



ORIGINALES

Fatores de risco para Infecções relacionadas à Assistência à Saúde causadas por Enterobacteriaceae produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: um estudo de caso controle

Factores de riesgo para Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria causadas por Enterobacteriaceae productoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: un estudio de caso control

Risk factors for Healthcare-Associated Infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae: a case-control study

André Luiz Silva Alvim ¹

Bráulio Roberto Gonçalves Marinho Couto ²

Andrea Gazzinelli ¹

¹ Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. andrealvim1@hotmail.com

² Programa de Bioestatística, Centro Universitário de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

<https://doi.org/10.6018/eglobal.380951>

Submissão: 27/05/2019

Aprovação: 9/11/2019

RESUMO:

Objetivo: Avaliar os fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Método: Estudo de caso-controle, retrospectivo que foi composto por uma amostra de 82 pacientes infectados e 164 controles, totalizando 246 pacientes. A coleta de dados foi realizada entre janeiro e maio de 2017, por meio de busca no Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar e nos prontuários eletrônicos dos pacientes.

Resultados: Pacientes previamente colonizados com microrganismos gram-negativos (OR: 10,7, IC 95%: 2-60, p=0,007), com câncer (OR: 20,8, IC 95%: 4-120, p<0,001), utilizando cateter de duplo lúmen (OR: 30,5, IC 95%: 2-382, p=0,008), com lesão por pressão (OR: 136,2, IC 95%: 11-1623, p<0,001) e internação na Unidade de Terapia Intensiva (OR: 1,4, IC 95%: 1,2-1,6, p<0,001) tiveram maior chance de desenvolver infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase quando comparadas ao grupo controle. A área sob a curva ROC apresentou um bom desempenho geral do modelo final de regressão logística (0,99, IC95%: 0,992-0,998).

Conclusão: Colonização prévia, câncer, uso de cateter de duplo lúmen, lesão por pressão e permanência na UTI foram fatores de risco muito importantes para a aquisição de infecções no ambiente hospitalar.

Palavras-chave: Enterobacteriaceae; Infecção Hospitalar; Resistência Microbiana a Medicamentos.

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar los factores de riesgo para infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria causadas por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemas.

Método: Este es un estudio retrospectivo de casos y controles que consistió en una muestra de 82 pacientes infectados y 164 controles, totalizando 246 pacientes. La recopilación de datos se realizó entre enero y mayo de 2017 mediante la búsqueda en el Sistema Automatizado de Control de Infecciones Hospitalarias y en los registros electrónicos de pacientes.

Resultados: Pacientes previamente colonizados con microorganismos gramnegativos (OR: 10.7, 95% CI: 2-60, $p=0.007$), con cáncer (OR: 20.8, 95% CI: 4-120, $p<0.001$), utilizando una catéter de doble luz (OR: 30.5, 95% CI: 2-382, $p=0.008$), con lesión por presión (OR: 136.2, 95% CI: 11- 1623, $p<0.001$) y permanecer en la Unidad de Cuidados Intensivos (OR: 1.4, 95% CI: 1.2-1.6, $p <0.001$) fueron más propensos a desarrollar infecciones causadas por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemas que el grupo control. El área bajo la curva ROC mostró un buen rendimiento general (0,99; IC 95%: 0,992-0,998) del modelo de regresión logística final.

Conclusión: La colonización previa, el cáncer, el uso de catéteres de doble luz, la lesión por presión y la estadía en la UCI fueron factores de riesgo muy importantes para la adquisición de infecciones en el entorno hospitalario.

Palabras clave: Enterobacteriaceae; Infección Hospitalaria; Farmacorresistencia Microbiana.

ABSTRACT:

Objective: To evaluate the risk factors for healthcare-associated infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*.

Method: This is a retrospective case-control study that consisted of a sample of 82 infected patients and 164 controls, totaling 246 patients. Data collection was performed between January and May 2017 through search in the Automated Hospital Infection Control System and in the electronic patient records.

Results: Patients previously colonized with gram-negative microorganisms (OR: 10.7, 95% CI: 2-60, $p=0.007$), with cancer (OR: 20.8, 95% CI: 4-120, $p<0.001$), using a double lumen catheter (OR: 30.5, 95% CI: 2-382, $p=0.008$), with pressure injury (OR: 136.2, 95% CI: 11- 1623, $p<0.001$) and Intensive Care Unit stay (OR: 1.4, 95% CI: 1.2-1.6, $p <0.001$) had a greater chance of developing Healthcare-associated Infections caused by KPC-producing *Enterobacteriaceae* than the control group. The area under the ROC curve showed a good overall performance (0.99, 95% CI: 0.992-0.998) of the final logistic regression model.

