

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**FATORES DE RISCO EM PACIENTES COM  
INFECÇÕES HOSPITALARES CAUSADAS POR  
*Klebsiella pneumoniae* PRODUTORA DE  
CARBAPENEMASE**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Fernanda Paula Franchini**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2016**

**FATORES DE RISCO EM PACIENTES COM INFECÇÕES  
HOSPITALARES CAUSADAS POR *Klebsiella pneumoniae*  
PRODUTORA DE CARBAPENEMASE**

**Fernanda Paula Franchini**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências da Saúde**

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Virgínia Maria Cóser**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2016**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Franchini, Fernanda Paula  
Fatores de Risco em Pacientes com Infecções  
Hospitalares Causadas por *Klebsiella pneumoniae*  
Produtora de Carbapenemase / Fernanda Paula Franchini.-  
2016.  
46 p.; 30cm

Orientadora: Virgínia Maria Cóser  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2016

1. *Klebsiella pneumoniae* 2. Carbapenemase 3. Fatores  
de risco 4. Estudos de casos e controles I. Cóser,  
Virgínia Maria II. Título.

---

© 2016

Todos os direitos autorais reservados a Fernanda Paula Franchini. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Endereço: Rua Erly de Almeida Lima, n. 143, apt. 301, Bairro Camobi, Santa Maria, RS. CEP: 97105-120  
Fone (0xx)55 3219 4712; E-mail: fefranchini@hotmail.com

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

**FATORES DE RISCO EM PACIENTES COM INFECÇÕES  
HOSPITALARES CAUSADAS POR *Klebsiella pneumoniae*  
PRODUTORA DE CARBAPENEMASE**

elaborada por  
**Fernanda Paula Franchini**

como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências da Saúde**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

**Virgínia Maria Cóser, Dra. (UFSM)**  
(Presidente/Orientadora)

**Fábio Lopes Pedro, Dr. (UFSM)**

**Maria do Carmo dos Santos Araújo, Dra. (UNIFRA)**

Santa Maria, 28 de janeiro de 2016.

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Santa Maria

### **FATORES DE RISCO EM PACIENTES COM INFECÇÕES HOSPITALARES CAUSADAS POR *Klebsiella pneumoniae* PRODUTORA DE CARBAPENEMASE**

AUTORA: FERNANDA PAULA FRANCHINI

ORIENTADORA: VIRGÍNIA MARIA CÓSER

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 28 de janeiro de 2016.

*Klebsiella pneumoniae* produtora de *klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC-Kp) é um patógeno emergente, com resistência a várias classes de antibióticos, sendo que suas infecções são associadas a considerável mortalidade. Este estudo tem como objetivo identificar fatores de risco para aquisição de infecções hospitalares causadas por KPC-Kp e identificar o desfecho clínico dos pacientes que adquirem essas infecções. Este é um estudo de caso-controle realizado em um hospital-escola terciário de 365 leitos. Os casos com infecção hospitalar por KPC-Kp foram comparados com controles internados no mesmo hospital, pareados por sexo, faixa etária e data de internação, na proporção de 2:1. Durante o período de fevereiro de 2013 a agosto de 2014, 22 pacientes foram incluídos no estudo como casos e 44 como controles. Foram identificados, como fatores de risco independentes para infecções hospitalares causadas por KPC-Kp, o uso de cateter venoso central (OR 21.89; 95% CI 3.7–129.0); a internação em unidade de tratamento intensivo (OR 8.05; 95% CI 1.5–43.2); o uso de b-lactâmicos associados ou não a inibidores de b-lactamase (OR 6.02; 95% CI 1.1 – 32.6); o uso de carbapenêmicos (OR 11.01; 95% CI 2.1 – 58.0); e o uso de polimixina B (OR 15.74; 95% CI 1.3 – 194.2). A mortalidade por qualquer causa nos casos considerados foi de 36,8% (p=0,004). Infecções por KPC-Kp são infecções graves com elevada mortalidade. Evitar o uso desnecessário de antibióticos, principalmente de b-lactâmicos, carbapenêmicos e polimixina B, parece ser caminho essencial para que se atinja o controle dessas infecções.

**Palavras-chave:** *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemase; fatores de risco; estudos de casos e controles.

## ABSTRACT

Master Course Dissertation  
Post-Graduation Program in Health Sciences  
Universidade Federal de Santa Maria

### **RISK FACTORS IN PATIENTS ACQUIRING HOSPITAL INFECTIONS CAUSED BY CARBAPENEMASE PRODUCING *Klebsiella pneumoniae***

AUTHOR: FERNANDA PAULA FRANCHINI

ADVISER: VIRGÍNIA MARIA CÓSER

Defense Place and Date: Santa Maria, January 28<sup>th</sup>, 2016.

*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Kp) is an emerging pathogen with acquired resistance to several antimicrobial classes and produces infections associated with considerable mortality. This study aims to identify risk factors for acquisition of hospital infections caused by KPC-Kp and to identify the clinical outcomes of these patients. This is a case-control study performed at a tertiary teaching hospital with 365 beds. The cases with hospital infection caused by KPC-Kp were compared with controls admitted to the same hospital paired by gender, age group and admission entry in a proportion of 2:1. During the period from February 2013 to August 2014, 22 patients were included in the study as cases and 44 as controls. The following independent risk factors for acquisition of hospital infections caused by KPC-Kp were identified: presence of a central venous catheter (OR 21.89; 95% CI 3.7–129.0); admission in an intensive care unit (OR 8.05; 95% CI 1.5–43.2); use of beta-lactams associated with or without beta-lactamase inhibitors (OR 6.02; 95% CI 1.1 – 32.6); use of carbapenems (OR 11.01; 95% CI 2.1 – 58.0) and the use of polymyxin B (OR 15.74; 95% CI 1.3 – 194.2). The crude case mortality rate was 36.8% ( $P=0.004$ ). Infections caused by KPC-Kp are severe with an elevated mortality. To avoid unnecessary usage of antimicrobials, mainly beta-lactams, carbapenems and polymyxin B appear to be an essential way to control these infections.

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemase; risk factors; case-control studies.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas da população .....	36
Tabela 2 – Características demográficas da população 2.....	36
Tabela 3 – Taxa de infecção hospitalar dos pacientes controles.....	37
Tabela 4 – Análise univariada do uso de antifúngicos como fatores de risco para aquisição de infecção por <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de KPC em isolados clínicos de pacientes hospitalizados.....	38
Tabela 5 – Avaliação do desfecho clínico durante o período de estudo .....	38
<b>ARTIGO</b>	
Table I – Univariate analysis of the risk factors for infections caused by KPC-Kp in clinical isolates from hospitalized patients.....	33
Table II – Multivariate analysis of the risk factors for infections caused by KPC-Kp in clinical isolates from hospitalized patients.....	35

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos casos e controles quanto ao diagnóstico de base, por grupo .....	37
--	----



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFBA	Ácido 3-aminofenilborônico
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System
AVC	Acidente Vascular Encefálico
CI	Confidence Interval
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRKP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Resistente a Carbapenêmicos
CSKP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Sensível a Carbapenêmicos
CVC	Cateter Venoso Central
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
ESBL	Beta-lactamases de Espectro Estendido
FBA	Ácido Fenilborônico
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
ICU	Intensive Care Unit
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde
KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemase
KPC-Kp	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Produtora de <i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemase
LACEN	Laboratório Central do Estado/ State's Central Laboratory
MDT	Manual de Estrutura de Apresentação de Monografias, Dissertações e Teses
MIC	Minimum Inhibitory Concentration/ Concentração Inibitória Mínima
NPT	Nutrição Parenteral Total
OR	Odds Ratio
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
SPSS	Statistical Package for Social Science
SVD	Sondagem Vesical de Demora
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VM	Ventilação Mecânica

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo A</b> – Comprovante de submissão do artigo .....	46
---	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	21
2.1 Objetivo geral .....	21
2.2 Objetivos específicos .....	21
<b>3 PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA</b> .....	22
<b>4 ARTIGO DE PESQUISA</b> .....	23
4.1 Introduction.....	24
4.2 Methods.....	24
4.3 Results.....	27
4.4 Discussion.....	28
4.5 References.....	29
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO ADICIONAIS</b> .....	36
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	39
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	40
<b>ANEXOS</b> .....	46

# 1 INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) são aquelas adquiridas durante a prestação dos cuidados de saúde. Quando ocorrem em hospitais, são chamadas de infecções hospitalares e desenvolvem-se durante o tratamento para outras condições. Para uma infecção ser considerada de origem hospitalar, ela não pode estar presente e nem em fase de incubação no momento da admissão, a não ser que a infecção esteja relacionada à internação prévia (HORAN TC; GAYNES R., 2004). São associadas a considerável morbidade, mortalidade e excesso de custos hospitalares (KLEVENS RM *et al.*, 2007; LIVERMORE D, 2009; WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care, 2009), especialmente, em pacientes com longo tempo de internação (LIVERMORE D, 2009). O aspecto primordial para minimizar os riscos associados é otimizar o tratamento e a prevenção de tais infecções (LIVERMORE D, 2009).

Nos Estados Unidos, as taxas de infecção hospitalar cresceram em 36% durante 20 anos. Em 1995, essas infecções custaram 4,5 bilhões de dólares e contribuíram com mais de 88.000 mortes (WEISTEIN RA, 1998). Estimou-se, em 2002, sua incidência em 4.5 por 100 pacientes, cerca de 1,7 milhões de casos, com aproximadamente 99.000 mortes relacionadas diretamente a essas infecções, com a maior parte dos óbitos ocorrendo em ambiente de terapia intensiva (KLEVENS RM *et al.*, 2007). Esse número de mortes ultrapassa várias causas entre as dez principais causas de óbito nas estatísticas americanas (ANDERSON RN; SMITH BL, 2003).

