

Contexto das infecções causadas por bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos em pacientes com doença renal crônica: uma revisão sistemática

Sabrina Paula Pereira¹, Magna Cristina de Paiva^{2*} & Caroline Pereira Domingueti¹

¹ Laboratório de Bioquímica Clínica Universidade Federal de São João del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

² Laboratório de Microscopia, Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João del Rei, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, Nº 400, Bairro Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35.501-296.

*Autor correspondente:

Correio eletrônico: magnacpaiva@ufsj.edu.br

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9375-7261>

Recebido: 4 de setembro de 2024

Aceto: 27 de agosto de 2025

<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v54n3.116482>

RESUMO

Introdução: O aumento da resistência das bactérias gram-negativas aos carbapenêmicos (BRC) é particularmente preocupante para pacientes com comprometimento renal, já que são mais vulneráveis a infecções, geralmente associadas a maiores taxas de mortalidade e tempo de internação. **Objetivo:** Avaliar a frequência das infecções por BRCs em pacientes com doença renal crônica dialítica e transplantados renais. **Método:** Uma busca de artigos foi realizada no PubMed, Web of Science, Scopus e Embase, exclusivamente de coorte prospectivos e retrospectivos que avaliaram a frequência de BRCs nestes pacientes. **Resultados:** Sete artigos (seis de pacientes transplantados renais e um de dialíticos) publicados entre 2011 e 2021 com duração entre 7 meses a 10 anos foram incluídos nesta revisão sistemática. A frequência de resistência aos carbapenêmicos, sendo o meropenem o mais utilizado, em bactérias gram-negativas nos pacientes transplantados renais, variou de 0,5% a 26,3%, nos dialíticos foi de 8,0%. A taxa de mortalidade foi maior (82,0%) entre os pacientes dialíticos. *Klebsiella pneumoniae* foi a bactéria mais prevalente, *bla_{KPC}* o gene mais detectado nas BRCs e associação de *bla_{VIM}* e *bla_{NDM}* foi descrita. Os sítios de infecção observados foram, trato urinário, seguido de corrente sanguínea e ferida cirúrgica. **Conclusão:** A frequência de infecções por BRCs em pacientes dialíticos e transplantados renais é preocupante e, diante do pequeno número de artigos encontrados, mais estudos devem ser conduzidos para ampliar o conhecimento e mitigar os impactos das infecções por BRCs nestes pacientes, uma população que tem crescido sobretudo no Brasil.

Palavras Chave: bactérias gram-negativas; enterobacteriáceas resistentes a carbapenêmicos; insuficiência renal crônica; transplante de rim; diálise renal.

SUMMARY

Context of infections caused by gram-negative bacteria resistant to carbapenems in patients with chronic kidney disease: a systematic review

Introduction: The increase in resistance of gram-negative bacteria to carbapenems (BRC) is particularly worrying for patients with renal impairment, as they are more vulnerable to infections, generally associated with higher mortality rates and length of stay. **Objective:** To evaluate the frequency of BRC infections in patients with chronic kidney disease on dialysis and kidney transplant recipients. **Method:** A search for articles was carried out in PubMed, Web of Science, Scopus and Embase, exclusively from prospective and retrospective cohorts that evaluated the frequency of BRCs in these patients. **Results:** Seven articles (six on kidney transplant patients and one on dialysis) published between 2011 and 2021 lasting between 7 months and 10 years were included in this systematic review. The frequency of resistance to carbapenems, with meropenem being the most used, in gram-negative bacteria in kidney transplant patients ranged from 0.5% to 26.3%, in dialysis patients it was 8.0%. The mortality rate was higher (82.0%) among dialysis patients. *Klebsiella pneumoniae* was the most prevalent bacteria, *bla_{KPC}* was the most detected gene in BRCs and an association of *bla_{VIM}* and *bla_{NDM}* was described. The sites of infection observed were the urinary tract, followed by the bloodstream and surgical wound. **Conclusion:** The frequency of BRC infections in dialysis and kidney transplant patients is worrying and, given the small number of articles found, more studies must be conducted to expand knowledge and mitigate the impacts of BRC infections in these patients, a population that has grown mainly in Brazil.

Keywords: gram-negative bacteria; carbapenem-resistant enterobacteriaceae; chronic renal failure; kidney transplant; kidney dialysis.