Conclusion: Previous colonization, cancer, double lumen catheter use, pressure injury and ICU stay were very important risk factors for the acquisition of infections in the hospital environment.

Key words: Enterobacteriaceae; Cross Infection; Drug Resistance, Microbial.

INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) causadas por Enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) representam um sério problema de saúde pública mundial. Nos Estados Unidos, aproximadamente 140.000 infecções causadas por Enterobactérias são relatadas anualmente, das quais mais de 9.000 foram atribuídas à produção de carbapenemase, com mais de 600 mortes por ano. Na Europa, entre 2013 e 2015, todos os países relataram a ocorrência de KPC, gerando preocupações devido à séria ameaça aos pacientes, uma vez que existem poucas opções de tratamento disponíveis. Desde os primeiros relatos no Brasil, em 2006, casos emergentes vêm alertando a equipe multidisciplinar para que se esforce na redução do desenvolvimento da resistência antimicrobiana ⁽¹⁻³⁾.

A alta capacidade de disseminação dos genes blaKPC e sua resistência aos antibióticos, em particular, aos carbapenêmicos exigiu medidas preventivas para diminuir o risco de transmissão de microrganismos nos serviços de saúde. Destaca-se que os protocolos para redução da pressão seletiva precisam ser implementados se forem identificados fatores de risco para o desenvolvimento de microrganismos multirresistentes ^(4,5).

A detecção precoce dos fatores de risco pode reduzir a transmissão cruzada de microrganismos nos serviços de saúde e também, a morbimortalidade causada por esses patógenos. Entretanto, ainda não há um consenso na literatura sobre quais fatores de risco estão diretamente associados às IRAS causadas por Enterobactérias que carregam o gene KPC ^(4,6). Por esse motivo, o objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco para Infecções relacionadas à Assistência à Saúde causadas por Enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de caso-controle, retrospectivo, desenvolvido em um hospital geral privado de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Este hospital possui uma média de 1.130 pacientes internados por mês.

Para a seleção da amostra, foi utilizada uma proporção de dois controles para cada caso (2:1). Havia 82 pacientes e 164 controles, totalizando 246 pacientes. Os casos foram as IRAS causadas por Enterobactérias produtoras de KPC entre 2013 e 2016 e os controles não foram IRAS, mas colonizações por *Enterobacteriaceae* não produtoras de carbapenemase.

Os pacientes foram pareados por sexo e idade proporcional. Todos os casos e controles, precisavam ter 18 anos ou mais e três dias ou mais de internação no ambiente hospitalar para serem incluídos no estudo.

A coleta de dados foi realizada entre janeiro e maio de 2017, por meio de busca no Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar e nos prontuários eletrônicos dos pacientes. Um instrumento estruturado foi utilizado para coletar os dados relacionados aos fatores de risco para infecção.

Os dados epidemiológicos do hospital de estudo foram levantados por meio de busca ativa pelos enfermeiros do Serviço de Controle de Infecção. Nesse caso, a metodologia *National Healthcare Safety Network (NHSN)* do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* foi utilizada com o apoio de um *software* de Controle de Infecção. A data do evento infeccioso foi considerada após o terceiro dia de admissão do paciente.

Os fatores de risco potenciais foram avaliados através do prontuário eletrônico do paciente. Os dados obtidos incluíam medicamentos (uso de imunossupressores, uso de corticóide e uso prévio de antibióticos), comorbidades (diabetes, doenças cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, cancer e doenças hematológicas), presença de dispositivos invasivos e dados da hospitalização (transferência de outra instituição, hospitalização prévia, colonização, internação atual, internação na UTI, procedimento cirúrgico recente, ferida cirúrgica e lesão por pressão).

Durante o período de estudo, a detecção de Enterobactérias produtoras de KPC ocorreu pela Concentração Inibitória Mínima (MIC) e pelo Teste de Hodge Modificado (THM). A técnica de suspensão bacteriana foi utilizada em solução salina estéril de colônias isoladas em placa de ágar Mueller Hinton e teste de difusão em disco do antibiótico imipenem no centro da placa para incubação a 37°C entre 18 e 24 horas.

