

BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS: ANÁLISE DE 79 CASOS DE UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO

MABEL DUARTE ALVES GOMIDES^{1,2}, ASTRÍDIA MARÍLIA DE SOUZA FONTES²;
CAIO FLÁVIO CASTRO E MACEDO¹, DÉBORA PRADO VASCONCELOS¹, JANE
EIRE URZÊDO², LIDIANE MARTINS DA SILVA¹ E GERALDO SADOYAMA¹.

1. LABIM, Departamento de Microbiologia, Universidade Federal de Goiás –
UFG – Campus Catalão
Av. Dr. Lamartine Pinto de Avelar, 1120 Setor Universitário - CEP 75704-020
2. Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HF-UFU) –
Campus Umuarama
Av. Pará, 1720 – Bairro Umuarama – CEP 38405-382
E-mails: mabel@dermaclinicagoias.com.br, alasti@uol.com.br,
cfcmacedo@gmail.com, debora.pvasconcelos@gmail.com,
janeurzedo@hotmail.com, lidiane.ufg@gmail.com e
gsadoyama@yahoo.com.br

Recebido em: 28/10/2014 – Aprovado em: 05/11/2014 – Publicado em: 06/11/2014

RESUMO

As infecções causadas por organismos multidrogas-resistentes aumentam os custos, tempo de internação e, principalmente, morbidade e mortalidade representando um problema de saúde pública. Os principais fatores responsáveis pelo aumento de organismos resistentes à carbapenêmicos (CROs) são: uso indiscriminado de antibióticos profiláticos e terapêuticos nos hospitais, na comunidade e na agricultura. A pesquisa tem como objetivo determinar os micro-organismos isolados e a relação colonização e/ou infecção dos casos de CROs dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – MG. Foram analisados retrospectivamente (estudo transversal) 79 pacientes críticos internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTIa) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC/UFU), no período de janeiro a setembro de 2014, com cultura microbiológica de vigilância e/ou infecção clínica para CRO, em um ou mais episódios, seja por colonização ou por infecção, durante o período de internação. Entre os pacientes CROs-positivo o *Acinetobacter baumannii* (61,7%, 58/94) foi o mais comumente encontrado, seguido da *Klebsiella pneumoniae* (18,0%, 17/94) e *Pseudomonas aeruginosa* (11,7%, 11/94). Sessenta e quatro pacientes (81,0%) apresentaram CRO isolado de cultura de secreção traqueal (49,4%). A taxa de mortalidade foi de 56,9% (45 pacientes). Na taxa de mortalidade entre os infectados e colonizados não foi verificada diferença estatisticamente [$p=0,48$; OR=1,19 (0,38-3,71)]. Nestes

trabalho o *Acinetobacter baumannii* (61,7%, 58/94 amostras), foi o mais frequente, concordando com os dados de literatura e explicados pelo fato desta bactéria estar frequentemente envolvida no trato respiratório de pacientes entubados e ser mais comum em pacientes críticos. O isolamento destas cepas resistentes aumentam a taxa de morbidade e mortalidade dos pacientes, bem como os custos dos cuidados médicos.

PALAVRAS-CHAVE: Bactérias Gram-Negativas, Carbapenemase, Epidemiologia, Multirresistência, UTI

ABSTRACT

Infections caused by multidrug-resistant organisms increase costs, length of stay, and especially morbidity and mortality represent a serious public health. The main factors responsible for the increased resistance to carbapenems (CROs) organisms are: indiscriminate use of prophylactic and therapeutic antibiotics in hospitals, community and agriculture. The research aims to determine the isolated micro-organisms and the relationship colonization and / or infection of CROs cases of patients admitted to the adult intensive care unit of the Hospital de Clinicas, Federal University of Uberlândia - MG. (Cross sectional study) were retrospectively analyzed 79 patients hospitalized in critical ICU Adult (UTIa), Hospital de Clinicas, Federal University of Uberlândia (HC / UFU) in the period January to September 2014, with microbiological culture of surveillance and / CRO for clinical infection or in one or more episodes, either by colonization or infection during the hospitalization period. That resulted among CROs-positive *Acinetobacter baumannii* patients (61.7%, 58/94) was the most commonly found proceeded for *Klebsiella pneumoniae* (18,0%, 17/94) and *Pseudomonas aeruginosa* (11,7%, 11/94). Sixty-four patients (81.0%) had CRO isolated tracheal aspirate culture (49.4%). The mortality rate was 56.9% (45 patients). In mortality rates between infected and colonized not found statistically significant difference [p = 0.48 patients; OR = 1.19 (0.38 to 3.71)]. In this work the *Acinetobacter baumannii* (61.7%, 58/94 samples), was the most frequent, in agreement with literature data and explained by the fact that this bacterium is frequently involved in respiratory tract of intubated patients and is most common in critically ill patients. These resistant strains increase patient morbidity and mortality, as well as the cost of medical care delivery.