RESUMEN

Contexto de las infecciones causadas por bacterias gram-negativas resistentes a los carbapenémicos en pacientes con enfermedad renal crónica: una revisión sistemática

Introducción: El aumento de la resistencia de las bacterias gram-negativas a los carbapenemes (BRC) es particularmente preocupante para los pacientes con insuficiencia renal, ya que son más vulnerables a las infecciones, generalmente asociadas con mayores tasas de mortalidad y estancia hospitalaria. **Objetivo:** Evaluar la frecuencia de infecciones por BRC en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis y receptores de trasplante de riñón. **Método:** Se realizó una búsqueda de artículos en PubMed, Web of Science, Scopus y Embase, exclusivamente de cohortes prospectivas y retrospectivas que evaluaran la frecuencia de BRC en estos pacientes. **Resultados:** Se incluyeron en esta revisión sistemática siete artículos (seis sobre pacientes trasplantados renales y uno sobre diálisis) publicados entre 2011 y 2021 con una duración de entre 7 meses y 10 años. La frecuencia de resistencia a los carbapenémicos, siendo el meropenem el más utilizado, en bacterias gram-negativas en pacientes trasplantados de riñón osciló entre 0,5% y 26,3%, en pacientes en diálisis fue de 8,0%. La tasa de mortalidad fue mayor (82,0%) entre los pacientes en diálisis. *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria más prevalente, *bla_{KPC}* fue el gen más detectado en BRC y se describió una asociación de *bla_{VIM}* y *bla_{NDM}*. Los sitios de infección observados fueron el tracto urinario, seguido del torrente sanguíneo y la herida quirúrgica. **Conclusión:** La frecuencia de infecciones por BRC en pacientes en diálisis y trasplante renal es preocupante y, dado el pequeño número de artículos encontrados, se deben realizar más estudios para ampliar el conocimiento y mitigar los impactos de las infecciones por BRC en estos pacientes, población que ha crecido principalmente en Brasil.

Palabras clave: bacterias gram-negativas; enterobacterias resistentes a carbapenémicos; insuficiencia renal crónica; trasplante de riñón; diálisis renal.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por anormalidades da estrutura e/ou função dos rins presentes por mais de três meses, considerada um problema de saúde pública, devido à alta prevalência e às elevadas taxas de morbidade e mortalidade [1].

No Brasil, cerca de 52 milhões de pessoas estão enquadradas na população de risco para o desenvolvimento de DRC por serem idosos, obesos, diabéticos, hipertensos ou por apresentarem algum histórico familiar [2]. De fato, uma alta taxa de prevalência de diálise no Brasil foi observada em 2021 (696 por milhão de pessoas), sendo que 94,0% destes pacientes receberam tratamento via Sistema Único de Saúde (SUS) [3].

Pacientes com doença renal crônica dialítica e transplantados renais são especialmente vulneráveis a infecções por bactérias multirresistentes (MDR) devidos às comorbidades como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e, em casos de transplantados renais, uso de imunossupressores [4].

Dentre as MDR, destacam-se espécies da ordem Enterobacterales resistentes aos carbapenêmicos, as quais foram listadas como prioridade crítica para vigilância, pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2017 [5]. Nesta ordem estão incluídas bactérias gram-negativas frequentes em diferentes ambientes, como solo e água e também colonizando seres humanos e animais, especialmente o trato gastrointestinal [6]. Destacam-se os gêneros *Escherichia*, *Klebsiella* e *Enterobacter*, os quais são os principais agentes associados às infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) [6]. Além desses, em ambientes hospitalares, bactérias gram-negativas não fermentadoras de glicose, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* complex também estão envolvidos em IRAS [7].

Um fenótipo comum nestas bactérias é a resistência, geralmente múltipla, a antimicrobianos de relevância clínica, com a presença de mecanismos de resistência intrínseco, cromossômico e/ou adquirido horizontalmente, este último de particular preocupação devido ao potencial de disseminação interespecíes [7, 8]. Assim, a terapêutica das infecções causadas por MDR é um desafio, sendo que antimicrobianos tais como carbapenêmicos e polimixinas são de último recurso para o tratamento [9, 10].