Após essa detecção inicial, os microrganismos isolados foram enviados ao Laboratório Central de Saúde Pública para a implementação da metodologia “in

house” da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para identificação molecular do gene blaKPC. Todas as metodologias seguiram os parâmetros determinados pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais e Nota Técnica 01/2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária ^(7,8).

Para análise de dados foi utilizada estatística descritiva e exploratória. A análise univariada dos dados foi realizada usando intervalos de confiança de 95% (IC95%) para a Odds Ratio (OR). O teste de hipótese foi avaliado através do teste qui-quadrado e, quando necessário, pelo teste exato de Fisher, que considerou um nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) para testes bilaterais. As variáveis contínuas não paramétricas foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney.

A regressão logística múltipla foi utilizada para análise multivariada. Todas as variáveis que obtiveram valor de $p<0,20$ foram incluídas. Através do critério *backward* e pelo teste de Wald, as variáveis menos significativas foram removidas uma a uma para o ajuste do modelo final, que representou apenas as variáveis que obtiveram valor de $p<0,05$. Todas as análises foram realizadas no programa *Epi Info*[®] versão 7.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para avaliar a capacidade preditiva do modelo final de análise multivariada. Além da curva ROC, foram realizados cálculos para simular a chance de infecção com base nos fatores de risco encontrados na análise multivariada, ambos calculados pelo programa *Microsoft Excel*[®] 2013. Para simular a chance de infecção, foi utilizada a seguinte fórmula:

$$P = \frac{\exp(-5.7 + 2.4X_1 + 3.0X_2 + 3.4X_3 + 4.9X_4 + 0.3X_5)}{1 + \exp(-5.7 + 2.4X_1 + 3.0X_2 + 3.4X_3 + 4.9X_4 + 0.3X_5)}$$

Onde: P = chance de infecção; X1 = colonização prévia por microrganismos (0 ou 1); X2 = Câncer (0 ou 1); X3 = cateter de duplo lúmen (0 ou 1); X4 = lesão por pressão (0 ou 1) e X5 = tempo de permanência na UTI (dias).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais através do protocolo nº 1.821.249 (2016). Este foi um estudo retrospectivo em banco de dados, portanto, não foi necessário o consentimento informado por escrito do paciente. Este estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 82 casos e 164 controles, em um total de 246 pacientes. A idade média dos dois grupos foi de 71 anos ($\pm 13,6$), com idade mínima de 30 e máxima de 93. A maioria dos pacientes, tanto no grupo caso quanto no grupo controle, era do sexo masculino, casado, da cor branca e ensino médio completo.

A maioria das IRAS causadas por Enterobactérias produtoras de KPC ocorreu por *Klebsiella pneumoniae* (68%) e foi diagnosticada no sangue (30%). Houve alta prevalência de infecção da corrente sanguínea (ICS) associada ao cateter venoso central (30%). A taxa de mortalidade foi de 62%.

A Tabela 1 mostra os principais achados da análise univariada e multivariada relacionada às IRAS causadas por Enterobactérias produtoras de KPC. Os fatores de risco identificados pela análise multivariada foram a colonização prévia por

microrganismos gram-negativos (OR: 10,7, IC 95% 2-60), o câncer (OR: 20,8, IC 95% 4-120), o uso do cateter de duplo lúmen (OR: 30,5, IC95% 2-382), a lesão por pressão (OR: 136,2, IC95% 11-162) e a internação na UTI (OR: 1,4, IC95% 1,2-1,6).

Table 1: Análise univariada e multivariada dos fatores de risco associados às IRAS causadas por Enterobactérias produtoras de KPC, Brasil, 2017.