Um estudo realizado na Inglaterra, entre 1994 e 1995, estimou incidência de 7,8% de infecção hospitalar, com aumento de permanência hospitalar e de custos quase três vezes maiores do que pacientes sem infecção, com um aumento equivalente a 315 libras por paciente, apenas com gastos de drogas e vestuário, e um gasto excedente de aproximadamente 930 milhões de libras por ano (PLOWMAN R *et al.*, 2001).

Na América Latina e países menos desenvolvidos, não é possível estimar com confiabilidade as taxas de infecção hospitalar e de IRAS, devido a baixas taxas de relatos, sendo a maior parte de baixa qualidade metodológica (ALLEGIANZI B *et al.*, 2011). Meta-análise com revisão sistemática de IRAS em países em desenvolvimento detectou prevalência de 10.1 (95% CI 8.4–12.2) por 100 pacientes e incidência de 7.4 (95% CI 4.4–12.2) por 100 pacientes (ALLEGIANZI B *et al.*, 2011). No Brasil, o único estudo com abrangência

nacional detectou prevalência de 15%, com diferenças regionais importantes: Sudeste (16,4%), Nordeste (13,1%), Norte (11,5%), Sul (9,0%) e Centro-Oeste (7,2%) (PRADE SS *et al.*, 1995). Outros estudos relataram incidência locais de 8,2% (NOGUEIRA PSF *et al.*, 2009) e prevalência locais de 14% (REZENDE EM *et al.*, 1998).

Quanto aos germes que causam infecção hospitalar, sua prevalência é historicamente flutuante. Quando se iniciou o controle de infecção hospitalar, os germes predominantes eram os gram-positivos. Nos anos 70, os gram-negativos cresceram em importância (WEISTEIN RA, 1998) e permanecem como importantes agentes causadores dessas infecções (ALLEGIANZI B *et al.*, 2011; LUNA CM *et al.*, 2014; VINCENT JL *et al.*, 2009). Entre os gram-negativos, está a família das *Enterobacteriaceae* e, como um dos constituintes dessa família, está a *Klebsiella*, que ganhou importância nos últimos anos pelo desenvolvimento de resistência a diversas classes de antimicrobianos (NORDMANN P; CUZON G; NAAS T, 2009; SRINIVASAN A; PATEL JB, 2008).

A resistência aos antimicrobianos desenvolve-se paralelamente à ocorrência das infecções hospitalares, sendo este fenômeno inevitável e relacionado à evolução microbiana e ao uso de antimicrobianos, ocasionando um impacto negativo nos resultados clínicos e na realidade enfrentada na prática médica cotidiana (PLOWMAN R *et al.*, 2001).

Em relação a custos hospitalares, foi demonstrado que uma infecção por gram-negativos resistentes tem um custo de cerca de 50.000 dólares a mais do que se a infecção fosse causada por gram-negativos sensíveis, com custo atribuído à antibioticoterapia três vezes maior (EVANS HL *et al.*, 2007) e com aumento no tempo de internação hospitalar e de internação em unidade de tratamento intensivo, assim como aumento das taxas de mortalidade (EVANS HL *et al.*, 2007; SHORR AF, 2009).

A maior parte das infecções nosocomiais atribuídas a *Klebsiella* são causadas por *Klebsiella pneumoniae*, a espécie mais importante (PODSCHUN R; ULLMANN U, 1998). As infecções surgem nos sítios já conhecidos de infecção hospitalar e que recebem constante monitoramento, como infecção do trato urinário; infecção associada à cateter venoso central; infecção associada à ventilação mecânica; e infecção de sítio cirúrgico (SCHRÖDER C *et al.*, 2015). Os principais reservatórios para transmissão são equipamentos médicos, o trato gastrointestinal dos pacientes e as mãos dos funcionários dos hospitais (MONTGOMERIE JZ, 1979).

Existem vários mecanismos de resistência que fazem com que uma bactéria se torne resistente a diversas classes de antimicrobianos. Um desses mecanismos é a produção de uma enzima chamada carbapenemase, capaz de clivar os carbapenêmicos por diversos

mecanismos, causando perda de ação destes antibióticos (POIREL L; PITOUT JD; NORDMANN P, 2007). A carbapenemase mais frequente é a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) (NORDMANN P; CUZON G; NAAS T, 2009), uma enzima da classe molecular de Ambler A, que utiliza a serina para facilitar a hidrólise de grande variedade de beta-lactâmicos (AMBLER RP *et al.*, 1991), incluindo, além dos carbapenêmicos, cefalosporinas, penicilinas e aztreonam (QUEENAN AM; BUSH K, 2007), sendo codificada por plasmídeos (NORDMANN P; CUZON G; NAAS T, 2009; QUEENAN AM; BUSH K, 2007). O fato de a resistência ser mediada por plasmídeos promove um grande potencial de transmissibilidade para outras bactérias (QUEENAN AM; BUSH K, 2007).

A produção de carbapenemases deve ser suspeitada quando bactérias têm sensibilidade reduzida ou resistência aos carbapenêmicos; porém as carbapenemases KPC são difíceis de detectar, pela possibilidade de resultados falso-negativos que podem ser apresentados pelos métodos de testagem de sensibilidade aos carbapenêmicos. Bactérias resistentes aos carbapenêmicos podem aparecer sensíveis a esses antibióticos em antibiogramas (BRATU S *et al.*, 2005; TENOVER FC *et al.*, 2006). Estudo realizado testou a sensibilidade de bactérias produtoras de KPC, com diagnóstico confirmado pela identificação do gene codificador do plasmídeo *bla<sub>KPC</sub>* por diferentes métodos automatizados, e houve variabilidade na sensibilidade aos carbapenêmicos, que foi encontrada em até 86% das amostras (TENOVER FC *et al.*, 2006).

Alguns testes fenotípicos podem ser utilizados para detecção, como o teste modificado de Hodge complementado com testes de inibição com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) ou com ácido borônico.

O teste modificado de Hodge é um teste considerado demorado, com duração de 24 a 48 horas (NORDMANN P *et al.*, 2012), e pode apresentar resultados falso-positivos decorrentes de resistência a carbapenêmicos por outros mecanismos que não KPC (CARVALHAES CG *et al.*, 2010). Em estudo com enterobactérias, das quais a grande maioria das portadoras do gene *bla<sub>KPC</sub>* eram *Klebsiella pneumoniae*, o teste mostrou 81% de especificidade e valor preditivo negativo de 100% (CURY AP *et al.*, 2012). Outro estudo, com 142 amostras e com 49 KPC, mostrou sensibilidade e especificidades gerais de 58% e 93%, respectivamente (DOYLE D *et al.*, 2012). Pode ser usado como primeiro passo na detecção das carbapenemases (NORDMANN P *et al.*, 2012).

Testes de inibição são testes que utilizam substâncias que inibem a ação das carbapenemases. O teste com EDTA tem sensibilidade de 54,5% e especificidade de 100% para detecção de carbapenemases, porém funciona melhor para detecção de

metalobetalactamases, pertencentes a outra classe de carbapenemases distinta da KPC (BARTOLINI A *et al.*, 2014). O teste com ácido borônico e seus derivados, ácido fenilborônico (FBA) e ácido 3-aminofenilborônico (AFBA) inibe, principalmente, carbapenemases do tipo KPC (PASTERAN FG *et al.*, 2008). Estudo realizado detectou sensibilidade variando de 80 – 100% e especificidade de 79 - 100 % para detecção de KPC, variando com tipo de técnica e antibiótico (imipenem, meropenem ou ertapenem) usado no disco para detecção (PASTERAN FG *et al.*, 2009), enquanto outro estudo detectou sensibilidade de 100% e especificidade de 95,3 – 100%, com valor preditivo negativo de 100% para esses mesmos antibióticos (TSAKRIS A *et al.*, 2009).

O método de referência para determinação da concentração inibitória mínima (MIC) e, conseqüentemente, da sensibilidade dos isolados é a microdiluição em caldo (TENOVER FC *et al.*, 2006) e, para identificação das bactérias produtoras de KPC, é a identificação do gene codificador do plasmídeo *bla*<sub>KPC</sub> por reação em cadeia da polimerase (PCR) (BARTOLINI A *et al.*, 2014).

O primeiro relato de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC (KPC-Kp) foi realizado durante um programa de vigilância nos Estados Unidos, em 1996, na Carolina do Norte (YIGIT H *et al.*, 2001). Desde então, houve relatos de seu aparecimento em diversos lugares no mundo (CUZON G *et al.*, 2008; GIANI T *et al.*, 2009; MONTEIRO J *et al.*, 2009; NAAS T *et al.*, 2005; PASTERAN FG *et al.*, 2008; PILLAI DR *et al.*, 2009; SCHWABER ML *et al.*, 2011; VILLEGAS MV *et al.*, 2006; WEI ZQ *et al.*, 2007; WOODFORD N *et al.*, 2008). No Brasil, os primeiros relatos ocorreram em 2006, com a identificação em quatro pacientes diferentes, que estavam internados em uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) no Recife (MONTEIRO J *et al.*, 2009).

No Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), a primeira detecção ocorreu em fevereiro de 2013. Estudo descritivo retrospectivo realizado entre março e outubro de 2013 descreveu as amostras de isolados clínicos identificadas como produtoras de KPC no HUSM. Foram encontrados 47 isolados, sendo que 29 isolados pertenciam à espécie *Klebsiella pneumoniae*. Em relação ao sexo dos pacientes, onde não houve separação entre infecção e colonização, a predominância foi do sexo masculino (72,3%). O principal sítio de isolamento da bactéria foi escarro e até 83% das amostras possuíam resistência a meropenem (SEIBERT G *et al.*, 2014).

A partir da identificação das enterobactérias produtoras de carbapenemases, surgiram estudos e relatos sobre os fatores de risco para aquisição dessas bactérias. Existem alguns

fatores de risco independentes já estabelecidos por estudos de caso-controle e coorte para infecção e/ou colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (CRKP).

Estar colonizado por CRKP mostrou-se como fator de risco para infecção com odds ratio (OR) de 16.2 (GÓMEZ RUEDA V; ZULETA TOBÓN JJ, 2014). Em estudo realizado, 9% dos pacientes colonizados por CRKP desenvolveram infecção (BORER A *et al.*, 2012). Em relação à utilização de antibióticos, o uso prévio de beta-lactâmicos de amplo espectro (OR 3.8 – 23.09) (BORER A *et al.*, 2012; GÓMEZ RUEDA V; ZULETA TOBÓN JJ, 2014); cefalosporinas (OR 2.65 – 49.56) (JIAO Y *et al.*, 2015; KWAK YG *et al.*, 2005; PATEL G *et al.*, 2008); quinolonas (OR 4.54 – 7.2) (FALAGAS ME *et al.*, 2007; SCHWABER MJ *et al.*, 2008); glicopeptídeos (OR 3.57) (JIAO Y *et al.*, 2015); e carbapenêmicos (OR 3.3 – 28.68) (GÓMEZ RUEDA V; ZULETA TOBÓN JJ, 2014; KWAK YG *et al.*, 2005; PATEL G *et al.*, 2008) mostrou-se como fator de risco para colonização/infecção por CRKP, com exceção de um estudo no qual uso de quinolonas se mostrou como fator protetor (KWAK YG *et al.*, 2005). Comorbidades também influenciam na aquisição/infecção, como diabetes mellitus (DM) (OR 4.36) (BORER A *et al.*, 2012); hipertensão arterial sistêmica (HAS) (OR 1.96) (NOUVENNE A *et al.*, 2014); malignidade (OR 3.42) (BORER A *et al.*, 2012); transplante de órgãos (OR 3.71) (PATEL G *et al.*, 2008); doença renal (OR 1.37 – 2.2) (KOFTERIDIS DP *et al.*, 2014; NOUVENNE A *et al.*, 2014); doença neurológica (OR 1.33) (NOUVENNE A *et al.*, 2014); e status funcional ruim (OR 15.4) (SCHWABER MJ *et al.*, 2008). Outros fatores, tais como procedimentos cirúrgicos (OR 4.05) (KOFTERIDIS DP *et al.*, 2014); uso de cateteres venosos centrais (CVC) (OR 46.88) (JIAO Y *et al.*, 2015) e urinários (SVD) (OR 4.69) (BORER A *et al.*, 2012); ventilação mecânica (VM) (OR 2.44) (PATEL G *et al.*, 2008); traqueostomia (OR 4.97 – 677.82) (BORER A *et al.*, 2012; JIAO Y *et al.*, 2015); nutrição parenteral total (NPT) (OR 4.4 – 13.3) (GÓMEZ RUEDA V; ZULETA TOBÓN JJ, 2014; NOUVENNE A *et al.*, 2014); assim como hospitalização em UTI (OR 12.19 – 17.4) (KOFTERIDIS DP *et al.*, 2014; SCHWABER MJ *et al.*, 2008) também são fatores de risco independentes já estabelecidos para infecção/colonização por CRKP.

Em grande parte desses estudos, não foi realizada a identificação dos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos (BORER A *et al.*, 2012; FALAGAS ME *et al.*, 2007; GÓMEZ RUEDA V; ZULETA TOBÓN JJ, 2014; KOFTERIDIS DP *et al.*, 2014; KWAK YG *et al.*, 2005; SCHWABER MJ *et al.*, 2008), o que indica que vários mecanismos podem estar presentes, incluindo carbapenemases do tipo KPC. Outros realizaram a identificação em algumas amostras apenas, mostrando positividade para o gene *bla*<sub>KPC</sub> na maior parte delas (NOUVENNE A *et al.*, 2014; PATEL G *et al.*, 2008) e, ainda, um estudo realizou a



identificação em todas as amostras, nas quais o gene *bla*<sub>KPC</sub> estava presente na maioria delas (JIAO Y *et al.*, 2015).

Este estudo, que identificou os mecanismos de resistência em todas as amostras, identificou, como fatores de risco independentes para infecção/colonização por CRKP, o uso prévio de glicopeptídeos (OR 43.84; 95% CI 1.73–1111.91); o uso prévio de cefoperazone com sulbactam (OR 49.56; 95% CI 1.42–1726.72); o CVC (OR: 46.88, 95% CI: 0.52–4238.09); e a traqueostomia (OR 677.82; 95% CI 2.76–1667). O grupo-controle foi composto por pacientes infectados/colonizados por *Klebsiella pneumoniae* sensível a carbapenêmicos (CSKP) (JIAO Y *et al.*, 2015).

Outros estudos de caso-controle e coorte foram delineados, exclusivamente, para detecção de fatores de risco para infecção e/ou colonização por KPC-Kp.

Estudo de caso-controle realizado entre 2006 e 2007, em Israel, identificou, como fatores de risco independentes para infecção por KPC-Kp, o uso prévio de quinolonas (OR 1.87; 95% CI 1.07–3.26); o uso prévio de carbapenêmicos (OR 1.83; 95% CI 1.02– 3.27); a admissão em UTI (OR 4.27; 95% CI 2.49–7.31); e a exposição de, pelo menos, um antimicrobiano antes do isolamento da *Klebsiella pneumoniae* (OR 3.93; 95% CI 1.15–13.47). A presença do gene *bla*<sub>KPC</sub> foi confirmada por PCR. O grupo-controle foi composto por pacientes internados que possuíam um isolado clínico com CSKP (HUSSEIN K *et al.*, 2009).

Estudo de caso-controle realizado entre 2006 e 2008, nos Estados Unidos, identificou, como fatores de risco independentes para colonização ou infecção por KPC-Kp, o uso prévio de quinolonas (OR 3.39; 95% CI 1.5–7.6) e o uso prévio de cefalosporinas de espectro estendido (OR 2.55; 95% CI 1.1–5.5). A produção de carbapenemase foi confirmada, em alguns casos, pela presença do gene *bla*<sub>KPC</sub> por PCR e, em outros, pelo teste de Hodge modificado. O grupo-controle foi composto por pacientes que desenvolveram infecção ou colonização por CSKP (GASINK LB *et al.*, 2009).

Estudo de caso-controle realizado entre 2007 e 2008, na Grécia, identificou, como fator de risco independente para aquisição de bacteremia por KPC-Kp em UTI, o escore de APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System*) (OR 1.13; 95% CI 1.03–1.25). A presença do gene *bla*<sub>KPC</sub> foi confirmada por PCR. O grupo-controle foi composto por pacientes internados que possuíam um isolado clínico com CSKP (MOULOUDI E *et al.*, 2010).

Estudo de caso-controle realizado entre 2008 e 2009, também na Grécia, não identificou fatores de risco independentes para aquisição de KPC-Kp resistente à colistina. A

presença do gene *bla<sub>KPC</sub>* foi confirmada por PCR. O grupo-controle foi composto por pacientes internados que possuíam um isolado clínico com KPC-Kp sensível à colistina (ZARKOTOU O *et al.*, 2010).

Estudo de caso-controle realizado na China, entre 2006 e 2008, identificou, como fatores de risco independentes para infecção por CRKP, a internação em UTI (OR 4.68; 95% CI 1.15–19.09); a exposição a carbapenêmicos (OR 12.69; 95% CI 2.09 –77.10); e a exposição a glicopeptídeos (OR 3.57; 95% CI 1.11–11.42). A presença do gene *bla<sub>KPC</sub>* foi confirmada por PCR em 97,44% das amostras. O grupo-controle foi composto por pacientes internados que possuíam infecção por CSKP (WU D; CAI J; LIU J, 2011).

Estudo prospectivo realizado entre 2009 e 2011, na Grécia, identificou, como fatores de risco independentes para colonização retal por KPC-Kp, a internação prévia em UTI (OR 12.5; 95% CI 1.8–86.8); a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (OR 6.3; 95% CI 1.2–31.9); a duração da hospitalização prévia (OR 1.3; 95% CI 1.1–1.4); uso prévio de carbapenêmicos (OR 5.2; 95% CI 1.0–26.2); e o uso de beta-lactâmicos e beta-lactâmicos com inibidores da beta-lactamase (OR 6.7; 95% CI 1.4–32.9). A presença do gene *bla<sub>KPC</sub>* foi confirmada por PCR. O grupo de comparação foi composto por pacientes internados que não adquiriram colonização retal por KPC-Kp (PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M *et al.*, 2012).