Antimicrobianos carbapenêmicos (imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem) são amplamente utilizados no tratamento de IRAS por cepas resistentes às penicilinas e cefalosporinas e como consequência, bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos (BRC) têm sido reportadas [10]. O principal mecanismo de resistência circulando entre essas espécies é a produção de carbapenemase, uma enzima codificada pelo gene *bla*, veiculado por elementos genéticos móveis e amplamente disseminado em todo o mundo [10, 11].

O aumento de BRC é particularmente relevante para pacientes com doença renal crônica dialítica e transplantados renais, os quais são mais expostos a assistências hospitalares e submetidos a procedimentos invasivos, com inserção de equipamentos médicos tais como cateteres vasculares, tratamentos com antimicrobianos, além de outras comorbidades que são fatores associados a um risco aumentado de infecção [11]. Além disso, devem ser citados os pacientes transplantados renais que, aliados aos fatores descritos, estão sujeitos à baixa imunidade devido ao uso de medicamentos imunossupressores para minimizar o risco de rejeição, mas que facilitam a colonização e a infecção por MDR [12].

As infecções causadas por BRC estão associadas a maior mortalidade, maior tempo de internação e maior ônus econômico do que aquelas causadas por bactérias sensíveis a antimicrobianos da mesma espécie [12]. No entanto, os dados da literatura são bastante limitados em relação à prevalência dessas infecções na população em estudo [13]. Assim, pesquisas envolvendo a elucidação do contexto da distribuição e caracterização das infecções bacterianas em pacientes dialíticos e transplantados renais são extremamente necessárias e podem contribuir para a elaboração e atualização de protocolos terapêuticos [14].

Desta forma, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar o contexto das infecções causadas por BRC em pacientes com doença renal crônica dialítica e transplantados renais, a taxa de mortalidade e os fatores de risco inerentes à predisposição para a infecção. Ademais, busca-se determinar as principais BRCs relacionadas com a infecção nestes pacientes e os mecanismos de resistência aos carbapenêmicos disseminados entre elas.

2. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do *Cochrane Handbook* (2020) [15] e do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA, 2020) [16] sob número de registro CRD42020191492, no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO).

A busca dos artigos foi conduzida empregando as bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieve System Online* (MEDLINE, via PubMed), Web of Science, Embase e Scopus e restringidas para artigos publicados em língua inglesa, portuguesa, francesa ou espanhola. Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos artigos e a pesquisa dos artigos foi realizada no período de 07/02/2021 a 28/09/2021.

Os descritores foram definidos através do *Medical Subject Headings* (MeSH). Foram utilizadas as seguintes estratégias de buscas; ("Carbapenems" or "antibiotics, or "carbapenem antibiotics" "carbapenem-resistant" "Enterobacteriaceae" or "gram-negative bacteria" "beta-Lactams" and ("renal insufficiency, chronic" or "kidney insufficiency, chronic" or "chronic kidney diseases" or "kidney failure, chronic" or "end-stage kidney disease" or "ESRD" or "renal dialysis" or "hemodialysis" or "hemodialyses" or "dialysis, extracorporeal" or "dialyses, extracorporeal" or "extracorporeal dialyses" or "extracorporeal dialysis" or "kidney transplantation" or "renal transplantation" or "grafting, kidney" or "transplantation, kidney" or "kidney transplantations").

Os critérios de elegibilidade estabelecidos foram estudos de coorte prospectivos e retrospectivos que avaliaram a frequência de infecção causada por bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos em pacientes com doença renal crônica dialítica ou transplantados renais. Para a inclusão, foram considerados os trabalhos cujo delineamento experimental permitiu a distinção dos seguintes pontos, de acordo com o acrônimo PEOS: População: Pacientes com doença renal crônica dialítica ou transplante renal, Exposição: Bactérias gram-negativas, *Outcome* (desfecho): Desenvolvimento de infecção causada por bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos e *Study design* (desenho do estudo): Transversal ou coorte.

Foram excluídos os artigos repetidos entre as diferentes bases de dados e aqueles que não atendiam aos critérios de elegibilidade, sendo excluídos estudos pré-clínicos, clínicos e ensaios *in vitro*, além de artigos que não são originais, tais como revisões, notas, cartas ao editor, resumos de eventos científicos e editoriais. Posteriormente, os artigos pré-selecionados foram conduzidos para uma avaliação dos textos na íntegra para exclusão daqueles que não estavam em concordância com os critérios de elegibilidade e os artigos selecionados foram incluídos em um fluxograma, de acordo com a recomendação PRISMA.