Variáveis	Controles (n=164)	Casos (n=82)	Análise univariada			Análise multivariada		
			OR	95%CI	p-valor	OR	95%CI	p-valor
Medicamentos								
Uso de imunossupressores*	2	12	13,9	3-64	<0,001			
Uso de corticoides*	2	4	4,1	1-23	0,1			
Uso prévio de antibióticos	39	63	10,6	6-20	<0,001			
Uso prévio de antibióticos (número de dias)**	1,7	14,1	-	-	<0,001			
Comorbidades								
Diabetes	20	21	2,5	1-5	<0,001			
Cardiopatas	16	19	2,8	1-6	<0,001			
Doenças pulmonares crônicas	8	12	3,3	1-9	<0,001			
Doença renal crônica	14	18	3,0	1-6	<0,001			
Câncer (doença ativa)	14	39	9,7	5-20	<0,001	20,8	4-120	<0,001
Doenças hematológicas*	4	17	10,5	3-32	<0,001			
Presença de dispositivos								
Ventilação mecânica*	5	39	28,8	11-78	<0,001			
Sonda vesical de demora	20	44	8,3	4-16	<0,001			
Cateter venoso central	17	60	23,6	12-47	<0,001			
Cateter de duplo lúmen	3	11	8,3	2-31	<0,001	30,5	2-382	0,008
Dados da hospitalização								
Transferência de outra instituição	7	20	7,2	3-18	<0,001			
Hospitalização prévia	28	49	7,2	4-13	<0,001			
Hospitalização prévia (número de dias)**	1,36	8,3	-	-	<0,001			
Colonização prévia	10	45	18,7	9-41	<0,001	10,7	2-60	0,007
Internação atual (número de dias)**	8,3	60,6	-	-	<0,001			
Internação em UTI	45	76	33,6	14-82	<0,001			
Internação em UTI (número de dias)**	1,4	29,2	-	-	<0,001	1,4	1,2-1,6	<0,001
Procedimento cirúrgico recente	74	44	1,4	1-2	0,224			
Ferida cirúrgica	68	31	0,8	0-1	0,679			
Lesão por pressão*	3	38	46,3	14-157	<0,001	136,2	11-162	<0,001

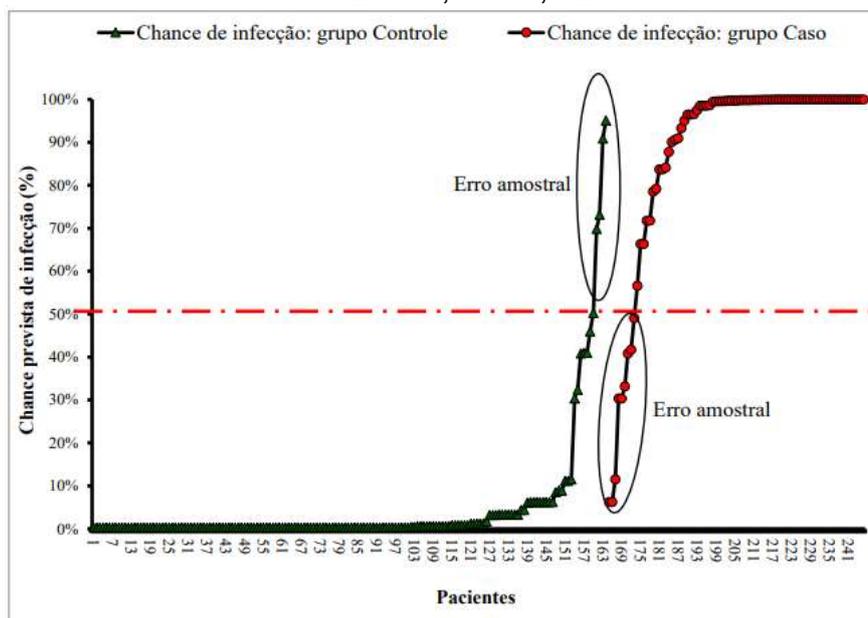
Notas: *Teste exato de Fishert; **Teste Mann-Whitney. Abreviações: UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A área sob a curva ROC avaliou a capacidade preditiva do modelo final de análise multivariada por regressão logística múltipla e apresentou um bom desempenho geral (0,99, IC 95%: 0,992-0,998) em relação à sensibilidade do indivíduo como evento infeccioso. A simulação da chance de infecção com base nos fatores de risco identificados no modelo final mostrou que o grupo de casos tinha uma chance prevista

de infecção concentrada entre 90 e 100%, pois os pacientes desse grupo apresentavam vários fatores de risco (Figura 1).

Figura 1: Curva de simulação de chance de infecção, por paciente, entre o grupo caso e controle com base no modelo final da análise multivariada, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.



Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

A disseminação do gene blaKPC é um grave problema de saúde pública que afeta diretamente os tratamentos clínicos em vários serviços de saúde. Desde os primeiros relatos no Brasil, casos emergentes vêm alertando sobre a importância de controlar esses microrganismos, o que envolve um grande esforço da equipe multidisciplinar para reduzir infecções⁽⁹⁾.

A mortalidade de 62% encontrada nesta pesquisa foi semelhante a outros estudos que apresentaram taxas acima de 40%. Pesquisadores explicam que os aspectos relacionados à complexidade do microrganismo, à gravidade dos pacientes e as comorbidades influenciam diretamente a alta mortalidade^(4,10-12). Embora a análise de casos mistos não seja possível, os resultados sugerem uma alta taxa de mortalidade entre pacientes com Enterobactérias produtoras de KPC.

A identificação precoce dos fatores de risco é importante para planejar estratégias de prevenção e controle de infecções. Este estudo encontrou cinco situações que aumentaram a probabilidade de ocorrência de um agravo infeccioso, sendo elas: a colonização prévia, a internação na UTI, o uso do cateter de duplo lúmen, a lesão por pressão e o câncer como doença ativa. Grande parte desses fatores de risco pode ser identificada precocemente pelos profissionais de saúde.

Observou-se que, a maioria dos pacientes que apresentaram colonização prévia utilizavam antimicrobianos. Isso pode ser atribuído ao uso de antibióticos de amplo espectro que promovem efeitos de seleção na flora intestinal, provocando resistência sob a microbiota local. Neste caso, estudos têm enfatizado a importância da

implementação dos programas de prevenção e controle de infecção, em especial, voltados ao gerenciamento do uso de antimicrobianos para reduzir o risco de transmissão cruzada ^(11,13-15).

Pacientes graves, frequentemente submetidos a procedimentos invasivos de rotina e expostos ao uso de antibióticos de amplo espectro na UTI, foram considerados de risco para o desenvolvimento de IRAS. No ambiente hospitalar, a UTI é uma área destinada à internação de pacientes graves e que podem ser portadores de microrganismos de importância epidemiológica. Portanto, a permanência na UTI pode contribuir para a mortalidade naqueles pacientes que já estão infectados com Enterobactérias produtoras de KPC, pois são mais propensos às várias doenças infecciosas ^(4,6,14,16).

O cateter de duplo lúmen é um tipo de procedimento invasivo comumente implantado na UTI que teve forte associação com a infecção por KPC. Este dispositivo é um acesso vascular invasivo que favorece a entrada de microrganismos e aumenta as chances de IRAS ^(6,15-17). Estudos mostraram que as doenças renais e a diálise também são fatores que predispõem às infecções relacionadas à assistência e que podem estar interligadas ao uso do duplo lúmen. ^(10,18).

Neste estudo, a lesão por pressão, localizada principalmente na região sacral, apresentou-se como um fator de risco que predispõe as IRAS. Além disso, 10,4% das Enterobacteriaceae produtoras de KPC foram encontradas em tecidos de pacientes internados para tratamento terciário ^(17,19). Sabe-se que a restrição ao leito, a internação prolongada e a mudança de decúbito ineficaz são fatores que podem ser trabalhados de forma preventiva pela equipe assistencial para evitar que outros agravos sejam desencadeados por esse evento adverso ⁽²⁰⁾.

Este estudo também mostrou que o câncer como uma doença ativa foi um dos cinco fatores de risco no grupo de casos e corroborou com uma pesquisa que mostrou os diferentes tipos de câncer associados à bacteremia causada por *Klebsiella pneumoniae* ⁽²¹⁾. Os procedimentos agressivos frequentemente utilizados no tratamento da doença e as repetidas internações por quimioterapia contribuem para a aquisição de microrganismos que predispõem infecções no ambiente hospitalar ^(11,22).

Avaliou-se os fatores de risco encontrados no estudo individualmente, por paciente, com base no modelo final da análise multivariada. A simulação da chance de infecção mostrou que, quanto maior é o número de fatores de risco atribuídos ao paciente, maior é a chance de infecção. Este cálculo mostrou que o grupo de casos obteve uma chance prevista concentrada entre 90 e 100%, porque possuíam um número maior de fatores de risco em relação ao grupo controle que permaneceu abaixo de 10%. A maioria dos fatores de risco possui características modificáveis e, portanto, pode ser rapidamente reconhecida pela equipe multidisciplinar e trabalhado precocemente no ambiente hospitalar.