Estudo de caso-controle aninhado realizado entre 2006 e 2011, em Curitiba, identificou, como fatores de risco independentes para desenvolvimento de bacteremia por KPC-Kp, a presença de VM (OR 11.1; 95% CI 1.92–63.3) e o uso de ciprofloxacina durante a hospitalização (OR 28.9; 95% CI 1.85–454.6). A presença do gene *bla<sub>KPC</sub>* foi confirmada por PCR. O grupo-controle foi composto por pacientes que desenvolveram bacteremia por outras bactérias não produtoras de KPC, na maior parte bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) (TUON FF *et al.*, 2012).

Outro estudo prospectivo realizado na Grécia, durante 25 meses, pelo mesmo grupo do estudo prospectivo já descrito acima, identificou, como fatores de risco independentes para colonização retal por KPC-Kp, o número de antibióticos administrados (OR 1.9; 95% CI 1.3–2.9); o sexo masculino (OR 2.5; 95% CI 1.0–6.1); a realização traqueostomia (OR 2.7; 95% CI 1.1–6.3); o número de cateteres invasivos inseridos após o terceiro dia de internação em UTI (OR 4.0; 95% CI 1.3–12.5); o paciente colonizado ocupando previamente a mesma cama (OR 4.8; 95% CI 1.8–12.6); e o número de pacientes em tratamento para KPC-Kp nas camas vizinhas por dia (OR 11.9; 95% CI 4.3–32.4). A presença do gene *bla<sub>KPC</sub>* foi confirmada por PCR. O grupo de comparação foi composto por pacientes internados que não adquiriram colonização retal por KPC-Kp (PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M *et al.*, 2013).

Estudo de caso-controle realizado entre 2008 e 2011, na Itália, identificou, como fatores de risco independentes para colonização ou infecção por KPC-Kp, a realização prévia de endoscopia (OR 6.71; 95% CI 1.25–36.00) e o uso de carbapenêmicos (OR 7.74; 95% CI 1.70–35.02). A presença do gene *bla<sub>KPC</sub>* foi confirmada por PCR. O grupo-controle foi composto por pacientes internados que possuíam um isolado clínico com CSKP (ORSI GB *et al.*, 2013).

Outro estudo de caso-controle realizado na Itália, em 2013, identificou, como fatores de risco independentes para colonização por KPC-Kp, a utilização de carbapenêmicos (OR 3.67; 95% CI 1.37–9.83) e de qualquer outro antibiótico (OR 2.83; 95% CI 1.10–7.31). A produção de carbapenemase foi confirmada com testes fenotípicos utilizando ácido borônico e seus derivados. O grupo-controle foi composto por pacientes internados que possuíam swab retal negativo para KPC-Kp (GAGLIOTTI C *et al.*, 2014).

O estudo mais recentemente publicado é um estudo de caso-controle também realizado na Itália, que identificou, como fatores de risco independentes para aquisição de bacteremia por KPC-Kp resistente à colistina, o uso prévio de colistina (OR 24.51; 95% CI 8.75–68.67) e (OR 6.88; 95% CI 3.55–13.34); a colonização prévia por KPC-Kp (OR 18.71; 95% CI 8.05–43.51) e (OR 2.40; 95% CI 1.46–3.97);  $\geq 3$  hospitalizações prévias (OR 5.32; 95% CI 2.48–11.38); o escore de Charlson  $\geq 3$  (OR 2.84; 95% CI 1.52–5.29) e (OR 2.97; 95% CI 1.74–5.06); e a neutropenia (OR 2.72; 95% CI 1.02–7.23). A presença do gene *bla<sub>KPC</sub>* foi confirmada por PCR. O estudo contou com dois grupos-controles. Um composto por pacientes internados que não possuíam infecção por KPC-Kp e outro composto por pacientes com bacteremia causada por KPC-Kp sensível à colistina (GIACOBBE DR *et al.*, 2015).

A mortalidade relatada nesses estudos e em outros publicados na literatura, tanto para infecções e/ou colonização por CRKP quanto para infecções e/ou colonização por KPC-Kp, é variável. As taxas de mortalidade variam de 21,8 a 71,9% (BORER A *et al.*, 2009, 2012; CORREA L *et al.*, 2013; FALAGAS ME *et al.*, 2007; GALLAGHER JC *et al.*, 2014; GÓMEZ RUEDA V; ZULETA TOBÓN JJ, 2014; JIAO Y *et al.*, 2015; KOFTERIDIS DP *et al.*, 2014; NGUYEN M *et al.*, 2010; NOUVENNE A *et al.*, 2014; PATEL G *et al.*, 2008; SCHWABER MJ *et al.*, 2008) para CRKP e de 32,1 a 69,2% (DAIKOS GL *et al.*, 2014; GASINK LB *et al.*, 2009; GIACOBBE DR *et al.*, 2015; MOULOUDI E *et al.*, 2010; ORSI GB *et al.*, 2013; QURESHI ZA *et al.*, 2012; TUMBARELLO M *et al.*, 2012; ZARKOTOU O *et al.*, 2010, 2011) para KPC-Kp. As taxas variam com o tipo e a gravidade da infecção incluída em cada estudo e se o estudo é composto apenas de pacientes colonizados por tais bactérias. As maiores taxas de mortalidade são relatadas em estudos que incluem apenas

pacientes com bacteremia como manifestação clínica das infecções (BORER A *et al.*, 2009; MOULOUDI E *et al.*, 2010; ZARKOTOU O *et al.*, 2010).

A frequente resistência aos carbapenêmicos – principalmente à meropenem, imipenem e ertapenem, somada a poucas opções restantes de tratamento aos germes multirresistentes e ao fato de que há poucas drogas novas em desenvolvimento para gram-negativos, impulsionou a reintrodução das polimixinas como valiosa opção terapêutica (FALAGAS ME; KASIAKOU SK, 2005). As polimixinas foram descobertas na década de 1940 (STANSLY PG; SHEPHERD RG; WHITE HJ, 1947) e seu uso clínico foi abandonado pouco depois pelo seu potencial de toxicidade (KOCH-WESER J *et al.*, 1970). A polimixina B e a colistina (polimixina E) são as utilizadas na prática clínica e são uma das poucas drogas com eficácia no tratamento de pacientes infectados com KPC-Kp; frequentemente usadas associadas a outras drogas (DAIKOS GL *et al.*, 2012, 2014; JERNIGAN MG *et al.*, 2012; LEE GC; BURGESS DS, 2012; QURESHI ZA *et al.*, 2012; TUMBARELLO M *et al.*, 2012, 2015). O tratamento de pacientes com essas infecções torna-se, então, extremamente complicado, pela falta de alternativas (TUMBARELLO M *et al.*, 2012).

Entretanto, já existem relatos, de diferentes lugares, de produtores de carbapenemase resistentes à polimixinas (GIACOBBE DR *et al.*, 2015; GIANI T *et al.*, 2015; KONTOPOULOU K *et al.*, 2010; MONACO M *et al.*, 2014; TÓTH A *et al.*, 2010; WETERINGS V *et al.*, 2015; ZARKOTOU O *et al.*, 2010). Estudo recente mostrou que isolados em hemocultura de KPC-Kp resistentes à colistina aumentaram mais de três vezes durante o período de duração de quatro anos e meio do estudo (GIACOBBE DR *et al.*, 2015).

Com a recente identificação de bactérias produtoras de KPC no HUSM, torna-se de grande importância conhecer a realidade local para elaboração de políticas que minimizem a ocorrência desses germes e minimizem a mortalidade relacionada a essas infecções, otimizando condutas e modificando variáveis que podem piorar o prognóstico clínico. Estudos relativos à epidemiologia dessas infecções hospitalares são praticamente inexistentes na literatura brasileira e são de suma importância em decorrência das poucas opções terapêuticas existentes no momento e da gravidade das infecções.

Assim, este estudo é constituído de um estudo de caso-controle desenhado para determinação dos fatores de risco para aquisição de infecções hospitalares causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de *klebsiella pneumoniae* carbapenemase. É baseado na coleta de dados de prontuário médico de pacientes adultos internados no Hospital Universitário de Santa Maria, no período de fevereiro de 2013 a agosto de 2014.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Determinar os fatores de risco para aquisição de infecções hospitalares causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de klebsiella pneumoniae carbapenemase.

### **2.2 Objetivos específicos**

Conhecer as características dos pacientes que adquirem infecções hospitalares causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de klebsiella pneumoniae carbapenemase.

Avaliar a incidência de infecções hospitalares causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de klebsiella pneumoniae carbapenemase durante o período do estudo.

Avaliar o desfecho clínico dos pacientes que adquirem infecções hospitalares causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de klebsiella pneumoniae carbapenemase.

### 3 PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA

Para apresentação dos resultados da dissertação de mestrado, optou-se pelo formato de publicação científica, o que é permitido institucionalmente, conforme o Manual de Estrutura de Apresentação de Monografias, Dissertações e Teses (MDT) (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA. PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA, 2012). Considerando os aspectos estruturais de uma dissertação, será apresentado um manuscrito que foi elaborado a partir dos resultados da pesquisa como requisito para conclusão do Curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria. O manuscrito foi enviado para publicação na revista internacional “The Journal of Hospital Infection”, sob o título de “Risk factors in patients acquiring hospital infections caused by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*” em dezembro de 2015, conforme Anexo A.

## 4 ARTIGO DE PESQUISA

### **Risk factors in patients acquiring hospital infections caused by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae***

#### **Summary**

Background: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Kp) is an emerging pathogen with acquired resistance to several antimicrobial classes and produces infections associated with considerable mortality.

Aim: This study aims to identify risk factors for acquisition of hospital infections caused by KPC-Kp and to identify the clinical outcomes of these patients.

Methods: This is a case-control study performed at a tertiary teaching hospital with 365 beds. The cases with hospital infection caused by KPC-Kp were compared with controls admitted to the same hospital paired by gender, age group and admission entry in a proportion of 2:1. During the period from February 2013 to August 2014, twenty-two patients were included in the study as cases and 44 as controls.

Findings: The following independent risk factors for acquisition of hospital infections caused by KPC-Kp were identified: presence of a central venous catheter (OR 21.89; 95% CI 3.7 – 129.0); admission in an intensive care unit (OR 8.05; 95% CI 1.5 – 43.2); use of beta-lactams associated with or without beta-lactamase inhibitors (OR 6.02; 95% CI 1.1 – 32.6); use of carbapenems (OR 11.01; 95% CI 2.1 – 58.0) and the use of polymyxin B (OR 15.74; 95% CI 1.3 – 194.2). The crude case mortality rate was 36.8% ( $P=0.004$ ).

Conclusion: Infections caused by KPC-Kp are severe with an elevated mortality. To avoid unnecessary usage of antimicrobials, mainly beta-lactams, carbapenems and polymyxin B appear to be an essential way to control these infections.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemase; risk factors; case-control studies.

## 4.1 Introduction

Hospital infections are associated with considerable morbidity, mortality and an excessive hospital costs <sup>1-3</sup>. When they are caused by a multiresistant organism and a comparison is made with an infection caused by a sensible microorganism, the multiresistant infections have an additional cost of 50 000 USD with the cost of the antibiotic therapy alone being three times greater <sup>4</sup> as well as an increase in the duration of total hospital and intensive care stay <sup>4,5</sup>.

*Klebsiella pneumoniae*, one of these microorganisms, has grown in importance in the past few years due to the development of resistance to several antimicrobial classes <sup>6,7</sup> including carbapenems, which are frequently used as alternatives for the treatment of hospital infections, making treatment extremely complex <sup>8</sup>. One of these resistance mechanisms is carbapenemase production. The most frequently is *klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) <sup>6</sup>, which is an Ambler class A enzyme who uses serine as a facilitator for the hydrolysis of a large variety of beta-lactams <sup>9</sup> and is encoded by plasmids <sup>6,10</sup>.

The first report of *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (KPC-Kp) was in United States of America in 1996 <sup>11</sup>. KPC production must be suspected when sensitivity to carbapenems is reduced or when there is resistance to carbapenems on antibiogram, yet there is a possibility for false negative results with a variation in sensibility of up to 86% <sup>12</sup>. Crude mortality rates reported for this infection and/or colonization by KPC-Kp vary from 32.1 to 69.2% <sup>8,13-20</sup>.

With the recent identification of KPC-producing bacteria in our hospital in February 2013, it is very important to understand how these behave locally. This case-control study aims to identify risk factors for acquisition of hospital infections caused by KPC-Kp and to identify the clinical outcome of these infections in patients in a teaching hospital in the south of Brazil.

## 4.2 Methods

Setting



This study was conducted at the University Hospital of Santa Maria (HUSM), which is a 365 bed tertiary teaching hospital with a 37 bed intensive care unit (ICU) in the south of Brazil. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Santa Maria (UFSM) (CAAE: 30762814.9.0000.5346).

### Study design

To identify risk factors for KPC-Kp infection, we conducted a case-control study. The population in this study was identified through a database of reduced carbapenem-sensitive bacteria maintained by the institution and identified by HUSM's Microbiology Laboratory. This laboratory performs all cultures of clinical specimens from the hospital. All clinical specimens with a positive culture for KPC producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to inpatients over 18 years old from 01st February 2013 to 31th August 2014 were eligible for inclusion. Each individual was only eligible in their first clinical isolated identified, regardless of the identification of KPC-Kp upon subsequent isolates. Cases included all patients with hospital infection caused by KPC-KP during the study period. Were excluded from the study isolates identified in outpatients, positive cultures from patients with less than 48 hours of admission and had not been exposed to surgical instrumentation and patients that were colonized but not infected. Patients were considered to be colonized if they did not receive treatment and were asymptomatic or had positive vigilance cultures. Inpatients over 18 years old admitted to the same hospital during the same period were included as control cases. Controls were paired by gender, age group and admission entry in a proportion of 2:1. Controls were selected by admission sequence during the study period. For the controls, patients were excluded if admitted to the psychiatric or gynaecologic-obstetric wards and inpatients colonized by KPC-Kp.

Risk factors were assessed through medical chart review and/or through computerized hospital databases for all patients. Data obtained included age, gender, infection site, and duration of hospitalization. The following data were searched: presence of a central venous catheter; total parenteral nutrition; nasogastric or enteric tube; vesical catheter; mechanical ventilation; admission to the ICU; presence of bacteraemia; previous surgery in the 30 days preceding positive culture or in the 30 days preceding the clinical outcome, undergoing

abdominal surgery; and hospitalization in the preceding year. Bacteraemia was defined as two or more positive bloodstream tests caused by the same causative agent. All antibiotics used for at least 48 hours in the 30 days preceding positive culture or in the 30 days preceding the clinical outcome were also evaluated. The presence of the following comorbid conditions was also recorded: immunosuppression, diabetes mellitus and cardiopulmonary disease. Immunosuppression was defined as chemotherapy in the preceding 30 days, uncontrolled AIDS, use of immunomodulators in the preceding 30 days, use of at least 10 mg of prednisone or analogous for more than 14 days, and solid organ transplantation or bone marrow transplantation in the preceding 12 months. The crude mortality rate in the 30 days preceding KPC-Kp isolation for cases and in the 30 days preceding admission for the controls was also estimated.

#### Microbiological studies

*K. pneumoniae* strains were identified using routine procedures. Blood samples were cultured using an automated Bactec FX system (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). Susceptibility profile to antimicrobial agents was determined using a Vitek2 system cards N238/N239/21341 (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France). Cut-off points were selected according to the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines <sup>21,22</sup>. The minimum inhibitory concentration (MIC) for polymyxin B and tigecycline was achieved using a E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) in accordance with the manufacturer's instructions. Strains resistant to ertapenem, meropenem or imipenem were sent to the State's Central Laboratory (LACEN) for diagnostic confirmation. Some KPC-Kp samples were confirmed with phenotypic tests (phenylboronic acid: FBA <sup>23-25</sup> and ethylene diamine tetra acetic acid: EDTA <sup>26</sup>) and other samples were confirmed by *bla*<sub>KPC</sub> identification using polymerase chain reaction (PCR) <sup>26</sup>.

#### Statistical Analysis

To assess risk factors, variables were compared using a  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, Student's t-test or a Mann-Whitney test as appropriate. Cases and controls were compared. After verifying the general association between variables, local association among categories was verified using the fitted residuals. A value  $>1.96$  was used as a cut-off point for significant association between categories. Variables with a P-value  $< 0.2$  from a univariate analysis were selected and included in the multivariate logistic regression analysis. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals were calculated to assess the strength of the associations. A two-tailed P-value  $< 0.05$  was assumed to be statistically significant. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences 15.0 (SPSS).

### 4.3 Results

During the study period, fifty-one samples with KPC producing *Klebsiella* were identified. Twenty-nine patients were excluded. Ten samples had *Klebsiellas* other than *K. pneumoniae*, two patients were under 18 years old, fourteen patients were classified as colonized by an assistant physician and three charts were missing. A total of 22 (43.1%) patients were designated as cases and 44 patients as controls. The total number of hospital admissions during the study period was 19 768 with a 0.11% incidence of hospital infections cause by KPC-Kp in patients over 18 years old.

The mean age of the case group was  $49.67 \pm 19.69$  years old and  $48.21 \pm 19.20$  years old for the control group was ( $P=0.78$ ), and 63.6% of cases and 65.9% of control patients were male ( $P=0.85$ ). The median hospital stay was 50.5 days for cases and 4 days for controls. ( $P=0.001$ ). The majority of cases had pneumonia ( $n=8$ ; 36.4%) and urinary tract infections ( $n=8$ ; 36.4%) as the infection site for KPC-Kp. Other sites were bacteraemia ( $n=3$ ; 13.6%), intra-abdominal infection ( $n=2$ ; 9.1%), wound infections ( $n=2$ ; 9.1%) and osteomyelitis ( $n=1$ ; 4.5%). Two patients presented infection on two concomitant sites; one patient exhibited pneumonia and bacteraemia and the other intra-abdominal infection and bacteraemia.

Susceptibility patterns from samples with KPC-Kp were analysed. Most strains were resistant to quinolones (17/22 – 77.3%) and tigecycline (8/12 – 66.7%). Resistance patterns against polymyxin B (4/14 – 28.6%) and aminoglycosides (3/22 – 13.6%) were more

favourable. Meropenem MIC were distributed in the following percentage of samples:  $\geq 1:16$  (77.3%); = 8 (9.1%); = 4 (4.5%) and  $\leq 1$  (9.1%).

Results from the univariate analysis are summarized in Table I. The analysis shows that the most of the risk factors were statistically significant. The results from the multivariate analysis with logistic regression and control of confounding factors are summarized in Table II. The independent risk factors found were the following: presence of a central venous catheter (OR 21.89; 95% CI 3.7–129.0); admission to the ICU (OR 8.05; 95% CI 1.5–43.2); use of beta-lactams associated or with or without beta-lactamase inhibitors (OR 6.02; 95% CI 1.1 – 32.6); use of carbapenems (OR 11.01; 95% CI 2.1 – 58.0) and use of polymyxin B (OR 15.74; 95% CI 1.3 – 194.2). The crude population mortality rate was 16.7% (n=11). The crude mortality rate for cases was 36.8% (n=8) and for controls was 6.8% (n=3) (P=0.004).

#### 4.4 Discussion

According to results of our study, the presence of a central venous catheter and administration of beta-lactams associated with or without beta-lactamase inhibitors, the use of carbapenems and polymyxin B during hospital stay and the admission to the ICU independently increased the risk of acquiring a hospital infection caused by KPC-Kp.

Several case-control studies developed in different parts of the world identified antimicrobial use as a risk factor for the acquisition of infection or colonization caused by KPC-Kp<sup>15,17,27-31</sup>. Risk factors including the use of beta-lactams<sup>27</sup>, cephalosporins<sup>15</sup>, quinolones<sup>15,28,29</sup>, glycopeptides<sup>30</sup> and carbapenems<sup>17,27,29-31</sup> had previously been identified. Admission to the ICU had also previously been identified as a risk factor<sup>27,29,30</sup>.

Even though exposure to beta-lactams, carbapenems and polymyxin B was statistically significant, these associations are not necessarily causal. Antimicrobial use may have been statistically significant as a result of the use of multiple antibiotics, which are often used simultaneously and in most part patients.

Other risk factors independently associated with infection or colonization caused by KPC-Kp found in literature are surgery<sup>32</sup>, mechanical ventilation<sup>28</sup>, severity of clinical status<sup>13</sup>, previous hospital admission<sup>27</sup>, digestive endoscopy<sup>17</sup> and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)<sup>27</sup>.

The 30 day mortality rate was found to be 36.8% in our study and is in accordance with the literature where mortality rates vary from 32.1 to 69.2% <sup>8,13-20</sup>. Our mortality rate is lower in the range and can be explained by having only a few bacteraemia cases and by the amount of urinary tract infection cases, which are generally infections with a better prognostic outcome.

Our study had some potential limitations. Data were retrospectively collected from medical charts, which presents inherent bias. The definition of the colonization or infection status of each patient was defined by assistant staff without standardization. Some cases may have been erroneously excluded from being classified as colonized. Selection from the control group using patients not infected by sensible *K. pneumoniae* can be prone to bias because there is no way to differentiate if the risk factors identified are associated only with the resistant phenotype or are associated with the microorganism in general. Not all cases were identify though PCR, which is the standard method for the identification of KPC producing bacteria <sup>26</sup>. Some cases were identify using phenotypic test with FBA, which exhibits a sensibility varying from 80 to 100% <sup>23,24</sup> with a negative predictive value of 100% <sup>24</sup>. Some cases can carry other carbapenemic inactivating enzymes other than KPC.

Additionally, concomitant infections may have been confusing factor with respect to determining the risk factors for infection by KPC-Kp. Data regarding the use of antimicrobials before hospital admission were not included because they were not available for all patients.

Our study was conducted in one only tertiary hospital, and the results may not generalize well for other institutions.

The results we found reinforce findings from previous studies that point to the central role of the use of antimicrobials as the cause of hospital KPC-Kp infections. Because this is a serious infection with elevated mortality and may reach patients with serious conditions that have been admitted to the ICU for others reasons, it is imperative that other ways to avoid and/or reduce the incidence of this infection are found. Avoiding unnecessary antimicrobial use, mainly beta-lactams, carbapenems and polymyxin B, appears to be an essential path for controlling these infections.

#### **4.5 References**

- 1 Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007;**122**(2):160–6.
- 2 Livermore D. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;**64**(suppl1):i29–36.
- 3 WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; 2009.
- 4 Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med* 2007;**35**(1):89–95.
- 5 Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;**37**(4):1463–9.
- 6 Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;**9**(4):228–36.
- 7 Srinivasan A, Patel JB. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing organisms: an ounce of prevention really is worth a pound of cure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**(12):1107–9.
- 8 Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;**55**(7):943–50.
- 9 Ambler RP, Coulson AF, Frère JM, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J* 1991;**276**(Pt 1):269–70.
- 10 Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;**20**(3):440–58.
- 11 Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**(4):1151–61.
- 12 Tenover FC, Kalsi RK, Williams PP, et al. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* not detected by automated susceptibility testing 2006;**12**(8):1209–13.
- 13 Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, et al. Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;**31**(12):1250–6.
- 14 Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011;**17**(12):1798–803.
- 15 Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;**30**(12):1180–5.

- 16 Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E, et al. Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a matched case-control study. *J Clin Microbiol* 2010;**48**(6):2271–4.
- 17 Orsi GB, Bencardino A, Vena A, et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a double case-control study. *Infection* 2013;**41**(1):61–7.
- 18 Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control-control study. *Clin Microbiol Infect* 2015;**21**(12):1106.e1–8.
- 19 Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**(4):2108–13.
- 20 Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**(4):2322–8.
- 21 Clinical Laboratory Standards Institute *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 23th information supplement*. Wayne, PA: CLSI document; 2013.
- 22 Clinical Laboratory Standards Institute *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 24th information supplement*. Wayne, PA: CLSI document; 2014.
- 23 Pasteran FG, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2009;**47**(6):1631–9.
- 24 Tsakris A, Kristo I, Poulou A, et al. Evaluation of boronic acid disk tests for differentiating KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 2009;**47**(2):362–7.
- 25 Pasteran FG, Otaequi L, Guerriero L, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**(7):1178–80.
- 26 Bartolini A, Frasson I, Cavallaro A, Richter SN, Palù G. Comparison of phenotypic methods for the detection of carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae. *Gut Pathog* 2014;**6**:13.
- 27 Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**(12):2976–81.
- 28 Tuon FF, Rocha JL, Toledo P, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Braz J Infect Dis* 2012;**16**(5):416–9.
- 29 Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;**30**(7):666–71.

30 Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *South Med J* 2011;**104**(2):106–10.

31 Gagliotti C, Giordani S, Ciccarese V, et al. Risk factors for colonization with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hospital: a matched case-control study. *Am J Infect Control* 2014;**42**(9):1006–8.

32 Gregory CJ, Llata E, Stine N., et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;**31**(5):476–84.



Table I: Univariate analysis of the risk factors for infections caused by KPC-Kp in clinical isolates from hospitalized patients

Variables	Groups		OR <sup>a</sup>	CI <sup>b</sup> 95%	<i>P</i> -value
	Cases N (%)	Controls N (%)			
<b>Hospital environment exposure</b>					
Central venous catheter	19 (86.4%)	7 (15.9%)	33.48	7.7-144.3	<0.001
Total parenteral nutrition	7 (31.8%)	1 (2.3%)	20.07	2.2-176.8	0.001*
Gastric/enteric tube	18 (81.8%)	9 (20.5%)	17.50	4.7-64.7	<0.001
Vesical catheter	17 (77.3%)	8 (18.2%)	15.30	4.3-53.8	<0.001
Mechanical ventilation	13 (59.1%)	2(4.5%)	30.33	5.8-158.5	<0.001
Admission in ICU <sup>c</sup>	16 (72.7%)	5 (11.4%)	20.80	5.5-78.0	<0.001
Bacteraemia	6 (27.3%)	3 (6.8%)	5.12	1.1-23.0	0.03*
Previous surgery <sup>#</sup>	12 (57.1%)	20(45.5%)	1.60	0.6-4.6	0.38
Previous abdominal surgery <sup>#</sup>	7 (33.3%)	7 (15.9%)	2.64	0.8-8.9	0.10*
Previous hospitalization <sup>&amp;</sup>	6 (27.3%)	14 (32.6%)	0.77	0.2-2.4	0.67
<b>Comorbidities</b>					
Immunosuppression	5 (22.7%)	13 (29.5%)	0.70	0.2-2.3	0.56
Diabetes mellitus	3 (13.6%)	9 (20.5%)	0.61	0.1-2.5	0.38*
COPD <sup>d</sup>	4 (18.2%)	2 (4.5%)	4.67	0.7-27.8	0.09*
Congestive heart failure	3 (13.6%)	7 (15.9%)	0.83	0.2-3.6	0.56*
<b>Antimicrobials exposure<sup>\$</sup></b>					
B-lactams/ b-lactamase inhibitors	11 (50.0%)	4 (9.1%)	10.00	2.7-37.6	0.001
3/4 <sup>a</sup> cephalosporins generation	9 (40.9%)	8 (18.2%)	3.11	0.9-9.7	0.04
Carbapenems	15 (68.2%)	3 (6.8%)	29.27	6.7-128.2	0.001
Aminoglycosides	5 (22.7%)	3 (6.8%)	4.02	0.9-18.7	0.07*
Quinolones	3 (13.6%)	4 (9.1%)	1.58	0.3-7.8	0.42*

Polymyxin B	8 (36.4%)	1 (2.3%)	24.57	2.8-214.0	0.001*
Metronidazole	7 (31.8%)	4 (9.1%)	1.60	0.6-4.6	0.38
Glycopeptides	16 (72.7%)	4 (9.1%)	26.67	6.6-107.2	0.001
Linezolid	3 (13.6%)	2 (4.5%)	3.32	0.5-21.5	0.20*

a: OR (odds ratio)

b: CI (confidence interval)

c: ICU (intensive care unit)

d: COPD (chronic obstructive pulmonary disease)

\* Fisher's exact test

# previous surgery in the 30 days preceding positive culture or in the 30 days preceding the clinical outcome & hospitalization in the preceding year

\$ all antibiotic used for at least 48 hours in the 30 days preceding positive culture or in the 30 days preceding the clinical outcome

Table II: Multivariate analysis of the risk factors for infections caused by KPC-Kp in clinical isolates from hospitalized patients

Variables	Groups		Multivariate Model		
	Cases N (%)	Controls N (%)	Adjusted OR <sup>a</sup>	CI <sup>b</sup> 95%	<i>P-value</i>
Central venous catheter	19 (86.4%)	7 (15.9%)	21.89	3.7-129.0	0.001
Admission in ICU <sup>c</sup>	16 (72.7%)	5 (11.4%)	8.05	1.5-43.2	0.015
B-lactams/ b-lactamase inhibitors	11 (50.0%)	4 (9.1%)	6.02	1.1-32.6	0.037
Carbapenems	15 (68.2%)	3 (6.8%)	11.01	2.1-58.0	0.005
Polymyxin B	8 (36.4%)	1 (2.3%)	15.74	1.3-194.2	0.032

a: OR (odds ratio)

b: CI (confidence interval)

c: ICU (intensive care unit)

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO ADICIONAIS

Nas Tabelas 01 e 02 são apresentadas as características demográficas para a população; casos e controles. Na Tabela 1, observa-se predominância do sexo masculino, não havendo diferença significativa entre casos e controles. Na Tabela 2, observa-se que também não houve diferença na média de idade entre casos e controles. Houve, sim, diferença no tempo de hospitalização, sendo maior o tempo de hospitalização entre os casos, o que pode produzir confundimento, visto que esse fator pode fazer com que os grupos deixem de ser semelhantes.

Tabela 01 – Características demográficas da população

Variáveis	Total	Grupos		P-valor
		Caso N (%)	Controle N (%)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	43 (65,2%)	14 (63,6%)	29 (65,9%)	0,85
Feminino	23 (34,8%)	8 (36,4%)	23 (34,8%)	

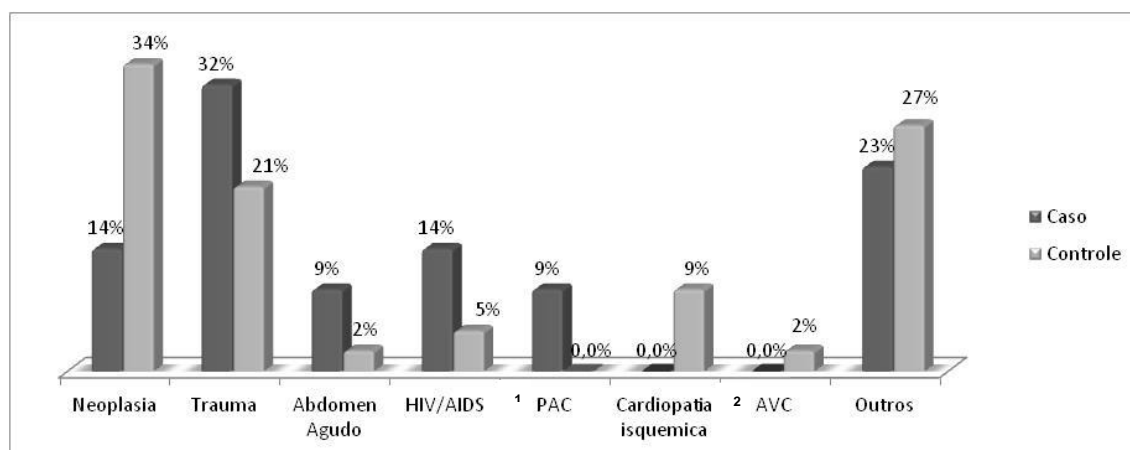
Tabela 02 – Características demográficas da população 2

Variável	Grupos	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	P- valor
<b>Idade</b>	Caso	22	49,67	19,69	50,08	19,80	79,37	0,78 <sup>#</sup>
	Controle	44	48,21	19,20	48,54	19,23	77,73	
<b>Tempo de hospitalização</b>	Caso	20	67,85	41,87	59,50	18	193	0,001*
	Controle	44	12,95	26,97	4,00	1	155	

#: Teste t independente \*: teste não paramétrico de Mann Whitney.

Na Figura 01, verifica-se como diagnóstico mais prevalente entre os casos o trauma; enquanto que, no grupo-controle, as mais prevalentes foram as neoplasias. Houve uma maior

prevalência de HIV/AIDS entre os casos, bem como de abdômen agudo e pneumonia adquirida na comunidade.



1: Pneumonia Adquirida na Comunidade 2: Acidente Vascular Cerebral

Figura 01 – Distribuição dos casos e controles quanto ao diagnóstico de base por grupo

Na Tabela 03, observa-se que a maior parte dos controles não adquiriu infecção hospitalar durante o tempo de internação, o que pode estar relacionado ao menor tempo de internação encontrado para os controles em relação aos casos.

Tabela 03 – Taxa de infecção hospitalar dos pacientes controles

Variáveis	N	Percentual (%)
Taxa de infecção		
Sim	7	15,9%
Não	37	84,1%

Na Tabela 04 observa-se o uso de antifúngicos como fator de risco para aquisição de infecção hospitalar por KPC-Kp. O uso de antifúngicos pode ter sido significativo como resultado do uso concomitante com múltiplos antibióticos.

Tabela 04 – Análise univariada do uso de antifúngicos como fatores de risco para aquisição de infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC em isolados clínicos de pacientes hospitalizados

Variável	Grupos		P-valor
	Caso	Controle	
	N (%)	N (%)	
Uso prévio de antifúngicos <sup>a</sup>	12 (54,5%)	3 (6,8%)	0,001

a: Uso prévio de antifúngicos: Antifúngicos usados por pelo menos 48 horas nos 30 dias anteriores à cultura positiva ou 30 dias anteriores ao desfecho clínico

A Tabela 05 mostra os resultados do desfecho por grupos. A mortalidade foi maior nos casos, sendo esse resultado estatisticamente significativo.

Tabela 05 – Avaliação do desfecho clínico durante o período de estudo

Variável	Total	Grupos		P-valor
		Caso N (%)	Controle N (%)	
<b>DESFECHO <sup>a</sup></b>				
Sim	11 (16,7%)	8 (36,4%)	3 (6,8%)	0,004*
Não	55 (83,3%)	14 (63,6%)	41(93,2%)	

a: Mortalidade por qualquer causa em 30 dias da identificação da KPC-Kp para os casos e 30 dias da internação para os controles

\*: Teste exato de Fischer

## 6 CONCLUSÕES

Os fatores de risco encontrados para aquisição de infecções hospitalares causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de klebsiella pneumoniae carbapenemase foram o uso de beta-lactâmicos; o uso de carbapenêmicos; o uso de polimixina B; a utilização de cateter venoso central e a internação em unidade de tratamento intensivo, o que reforça os achados de estudos anteriores que apontam o papel central do uso de antimicrobianos como perpetuadores de infecções hospitalares causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC. O uso de polimixina B e o uso de cateter venoso central ainda não haviam sido identificados como fatores de risco para aquisição dessas infecções. Apesar de sua incidência no nosso hospital não ter sido tão significativa durante o período de estudo (0,11%); é uma infecção grave, com elevada mortalidade (chegando no nosso estudo a 36,4%) e que pode atingir pacientes graves, internados em unidades de terapia intensiva por outra patologia de base, sendo essencial que se encontrem formas para evitar e/ou diminuir a incidência dessas infecções. Evitar o uso desnecessário de antibióticos, principalmente de b-lactâmicos, carbapenêmicos e polimixina B, parece ser caminho essencial para que se atinja o controle dessas infecções, ainda mais em locais onde essas infecções já são endêmicas. Mais estudos são necessários para confirmar os nossos achados, para identificar novos fatores de risco e para que novas estratégias de prevenção dessas infecções sejam desenvolvidas.

## REFERÊNCIAS

- ALLEGIANZI B *et al.* Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. 2011. v. 377, n. 9761, p. 228–241.
- AMBLER RP *et al.* A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. 1991. v. 276, n. Pt 1, p. 269–70.
- ANDERSON RN; SMITH BL. Deaths: leading causes for 2001. 2003. v. 52, n. 9, p. 1–85.
- BARTOLINI A *et al.* Comparison of phenotypic methods for the detection of carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae. 2014. v. 6, p. 13.
- BORER A *et al.* Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. 2009. v. 30, n. 10, p. 972–976.
- \_\_\_\_\_. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. 2012. v. 40, n. 5, p. 421–425.
- BRATU S *et al.* Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. 2005. v. 49, n. 7, p. 3018 – 3020.
- CARVALHAES CG *et al.* Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in *Klebsiella pneumoniae*: be aware of false positive results. 2010. v. 65, n. 2, p. 249 – 251.
- CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 23th information supplement.** Wayne, PA: CLSI document, 2013.
- \_\_\_\_\_. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 24th information supplement.** Wayne, PA: CLSI document, 2014.
- CORREA L *et al.* A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. 2013. v. 13, p. 80.
- CURY AP *et al.* The modified Hodge test is a useful tool for ruling out *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. 2012. v. 67, n. 12, p. 1427 – 1431.
- CUZON G *et al.* Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolate from Greece. 2008. v. 52, n. 2, p. 796–797.
- DAIKOS GL *et al.* Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. 2012. v. 10, n. 12, p. 1393 – 1404.



\_\_\_\_\_. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. 2014. v. 58, n. 4, p. 2322–2328.

DOYLE D *et al.* Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. 2012. v. 50, n. 12, p. 3877 – 3880.

EVANS HL *et al.* Cost of Gram-negative resistance. 2007. v. 35, n. 1, p. 89–95.