Para a extração dos dados de interesse, inicialmente os estudos recuperados das bases de dados foram inseridos em uma única biblioteca eletrônica e as duplicatas excluídas utilizando-se o *software Rayyan®*. Os artigos selecionados foram conduzidos para a leitura integral e analítica do texto para extração das variáveis de interesse as quais consistiram em: (i) autores e ano de publicação; (ii) país de origem; (iii) desenho do estudo; (iv) duração do estudo; (v)

tamanho amostral; (vi) carbapenêmicos administrados; (vii) caracterização dos pacientes; (viii) frequência de resistência aos carbapenêmicos; (ix) taxa de mortalidade; (x) espécie bacteriana; (xi) método de identificação bacteriana; (xii) sítio de infecção; (xiii) método para detecção de resistência aos carbapenêmicos; (xiv) protocolo de referência; (xv) mecanismo de resistência bacteriana/gene.

Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos de coorte incluídos nesta revisão sistemática, foi utilizado o *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) [17], onde são atribuídas até nove estrelas para cada estudo, sendo considerados artigos de boa qualidade aqueles que receberam cinco ou seis estrelas e artigos de qualidade excelente aqueles que receberam sete ou mais estrelas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 6.356 artigos foram obtidos nas plataformas PubMed/MEDLINE, Scielo, Web of Science, Embase e Scopus. Após análise segundo os critérios de elegibilidade e exclusão dos artigos repetidos, 37 foram submetidos à leitura na íntegra, dos quais sete foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1).

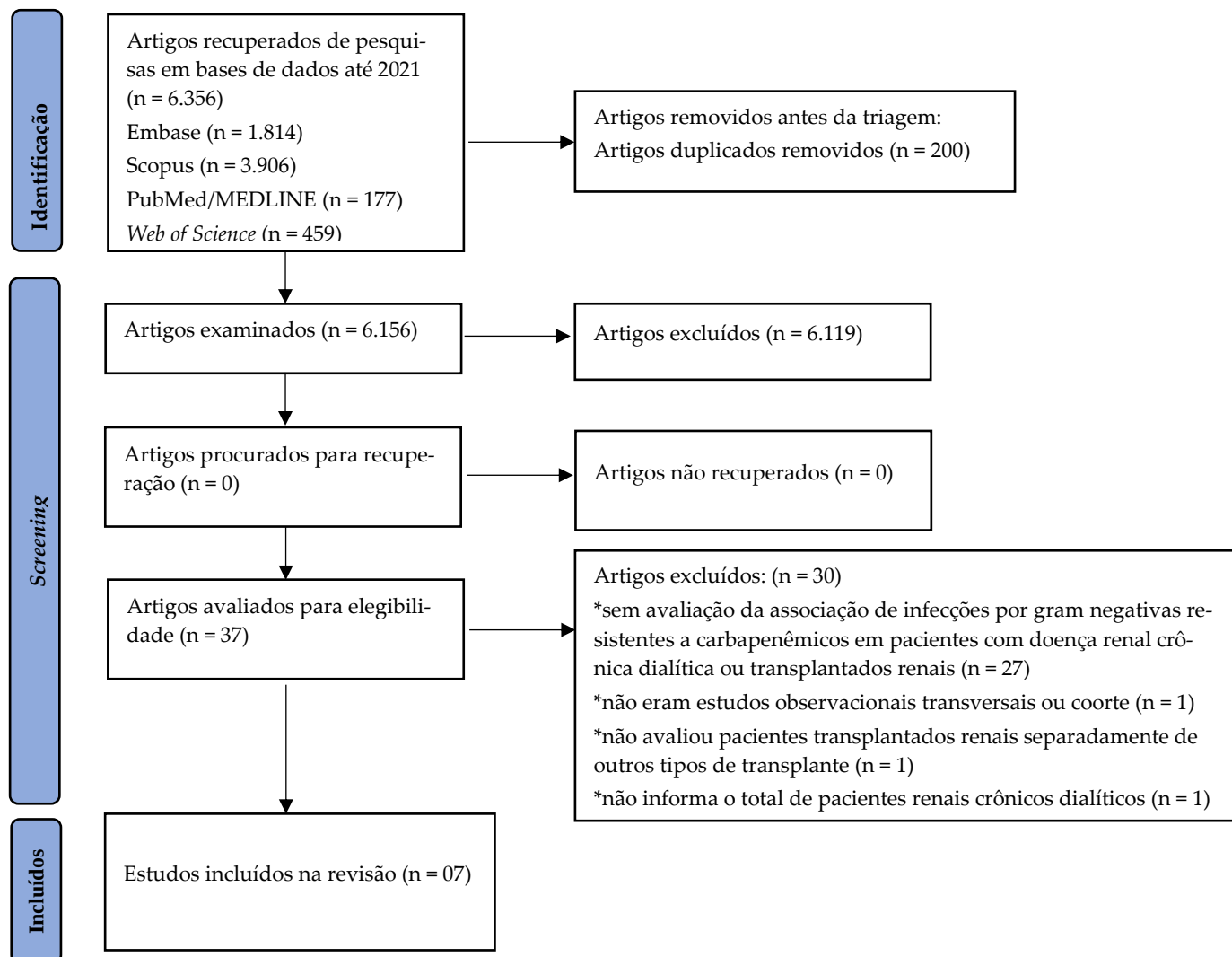


Figura 1. Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de elegibilidade de acordo com a recomendação PRISMA.

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática. Os artigos foram publicados no período entre 2011 e 2021, sendo cinco estudos coortes retrospectivos e dois coortes prospectivos com duração variando de 7 meses a 10 anos. Apesar das infecções causadas por BRC terem um grande impacto clínico e epidemiológico nos pacientes com doença renal crônica dialítica e transplantados renais, sobretudo em pacientes internados por longo período [18], o número de artigos aqui encontrado (sete) é extremamente baixo.

Quanto aos países nos quais os estudos foram realizados, dois foram executados no Brasil, e um estudo realizado na China, Grécia, Itália, Israel e Estados Unidos. No Brasil, onde estima-se que 148.363 pessoas estiveram em terapia dialítica em 2021 (SBN, 2022) e 85.514 transplantes renais foram realizados de 2010 até 2020 (ABTO, 2020), apenas dois estudos em períodos distintos (Freire *et al.* (2018) [19] e Bergamasgo *et al.* (2011) [20]) e, por isso de difícil correlação dos dados, foram realizados.

Esses estudos envolveram pacientes transplantados e o n amostral em conjunto (n=1.130) parece não ser representativo da população em estudo, considerando o histórico brasileiro desses procedimentos [21]. O que mostra a necessidade de fortalecimento das pesquisas nesta área afim de ampliar o conhecimento e atualizar os protocolos de procedimentos.

Dentre os estudos, a maioria (6/7), incluindo 6.370 indivíduos, foi referente a pacientes transplantados renais e apenas Bleumni *et al.* (2012) [22] avaliaram pacientes com doença renal crônica dialítica (572 indivíduos). Certamente essa diferença é atribuída à maior susceptibilidade dos pacientes transplantados em adquirir infecções causadas por gram negativas, muito em função do comprometimento do sistema imune e maior frequência de exposição a ambientes hospitalares [22, 23].

A limitação de terapias contra MDR pode justificar a ampla utilização de carbapenêmicos em pacientes dialíticos e transplantados renais, o que acelera o surgimento de mecanismos de resistência bacteriana a esses compostos [23]. Foi observado que todos os artigos citaram o uso de meropenem nos pacientes infectados, sendo que o uso de mais um carbapenêmico, ertapenem ou imipenem, também foi frequente (Tabela 1). Os carbapenêmicos são fármacos de última escolha para tratamento de infecções por microrganismos produtores de enzimas beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), todavia, o surgimento de carbapenemases restringiu seu uso, já que a monoterapia com esses fármacos é praticamente inócua [24]. Porém, a terapia combinada entre fármacos desta classe mostra-se eficaz, uma vez que as carbapenemases possuem alta afinidade pelo ertapenem e assim têm sua ação diminuída sobre os outros carbapenêmicos [25].