Por se tratar de um estudo de caso-controle destaca-se que algumas limitações devem ser reconhecidas. A coleta de dados ocorreu retrospectivamente e, por esse motivo, foram constatados problemas nos registros de dados no prontuário eletrônico. Além disso, verificaram-se falhas de prescrições médicas em relação ao antibiótico prescrito, gerando dúvidas em relação à monoterapia ou terapia combinada e assim, os pesquisadores optaram por desconsiderar essas variáveis.

CONCLUSÃO

Neste estudo, foi possível avaliar os fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*. A colonização prévia, o câncer, o uso de cateter de duplo lúmen, a lesão por pressão e a internação na UTI foram fatores de risco muito importantes para a aquisição de infecções no ambiente hospitalar.

A maioria dos fatores de risco pode ser minimizada quando programas de prevenção e controle de infecção são efetivamente implementados no ambiente hospitalar. Os serviços de saúde devem instituir medidas que reduzam a disseminação da KPC e implementar programas que promovam o uso racional de antimicrobianos, estimulando a vigilância constante em todos os aspectos que correspondem às diretrizes atuais de prevenção e controle de infecções.

REFERÊNCIAS

1. Monteiro J, Santos AF. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 [cited 2018 Feb 14];53(1):333-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00736-08>
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance Global Report on Surveillance. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2014 [cited 2018 Feb 14]. Available from: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). CRE Toolkit. Atlanta [Internet]. CDC; 2015 [cited 2018 Feb 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>
4. Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 14];7(1):32-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/2229-516X.198520>
5. Abboud CS, de Souza EE, Zandonadi EC, Borges LS, Miglioli L, Monaco FC, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on a cardiac surgery intensive care unit: successful measures for infection control. *J Hosp Infect* [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 14];94(1):60-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.010>
6. Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 15];35(10):1679-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2710-0>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 01/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por Enterobactérias multiresistentes. Brasília: ANVISA [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 14]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eleventh Edition. CLSI document M02-A11. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute [Internet]. 2012 [cited 2018 Feb 14]. Available from: <https://clsi.org/about/about-clsi/about-clsi-antimicrobial-and-antifungal-susceptibility-testing-resources/>
9. Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, Silva ALT, Cassol R, Falci DR. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de

- Porto Alegre, Brasil. Clin Biomed Res [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 15];35(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.51134>
10. Carrilho C, Oliveira LM, Gaudereto J, Perozin JS, Urbano MR, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. BMC Infect Dis [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 15];16:629. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1979-z>
 11. Giacobbe DR, Del Bono V, Treçarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 16];21(12):1106.e1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.08.001>
 12. Souza ES, Belei RA, Carrilho CMDM, Matsuo T, Yamada-Ogatta SF, Andrade G, et al. Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde. Texto Contexto Enferm [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 16]; 24(1):220-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072015002940013>
 13. Lubert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. Infection [Internet]. 2014 [cited 2018 Feb 15];42(2):309-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-013-0547-3>
 14. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2012 [cited 2018 Feb 16];67(12):2976-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks316>
 15. Cronin KM, Poy Lorenzo YS, Olenski ME, Bloch AE, Visvanathan K, Waters MJ, et al. Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. J Hosp Infect [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 16];96(2):111-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.010>
 16. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 15];77(2):169-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.007>
 17. Ling ML, Tee YM, Tan SG, Amim IM, How KB, Tan KY, et al. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 16];4:26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-015-0066-3>
 18. Tumbarello M, Treçarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 18];70(7):2133-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv086>
 19. Murri R, Fiori B, Spanu T, Mastroiosa I, Giovannenze F, Taccari F, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for patients with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: retrospective single-center case series. Infection [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 18];45(2):209-213. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-016-0968-x>
 20. Borghardt AT, Prado TN, Bicudo SDS, Castrol DS, Bringuentel ME. Pressure ulcers in critically ill patients: incidence and associated factors. Rev Bras Enferm [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 15];69(3):460-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2016690307i>

21. Meatherall B, Gregson D, Ross T, Pitout JD, Laupland KB. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Am J Med* [Internet]. 2009 [cited 2018 Feb 16];122(9):866-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.03.034>
22. Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Abreu DMX, Curado MP, Mooney M, et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 16];20(Suppl 1):102-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050009>

ISSN 1695-6141

© [COPYRIGHT](#) Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia