar
Av. Bagé, 1292/301
90.460-080 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3357-2104 / (51) 7813-3670
behar@ufcspa.edu.br

Recebido: 21/6/2013 – Aprovado: 9/7/2013