A frequência de resistência aos carbapenêmicos em bactérias gram-negativas em pacientes transplantados renais variou de 0,5% a 26,3% e foi de 8,0% em pacientes dialíticos. Considerando apenas o meropenem em pacientes transplantados renais, de acordo com os dados em conjunto de Wu *et al.* (2021) [26], Tsikala-vafea *et al.* (2020) [27] e Varrotti *et al.* (2018) [28], a taxa geral de resistência foi de 4,1% relatada em 139/3.388 pacientes em tratamento de infecção, enquanto que a taxa média foi de 6,8%. No entanto, as frequências relativamente baixas de resistência aos carbapenêmicos pode estar associada com a heterogeneidade dos estudos, por exemplo, o tempo de duração (7 meses a 10 anos) e o tamanho amostral que variou amplamente entre os estudos (entre 19 e 2.962 pacientes).

Um dado de grande relevância é a taxa de mortalidade entre os pacientes transplantados em que a terapêutica com carbapenêmicos foi instituída, que também variou de 7,7 a 50,0%, bem inferior àquela observada para os pacientes renais crônicos dialíticos (82,6%). De fato, infecção é a principal causa de morte durante o primeiro ano pós-transplante, frequentemente

relacionada a imunossupressão dos pacientes [29]. Já para os pacientes dialíticos, infecções relacionadas ao acesso vascular são frequentes, sobretudo evoluindo para septicemia. Neves *et al.* (2020) [30] relataram uma taxa de mortalidade de 18,3% entre esses pacientes no Brasil no período de agosto/2019 e janeiro/2020, sendo que 93,2% dos pacientes estavam em hemodiálise e em 24,8% o cateter venoso era usado como acesso. Ainda, os dados apontam para um aumento da taxa de mortalidade quando o uso de compostos diferentes de carbapenêmicos são relatados, o que possivelmente pode estar associado a maior gravidade e permanência em hospitais desses pacientes. Além disso, o uso de outros antimicrobianos como colistina, gentamicina e tigeciclina conhecidamente nefrotóxicos [31], pode ter interferido nas taxas de mortalidade.

Quatro artigos (57,1%) apresentaram os principais fatores de risco para aquisição de infecção por BRC (Wu *et al.* (2021) [26]; Freire *et al.* (2018) [19]; Tsikala-vafea *et al.* (2020) [27] e Pouch *et al.* (2015) [32]), sendo eles: exposição recorrente a antimicrobianos profiláticos, pacientes internados em unidade de terapia intensiva, contato massivo com assistência médica e maior tempo de hospitalização. Muitos desses fatores são associados com a colonização do paciente, uma condição extremamente relacionada com a infecção. No Brasil, Santoriello *et al.* (2020) [33], relataram que 45,0% dos pacientes dialíticos eram colonizados por MDR, tendo como fatores agravantes diabetes mellitus, hipertensão arterial e tempo de diálise.

Além disso, uso prévio de antimicrobianos, infecção do trato urinário antes do transplante renal, transplante de múltiplos órgãos e o uso de *stent* uretral também foram os fatores de risco relevantes. Em pacientes que recebem transplantes de modo geral, a taxa de infecção por BRC é de 41,0% de acordo com Paterson *et al.* (2008) [34]. Em pacientes dialíticos, o uso de cateter provisório é a principal causa de bacteremias (até 73,0%) [34], geralmente relacionada com colonização da pele no ponto de inserção do cateter e/ou da contaminação durante o procedimento de inserção ou manipulação do cateter devido à falta de técnica asséptica [35].

O diagnóstico microbiológico é uma ferramenta extremamente útil no manejo das infecções por BRC, uma vez que elucida além do agente etiológico as características referentes à susceptibilidade antimicrobiana [32]. Sobretudo na população estudada, esses dados possibilitam a intervenção médica mais assertiva e por isso, os dados microbiológicos dos artigos selecionados são contemplados nesta revisão (Tabela 2).

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor / Ano	País de origem	Desenho do estudo	Duração do estudo	Tamanho amostral	Carbapenêmicos administrados	Caracterização dos pacientes	Frequência de resistência aos carbapenêmicos	Taxa de mortalidade	Fatores de risco para aquisição de infecção por bactéria gram-negativa	Fármacos utilizados após detecção da carbapenemase
Wu <i>et al.</i> (2021) [26]	China	Coorte retrospectivo	8 anos	1192	Meropenem	Pacientes transplantados renais	8,7% (n = 104)	NI	Exposição recorrente a antibióticos profiláticos, unidade de terapia intensiva, contato massivo com as-	Tigeciclina Colistina
Tsikala-Vafea <i>et al.</i> (2020) [27]	Grécia	Coorte retrospectivo	10 anos	1962	Meropenem	Pacientes transplantados renais	0,46% (n = 9)	NI	Antibióticos anteriores, infecção do trato urinário em três	NI
Freire <i>et al.</i> (2018) [19]	Brasil	Coorte retrospectivo	4 anos	1111	Ertapenem, Meropenem, Ipimenem	Pacientes transplantados renais	2,8% (n = 31)	41,9% (n = 13)	Transplante de múltiplos órgãos, uso de um stent ure-	NI
Varotti <i>et al.</i> (2017) [28]	Itália	Coorte retrospectiva	4 anos	234	Meropenem	Pacientes transplantados renais	11,1% (n = 26)	7,7% (n = 2)	NI	Colistina Tigeciclina
Pouch <i>et al.</i> (2015) [32]	Estados unidos	Coorte prospectiva	3 anos	1852	Ertapenem, Meropenem, Ipimenem	Pacientes transplantados renais	1,1% (n = 20)	30% (n = 555)	Colonização, catéteres urinários	Colistina, Tigeciclina Meropenem em maior dosagem e gentamicina
Bleumin <i>et al.</i> (2012) [22]	Israel	Coorte prospectiva	3 anos	572	Meropenem, Ertapenem	Pacientes renais crônicos dialíticos	8% (n = 46)	82,6% (n = 38)	NI	NI
Bergamasco <i>et al.</i> , 2011 [20]	Brasil	Coorte retrospectivo	7 meses	19	Ertapenem, Meropenem, Ipimenem	Pacientes transplantados renais	26,3% (n = 6)	50% (n = 3)	NI	NI

NI: não informado.

Tabela 2. Dados microbiológicos dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor / Ano	Espécie bacteriana	Método de identificação bacteriana	Sítio da infecção	Método utilizado para detecção de resistência aos carbapenêmicos	Protocolo de referência	Mecanismos de resistência bacteriana/gene
Wu <i>et al.</i> (2021) [26]	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella odorata</i> <i>Enterobacter asburiae</i> <i>Enterobacter agglomerans</i>	Automatizado Vitek 2	Urinário Lavado bronco alveolar Ferida profunda e infecção da pele Infecção da cavidade abdominal Sangue	Diluição em agar	CLSI	NI
Tsikala-Vafea <i>et al.</i> (2020) [27]	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Escherichia vulneris</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	Automatizado- Microscan®	Corrente sanguínea	Disco difusão	CLSI	<i>bla_{NDM}</i> , <i>bla_{KPC}</i> , <i>bla_{VIM}</i>
Freire <i>et al.</i> (2018) [19]	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Automatizado Vitek 2	Ferida cirúrgica Trato urinário Sangue Osteomielite	Microdiluição em caldo	CLSI	<i>bla_{KPC}</i>
Varotti <i>et al.</i> (2018) [28]	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Automatizado Vitek 2	Urinário Sangue Vias aéreas respiratórias Feridas cirúrgicas	Microdiluição em caldo	EUCAST	<i>bla_{KPC}</i>
Pouch <i>et al.</i> (2015) [32]	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Automatizado Vitek 2	Urinário	Microdiluição em caldo <i>Etest</i>	CLSI	<i>bla_{KPC}</i>
Bleumin <i>et al.</i> (2012) [22]	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Método bioquímico/fisiológico	Sangue, Urinário, Escarro, Feridas	Disco difusão	CLSI	<i>bla_{KPC}</i>
Bergamasco <i>et al.</i> (2011) [20]	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Automatizado Vitek 2	Urinário	Microdiluição	CLSI	<i>bla_{KPC}</i>

(NI) – Não informado. (CLSI) Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais. (EUSCAST) Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana. (KPC) *Klebsiella pneumoniae* produtora carbapenemase. (NDM) New Delhi metallo-beta-lactamase. (VIM) Verona Imipenemase.