KEYWORDS: Gram-Negative Bacteria, carbapenemase, Epidemiology, multidrug resistance, ICU

INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, a disseminação global de bactérias multidrogas resistentes está favorecendo a um aumento nas taxas de infecções em unidades de cuidados de saúde, desafiando a identificação rápida pelos laboratórios de microbiologia clínica, limitando a escolha de antibióticos apropriados no tratamentos e alertando para a necessidade de implementação eficaz das intervenções de prevenção e controle de infecção (Z-c. Zhao *et al.*, 2014; Nordmann

P, 2014; Jain R, 2013; Patel G *et al*, 2013; Papp-Wallace KM *et al*, 2011).

As infecções causadas por organismos multidrogas-resistentes aumentam os custos, tempo de internação e, principalmente, morbidade e mortalidade (Z.-c. Zhao *et al.*, 2014; Patel G *et al*, 2013; Gales AC *et al*, 2012.).

Os principais fatores responsáveis pelo aumento de organismos resistentes à carbapenêmicos (CROs) são: uso indiscriminado de antibióticos profiláticos e terapêuticos nos hospitais, na comunidade e na agricultura; as elevadas taxas de hospitalização; a alta prevalência de infecções hospitalares; e ao uso dos antibióticos em baixas doses e por tempo de tratamento insuficiente para a cura (Laxminarayan R *et al*, 2013; da Silva RM *et al*, 2012).

A resistência antimicrobiana surge como conseqüência de mutações em bactérias e pela seleção no uso de certos antibióticos por vantagem competitiva das cepas mutantes (Nordmann P *et al*, 2012). Ocorre, especialmente, em três grandes grupos: *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MRSA), enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e bactérias gram-negativas resistentes à carbapenêmicos (Enterobactérias e BGN não fermentadores – ex.: *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) (Laxminarayan R *et al*, 2013; Siegel JD *et al*, 2006).

Quanto aos carbapenêmicos, a resistência específica pode ser conferida a bactérias gram negativas pela presença de vários mecanismos (Kleinkauf N *et al*, 2014). Os mecanismos de resistência, com disseminação mundial, mais significativos são as carbapenemases que incluem: a produção de betalactamases, bombas de fluxo, e mutações que alteram a expressão e/ou função de PBPs e porinas. As combinações destes mecanismos pode provocar altos níveis de resistência a carbapenemos em determinadas espécies de bactérias, tais como: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Acinetobacter baumannii* (Patel G *et al*, 2013; Papp-Wallace KM *et al*, 2011). As betalactamases são capazes de hidrolisar a maioria dos beta-lactâmicos, incluindo as penicilinas, cefalosporinas e carbapenens (imipenem, ertapenem, meropenem e doripenem) (Kleinkauf N *et al*, 2014; Nordmann P *et al*. 2012).

Devido à rápida disseminação de CRO e a escassez de opções de tratamento, é essencial a adoção de métodos de vigilância para implementar uma política adequada de controle de infecção. O controle realizado através das coletas de vigilância seriadas de swab retal e exames de urina simples dos pacientes colonizados ou infectados é extremamente importante na prática clínica para evitar surtos hospitalares de difícil erradicação (Bracco S *et al*, 2013).

PROPÓSITO

A presente pesquisa tem como objetivo determinar os principais micro-organismos isolados na UTI e a relação colonização e/ou infecção dos casos de CROs dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – MG.

Este estudo visa, portanto, contribuir com análises epidemiológica e evolutiva dos CROs, por serem um grande desafio clínico no controle e terapêutica deste tipo de infecção nos hospitais e na saúde pública.

MATERIAL E METODOS

Foram analisados retrospectivamente (estudo transversal) 79 pacientes

críticos internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTIa) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC/UFU), no período de janeiro a setembro de 2014, com cultura microbiológica de vigilância e/ou infecção clínica para CRO, em um ou mais episódios, seja por colonização ou por infecção, durante o período de internação. Foram incluídos no estudo apenas uma cultura do mesmo micro-organismo, independente do sítio, para cada paciente.

Foram coletados os seguintes dados dos pacientes: identificação (nome e prontuário médico), data da internação hospitalar, isolamento do micro-organismo (data, local, espécie e sítio de coleta) e evolução clínica (data, infecção/colonização e alta/óbito).

O material coletado, do swab anal e das culturas, foi processado pelo Setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU. A identificação microbiana e o teste de suscetibilidade antimicrobiana foram realizados através do sistema automatizado VITEK 2 (bioMérieux).

Tendo esta pesquisa o objetivo de analisar dados epidemiológicos e as evoluções clínicas do paciente durante o período de internação, foram excluídos para fins de análises estatísticas todos os pacientes com infecção clínica e sem isolamento de bactérias, as outras amostras de um mesmo paciente com o mesmo CRO, independente do sítio e amostras positivas para outras bactérias que não sejam resistentes à carbapenênicos.

Define-se infecção hospitalar por aquela adquirida após admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares.

Denomina-se colonização a presença permanente ou transitória de qualquer microrganismo aderido à pele ou às membranas mucosas do hospedeiro, dissociada de sinais ou sintomas de doença infecciosa. A colonização é, portanto, apenas uma evidência microbiológica ou sorológica sem expressão patológica.

Entende-se por infecção por agente multi-resistentes os pacientes com evidências (sinais e sintomas clínicos) de um processo infeccioso, acompanhado de exame microbiológico positivo, caracterizando-os como agentes causadores da infecção.

Processos de Análises dos Dados

Foi realizado uma análise descritiva inicial com determinação das frequências relativas e absolutas. Na análise inferencial foi realizado o teste do qui-quadrado (χ^2) para comparação entre os valores percentuais (variáveis qualitativas), determinação do Odds ratio – razões de chance (OR) e Intervalo de confiança (IC) . Diferenças significantes foram consideradas ao nível $p < 0,05$. A análise foi realizada utilizando o programa *epi info 7.1.0.6*.

RESULTADOS

No período de janeiro a setembro de 2014 foram identificadas um total de 79 pacientes CRO-positivo em cultura de vigilância ou clínica de infecção, com 94 amostras, média de 1,2 amostras por paciente, internados na UTIa. O período de internação variou de 3 dias a 173 dias, sem correlação com maior número de amostras para CRO por paciente, num total de 4061 dias, média de 51,4 dias por paciente.

Os CROs-positivo identificados foram: *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* e *Serratia fonticola*. Entre os pacientes CROs-positivo o *Acinetobacter baumannii* (61,7%, 58/94) foi o mais comumente encontrado, seguido pela *Klebsiella pneumoniae* (18,0%, 17/94), *Pseudomonas aeruginosa* (11,7%, 11/94), *Enterobacter cloacae* (4,3%, 4/94), *Serratia marcescens* (2,1%, 2/94), *Escherichia coli* (1,1%, 1/94) e *Serratia fonticola* (1,1%, 1/94) (Figura 1).

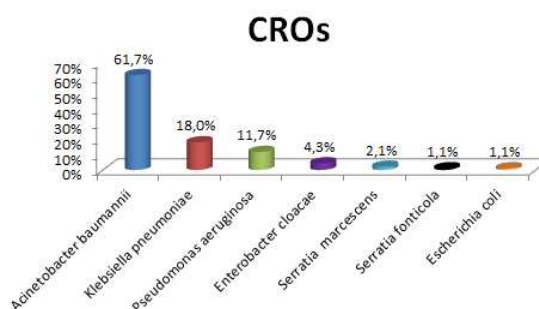


FIGURA 1: Distribuição das culturas de acordo com as espécies CROs

A distribuição geral dos sítios de colonização e infecção de acordo com as 94 amostras coletadas estão representadas na Figura 2.

As culturas positivas para CROs demonstraram uma maior frequência de isolamento para o *Acinetobacter baumannii* na secreção traqueal (27,7%) e no sangue (7,6%) e de *Pseudomonas aeruginosa* na secreção traqueal (5%), sendo menor nas enterobactérias. Sessenta e quatro pacientes (81,0%) apresentaram CRO isolado de cultura clínica de material de secreção traqueal (49,4%) seguido pelos outros sítios: sangue (21,5%), urina (6,3%), líquido (2,5%) e secreção de ferida (1,3%) (Tabela 1).

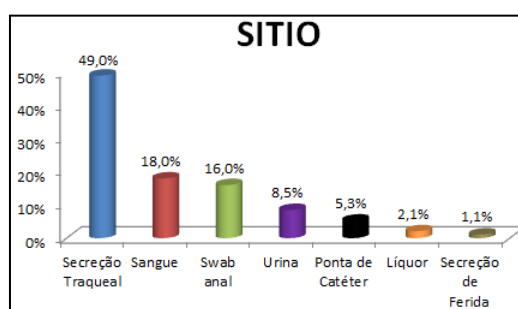


FIGURA 2: Distribuição das culturas de acordo com os sítios

TABELA 1: Distribuição das culturas de infecção ou colonização de CROs por sítios de isolamento

| SÍTIO/TIPO | Infecção | | Colonização | | TOTAL |
|-------------------|----------|------|-------------|-----|-------|
| | Nº | % | Nº | % | |
| Secreção Traqueal | 39 | 49,4 | 3 | 3,8 | 42 |
| Sangue | 17 | 21,5 | 0 | 0 | 17 |
| Swab anal | 0 | 0 | 7 | 8,8 | 7 |
| Ponta de | 0 | 0 | 4 | 5,1 | 4 |

| | | | | | |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Cateter | | | | | |
| Urina | 5 | 6,3 | 1 | 1,3 | 6 |
| Líquor | 2 | 2,5 | 0 | 0 | 2 |
| Secreção da Ferida | 1 | 1,3 | 0 | 0 | 1 |
| TOTAL | 64 | 81 | 15 | 19 | 79 |

A taxa de mortalidade encontrada neste estudo foi de 45 (56,9%) pacientes. A Figura 3 demonstra a relação da taxa de mortalidade entre os infectados e colonizados. Não foi verificada diferença significativa na mortalidade entre os pacientes infectados e colonizados [$p=0,48$; $OR=1,19$ (0,38-3,71)].

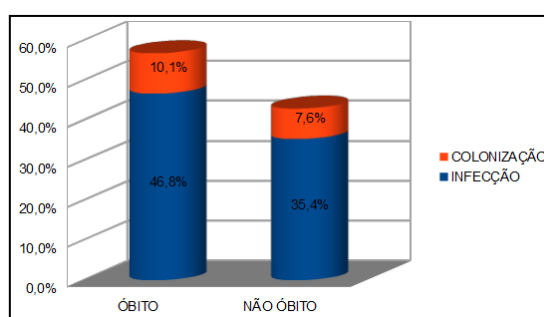


FIGURA 3: Distribuição dos pacientes de acordo com a relação colonização/infecção e óbito/não óbito

Na Tabela 2 foi feita a distribuição entre os CROs de acordo com a mortalidade ou sobrevida e a relação entre infecção/colonização.

TABELA 2: Distribuição dos pacientes de acordo com a relação infecção/colonização e óbito ou alta pelas espécies de CRO

| EVOLUÇÃO CRO / TIPO | ALTA | | ÓBITO | | TOTAL |
|-------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|-----------|
| | Infecção Nº % | Colonização Nº % | Infecção Nº % | Colonização Nº % | |
| Acinetobacter baumannii | 19 24 | 5 6,3 | 27 34,2 | 2 2,5 | 53 |
| Pseudomonas aeruginosa | 4 5 | 0 0 | 5 6,3 | 1 1,2 | 10 |
| Klebsiella pneumoniae | 1 1,2 | 2 2,5 | 4 5 | 3 3,8 | 10 |
| Enterobacter cloacae | 1 1,2 | 0 0 | 0 0 | 2 2,5 | 3 |
| Serratia marcescens | 1 1,2 | 0 0 | 1 1,2 | 0 0 | 2 |
| Serratia fonticola | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 |
| Escherichia coli | 1 1,2 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 1 |
| TOTAL | 27 | 7 | 37 | 8 | 79 |

DISCUSSÃO

A evolução da medicina, principalmente no suporte avançado de vida nas UTIs e nos serviços de atendimento de emergência, vem acontecendo com advento de várias drogas terapêuticas, inclusive antimicrobianos eficazes em combater as infecções bacterianas, propiciando assim a realização de tratamentos como: cirurgias de grande porte, transplantes de órgãos, cuidados com prematuros e quimioterapias (Dereli N *et al*, 2013).

O atendimento do paciente crítico nas UTIs envolve, às vezes, a presença de doenças subjacentes e uso de antibióticos de amplo espectro uma vez que sofrem inúmeras intervenções diagnósticas e terapêuticas invasivas, tais como: ventilação mecânica, monitoramento invasivo de pressão e cateterismo venoso central, gástrico e urinário; e a internação prolongada para assegurar a sobrevivência (Dereli N *et al*, 2013). Em decorrência destes fatos, as infecções adquiridas no intrahospitalar vão depender da população de pacientes e da instituição de internação, como: Unidades de Cuidados Intermediários de Longo Prazo, Unidade de Terapia Intensiva (UTI), Unidade de Queimados, UTI neonatal (UTIN) e em instalações de cuidados terciários (Siegel JD *et al*, 2006). Portanto as UTIs são favoráveis ao surgimento de e disseminação da resistência bacteriana (Hanberger H *et al*, 2009).

A introdução de antibióticos no tratamento das infecções bacterianas, por eliminação ou por bloqueio do seu crescimento, tem sido acompanhado pelo surgimento de mecanismos de resistência que permite a sobrevivência e proliferação bacteriana (Biondi S *et al*, 2012). A eficácia decrescente de antibióticos, com o surgimento dos CROs, no tratamento de infecções comuns tem se acelerado nos últimos anos (Laxminarayan R *et al*, 2013).

Os carbapenêmicos (imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem) desempenham um papel extremamente importante por possuírem o mais amplo espectro de atividade e maior potência contra bactérias gram-negativas, sendo indicados para pacientes com infecções graves (Papp-Wallace KM *et al*, 2011). Portanto, o surgimento de cepas multirresistentes, com aumento progressivo em todo o mundo, implica numa séria ameaça a esta classe de antimicrobianos (Patel G *et al*, 2013; Gales AC *et al*, 2012).

Muitas bactérias gram-negativas não-fermentadoras (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. e *Stenotrophomonas* sp.), bem como da família Enterobacteriaceae (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp.) e bactérias Gram-positivas (por exemplo, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., e *Nocardia* spp.), são ou estão se tornando resistentes aos carbapenêmicos (Papp-Wallace KM *et al*, 2011).

Nestes trabalhos foi observada a presença de vários organismos resistentes à carbapenêmicos como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias como: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Serratia fonticola* e *Escherichia coli*. Num estudo conduzido por Gales AC *et al* (2012) como sendo as cepas multirresistentes mais frequentes. Destas a mais frequente neste estudo foi o *Acinetobacter baumannii* (61,7%, 58/94 amostras), concordando com os dados encontrados no trabalho de Mishra SK *et al* (2013) que detectou uma maior incidência desta bactéria (85%) nos pacientes internados. Estes achados são explicados pelo fato do *Acinetobacter baumannii* estar frequentemente envolvido no trato respiratório de pacientes entubados e ser mais comuns em

pacientes críticos. A relevância deste dado corrobora também com os achados nesta pesquisa onde o *Acinetobacter baumannii* foi frequente causa de infecção nas vias aéreas inferiores (secreção traqueal 27,7% dos infectados).

Quanto à taxa de mortalidade entre os infectados (46,8%) em relação aos colonizados (10,1%) não apresentou significância estatísticas, apesar das citações da literatura como sendo elevada (Z.-c. Zhao *et al.*, 2014; Patel G *et al.*, 2013; Gales AC *et al.*, 2012.), necessita de maiores estudos com relação aos fatores de risco dos pacientes envolvidos, por se tratar de uma populaç

CONCLUSÃO

Os CROs foram isolados com maior frequência de secreção traqueal e sangue, sendo que os micro-organismos mais detectados foram o *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, sem diferenças significantes nas taxas de mortalidade entre amostras infectantes ou colonizantes. Os organismos resistentes à carbapenêmicos são preocupações de ordem mundial e necessitam de colaboração de toda a equipe da saúde com mediadas de vigilância de colonização e estratégias na prevenção de infecções como: higiene das mãos, detecção rápida de contaminação no meio ambiente e nos equipamentos, uso de banhos de clorexidina e na educação e treinamento de pessoal. Além disto, micro-organismos multirresistentes causando infecção em pacientes críticos podem estar associados a uma internação prolongada, com custos elevados nos cuidados e no uso de antibióticos de últimas gerações e um aumento da taxa de mortalidade. Ressalta-se a importância de estudos de prevalência de micro-organismos multirresistentes isolados em UTI, a fim de se fornecer dados para implantação de medidas de controle e prevenção de infecção.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a equipe do Setor de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) por ter contribuído com o fornecimento dos dados de coleta e aos colegas participantes do trabalho.

REFERÊNCIAS

BRACCO, S *et al.* **Evaluation of Brilliance CRE Agar for the detection of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria.** New Microbiol. No. 36, pp 181-6, 2013.

BIONDI, S.; LONG, S.; PANUNZIO, M.; QIN, WL. **Current trends in B-lactamases inhibitors.** Curr Med Chem. No. 18, pp. 4223-36, 2011.

DERELI, N.; OZAYAR, E; DEGERLI, S.; SAHIN, S.; KOÇ, F. **Três anos de avaliação das taxas de infecção nosocomial em UTI.** Rev Bras Anestesiol. No. 63, pp.73-84, 2013.

GALES, A.C.; CASTANHEIRA, M., JONES, R.N.; SADER, H.S. **Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010).**

Diagn Microbiol Infect Dis. No. 73, pp. 354-60, 2012.

HANBERGER, H. *et al.* **Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control.** Intensive Care Med. No. 35, pp. 91 a 100, 2009.

JAIN, R. *et al.* **Emergence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 258 in Michigan, USA.** Infections Disease Reports. No. 5, pp. 16-20, 2013.

KLEINKAUF, N.; HAUSEMANN, A.; KEMPF, V.A.; GOTTSCHALK, R.; HEUDORF, U. **Burden of carbapenem-resistant organisms in the Frankfurt/Main metropolitan Area in Germany 2012/2013 – first results and experiences after the introduction of legally mandated reporting.** BMC Infect Dis. No. 14, pp. 1-8, 2014.

LAXMINARAYAN, R. *et al.* **Antibiotic resistance-the need for global solutions.** Lancet Infect Dis. No.13, pp. 1057-98, 2013.

SILVA, R.M.; TRAEBERT, J.; GALATO, D. ***Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*: a review of epidemiological and clinical aspects.** Expert Opin Biol Ther. No.12, pp. 663-71, 2012.

MISHRA, S.K.; RIJAL, B.P.; POKHREL, B.M. **Emerging threat of multidrug resistant bugs – *Acinetobacter calcoaceticus baumannii* complex and Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*.** MC Research Notes. No. 6, pp. 98, 2013.

NORDMANN, P *et al.* **Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.** Clin Microbiol Infect. No.18, pp. 432-8, 2012.

NORDMANN, P. **Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge.** Med Mal Infect. No. 44, pp. 51–6, 2014.

PATEL, G.; BONOMO, R.A. **“Stormy water sahead”:global emergence of carbapenemases.** Front Microbiol. No. 4, pp. 1-17, 2013.

PAPP-WALLACE, KM; ENDIMIANI, A; TARCILA, MA; BONOMO, RA. **Carbapenems: Past, Present, and Future.** Antimicrob Agents Chemother. No. 55, pp. 4943-60, 2011.

SIEGEL, J.D. Et al. **Manegement of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006.** Am J Infect Control. No. 35, pp. 165-93, 2007.

ZHAO, Z-C *et al.* **Fecal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Chinese university hospital.** American Journal of Infect Control. No. 42, pp. 61-4, 2014.

baumannii complex and Methicillin resistant Staphylococcus aureus. BMC Research Notes. 2013; Mar; 15: 1-6.