FALAGAS ME *et al.* Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. 2007. v. 60, n. 5, p. 1124 – 1130.

FALAGAS ME; KASIAKOU SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. 2005. v. 40, n. 9, p. 1333 – 1341.

GAGLIOTTI C *et al.* Risk factors for colonization with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hospital: a matched case-control study. 2014. v. 42, n. 9, p. 1006 – 1008.

GALLAGHER JC *et al.* Case-case-control study of patients with carbapenem-resistant and third-generation-cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. 2014. v. 58, n. 10, p. 5732 – 5735.

GASINK LB *et al.* Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. pneumoniae. 2009. v. 30, n. 12, p. 1180–1185.

GIACOBBE DR *et al.* Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control-control study. 2015. v. 21, n. 12, p. 1106.e1–8.

GIANI T *et al.* Emergence in Italy of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 producing KPC-3 Carbapenemase. 2009. v. 47, n. 11, p. 3793 – 3794.

\_\_\_\_\_. Large Nosocomial Outbreak of Colistin-Resistant, Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Traced to Clonal Expansion of an mgrB Deletion Mutant. 2015. v. 53, n. 10, p. 3341 – 3344.

GÓMEZ RUEDA V; ZULETA TOBÓN JJ. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-case-control study. 2014. v. 45, n. 2, p. 54–60.

GREGORY CJ *et al.* Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. 2010. v. 31, n. 5, p. 476 – 484.

HORAN TC; GAYNES R. **Surveillance of nosocomial infections. In: Hospital epidemiology and infection control.** Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

HUSSEIN K *et al.* Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. 2009. v. 30, n. 7, p. 666 – 671.

JERNIGAN MG *et al.* The combination of doripenem and colistin is bactericidal and synergistic against colistin-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. 2012. v. 56, n. 6, p. 3395 – 3398.

- JIAO Y *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. 2015. v. 109, n. 2, p. 68–74.
- KLEVENS RM *et al.* Estimating health care–associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Am J Infect Contr*. 2007. v. 122, n. 2, p. 160–166.
- KOCH-WESER J *et al.* Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. 1970. v. 72, n. 6, p. 857–68.
- KOFTERIDIS DP *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: a case-case-control study. 2014. v. 20, n. 5, p. 293–7.
- KONTOPOULOU K *et al.* Hospital outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 beta-lactamase resistant to colistin. 2010. v. 76, n. 1, p. 70–73.
- KWAK YG *et al.* Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. 2005. v. 11, n. 2, p. 165 – 169.
- LEE GC; BURGESS DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. 2012. v. 11, p. 32.
- LIVERMORE D. Has the era of untreatable infections arrived? 2009. v. 64, n. suppl1, p. i29–i36.
- LUNA CM *et al.* Gram-negative infections in adult intensive care units of latin america and the Caribbean. 2014. v. 2014, p. 480 – 463.
- MONACO M *et al.* Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. 2014. v. 19, n. 42, p. pii: 20939.
- MONTEIRO J *et al.* First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. 2009. v. 53, n. 1, p. 333–334.
- MONTGOMERIE JZ. Epidemiology of *Klebsiella* and hospital-associated infections. 1979. v. 1, n. 5, p. 736–753.
- MOULOUDI E *et al.* Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. 2010. v. 31, n. 12, p. 1250 –1256.
- NAAS T *et al.* Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. 2005. v. 49, n. 10, p. 4423 – 4424.
- NGUYEN M *et al.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes. 2010. v. 67, n. 2, p. 180–184.
- NOGUEIRA PSF *et al.* Perfil da Infecção Hospitalar em um Hospital Universitário. 2009. v. 17, n. 1, p. 96 – 101.

NORDMANN P *et al.* Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. 2012. v. 18, n. 5, p. 432 – 438.

NORDMANN P; CUZON G; NAAS T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. 2009. v. 9, n. 4, p. 228 – 236.

NOUVENNE A *et al.* Comorbidities and disease severity as risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: report of an experience in an internal medicine unit. 2014. v. 9, n. 10, p. e110001.

ORSI GB *et al.* Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a double case-control study. 2013. v. 41, n. 1, p. 61–67.

PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M *et al.* Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. 2012. v. 67, n. 12, p. 2976 – 2981.

\_\_\_\_\_. 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. 2013. v. 77, n. 2, p. 169 – 173.

PASTERAN FG *et al.* *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. 2008. v. 14, n. 7, p. 1178 – 1180.

\_\_\_\_\_. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. 2009. v. 47, n. 6, p. 1631 – 1639.

PATEL G *et al.* Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. 2008. v. 29, n. 12, p. 1099 – 1106.

PILLAI DR *et al.* *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase, Canada. 2009. v. 15, n. 5, p. 827–829.

PLOWMAN R *et al.* The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. 2001. v. 47, n. 3, p. 198–209.

PODSCHUN R; ULLMANN U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. 1998. v. 11, n. 4, p. 589 – 603.

POIREL L; PITOUT JD; NORDMANN P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. 2007. v. 2, n. 5, p. 501 – 512.

PRADE SS *et al.* Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospital terciário. 1995. v. 2, n. 2, p. 11–24.

QUEENAN AM; BUSH K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. 2007. v. 20, n. 3, p. 440 – 458.

QURESHI ZA *et al.* Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. 2012. v. 56, n. 4, p. 2108 – 2113.

REZENDE EM *et al.* Prevalence of nosocomial infections in general hospitals in Belo Horizonte. 1998. v. 19, n. 11, p. 872 – 876.

SCHRÖDER C *et al.* Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. 2015. v. 305, n. 7, p. 799 – 806.

SCHWABER MJ *et al.* Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. 2008. v. 52, n. 3, p. 1028–1033.

SCHWABER ML *et al.* Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. 2011. v. 52, n. 7, p. 848 – 855.

SEIBERT G *et al.* Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. **Einstein (São Paulo)**, 2014. v. 12, n. 3, p. 282–286.

SHORR AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *abr.* 2009. v. 37, n. 4, p. 1463–1469.

SRINIVASAN A; PATEL JB. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing organisms: an ounce of prevention really is worth a pound of cure. 2008. v. 29, n. 12, p. 1107 – 1109.

STANSLY PG; SHEPHERD RG; WHITE HJ. Polymyxin: a new chemotherapeutic agent. 1947. v. 81, n. 1, p. 43 – 54.

TENOVER FC *et al.* Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* not detected by automated susceptibility testing. 2006. v. 12, n. 8, p. 1209–1213.

TÓTH A *et al.* Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone in Hungary. 2010. v. 29, n. 7, p. 765 – 769.

TSAKRIS A *et al.* Evaluation of boronic acid disk tests for differentiating KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the clinical laboratory. 2009. v. 47, n. 2, p. 362 – 367.

TUMBARELLO M *et al.* Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. 2012. v. 55, n. 7, p. 943–950.

\_\_\_\_\_. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. 2015. v. 70, n. 7, p. 2133 – 2143.

TUON FF *et al.* Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. 2012. v. 16, n. 5, p. 416–419.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA. PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA. **MDT. Estrutura e Apresentação de Monografias, Dissertações e Teses.** 8. ed. Santa Maria: Editora UFSM, 2012.

VILLEGAS MV *et al.* First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. 2006. v. 50, n. 8, p. 2880–2882.

VINCENT JL *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. 2009. v. 302, n. 21, p. 2323–2329.

WEISTEIN RA. Nosocomial Infection Update. 1998. v. 4, n. 3, p. 416 – 420.

WEI ZQ *et al.* Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. 2007. v. 51, n. 2, p. 763 – 765.

WETERINGS V *et al.* An outbreak of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands (July to December 2013), with inter-institutional spread. 2015. v. 34, n. 8, p. 1647 – 1655.

**WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care.** Geneva: World Health Organization, 2009.

WOODFORD N *et al.* Arrival of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in the United Kingdom. 2008. v. 62, n. 6, p. 1261–1264.

WU D; CAI J; LIU J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. 2011. v. 104, n. 2, p. 106–110.

YIGIT H *et al.* Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. 2001. v. 45, n. 4, p. 1151 – 1161.

ZARKOTOU O *et al.* Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a matched case-control study. 2010. v. 48, n. 6, p. 2271 – 2274.

\_\_\_\_\_. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. 2011. v. 17, n. 12, p. 1798–1803.

**Anexo A – Comprovante de submissão do artigo intitulado “Risk factors in patients acquiring hospital infections caused by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*”.**

Mensagem de Impressão do Outlook.com

<https://blu184.mail.live.com/ol/mail.mvc/PrintMessages?mkt=pt-br>

[Imprimir](#)

[Fechar](#)

---

**Submission Confirmation for Risk factors in patients acquiring hospital infections caused by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae***

---

De: **em.jhi.0.47c059.0a28d571@editorialmanager.com** em nome de **Journal of Hospital Infection** (em@editorialmanager.com)

Enviada: sexta-feira, 11 de dezembro de 2015 02:07:33

Para: Fernanda Paula Franchini (fefranchini@hotmail.com)

Dear Mrs Franchini,

Your submission entitled "Risk factors in patients acquiring hospital infections caused by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*" has been received by the Editorial Office of the Journal of Hospital Infection

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author at <http://jhi.edmgr.com/>.

Papers that are submitted without all Author's hand signed signatures or with references or other features that do not comply with the instructions to authors will be returned to their authors and will not be considered for publication until they have been corrected and resubmitted.

Your manuscript will be given a reference number only once it contains the required signatures and complies with the instructions to authors.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Journal of Hospital Infection