K. pneumoniae foi identificada como agente etiológico das infecções em todos os sete estudos. Além disso, Wu *et al.* (2021) [26] e Tsikala-vafea *et al.* (2020) [27] relataram o achado de outras gram negativas tais como *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii* e *P. aeruginosa*, dentre outras, as quais são frequentemente recuperadas de amostras clínicas. Adicionalmente, foi demonstrada a presença de bactérias menos comuns como *Flavobacterium sp.* e *Escherichia vulneris*. Lima *et al.* (2022) [36], relataram que em pacientes renais do Ceará, Brasil, 39,0% das infecções foram causadas por *K. pneumoniae* e 36,6% por *E. coli*, algumas produtoras de carbapenemase. Além disso, exclusivamente em pacientes transplantados em São Paulo, Brasil, foi observado que os principais agentes das infecções foram *E. coli* (37,0%), *Enterobacter spp.* (19,0%), *K. pneumoniae* (11,0%) e *P. aeruginosa* (6,0%) [37], o que se assemelha aos dados aqui obtidos.

O principal sítio de infecção observado nos pacientes incluídos nos estudos desta revisão sistemática foi o trato urinário (6/7; 86,0%), incluindo o estudo de Bleumni *et al.* (2012) [22] realizado apenas em pacientes dialíticos. Segundo Turkmen *et al.* (2021) [38], as infecções do trato urinário em pacientes renais crônicos, sobretudo nos estágios 4 e 5 da doença e transplantados renais, são quase duas vezes mais frequentes que em mulheres, devido a fatores de risco inerentes a seu estado clínico. Tornando este cenário mais crítico, pesquisas relatam aumento de infecções do trato urinário em pacientes transplantados por bactérias MDR, incluindo alta porcentagem de gram negativas resistentes aos carbapenêmicos, o que aumenta o risco de perda do enxerto, sepse e óbito do paciente [38, 39].

Na sequência, cinco estudos (71,4%) relataram a corrente sanguínea como sítio de infecção tanto em pacientes transplantados quanto dialíticos e três estudos (42,8%) verificaram que a ferida cirúrgica foi o sítio preponderante para infecções. Ainda foram citadas infecções em outros sítios como ósseo (Freire *et al.* (2018) [19]), cavidade abdominal (Wu *et al.* (2021) [26]) e vias aéreas respiratórias (Varrotti *et al.* (2018) [28]; Bleumni *et al.* (2012) [22]; Wu *et al.* (2021) [26]). Possivelmente a maior diversidade de sítios de infecção nestes pacientes está associada a permanência em unidade de internação por longo período e uso de dispositivos invasivos para administração medicamentosa [39].

Em Microbiologia Clínica, documentos normativos são essenciais para direcionar as análises microbiológicas. Nesta revisão foi possível observar que a maioria (06/07) dos estudos foram conduzidos segundo o *The Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) [40], e, como esperado, apenas Varrotti *et al.* (2018) [28] (Itália) utilizou o *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (Eucast) [41], um protocolo implementado nos países europeus. De fato, o CLSI é o documento mais relatado como referência nos estudos, inclusive no Brasil até o ano de 2019 [41]. A partir desse ano, no Brasil foi implementado pela Portaria nº 64 de 11/12/2018 do Ministério da Saúde/Brasil a utilização da padronização dos testes de acordo com o *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCast) [41]. Vale ressaltar que os estudos brasileiros incluídos nesta revisão (Bergamasco *et al.* (2011) [20] e Freire *et al.* (2018) [19]) também utilizaram o CLSI, uma vez que era a referência em vigência à época da publicação.

Para a identificação das bactérias recuperadas das amostras biológicas dos pacientes, foi observada utilização de métodos automatizados, sendo que a maioria (05/07) utilizou o sistema Vitek 2^R (bioMérieux), enquanto (Tsikala-vafea *et al.* (2020) [27]) e (Bleumni *et al.* (2012) [22]) utilizaram, respectivamente, Microscan^R (Beckman Coulter) e método baseado em testes bioquímicos/fisiológicos. De fato, métodos automatizados apresentam melhor desempenho considerando o número de testes incluídos, melhor custo-benefício e principalmente, menor

tempo de resposta, o que possibilita a rápida intervenção em relação ao paciente quanto a administração segura e correta do antimicrobiano [42]. Apesar de existirem tecnologias mais avançadas para identificação bacteriana, como a metodologia de Maldi-Tof, que identifica os microrganismos por espectrometria de massa e por ionização e dessorção a laser assistida por matiz [38, 43], nesta revisão nenhum estudo relatou a utilização dessa metodologia.

Para a detecção de resistência bacteriana aos carbapenêmicos foi observada que apenas um estudo (Tsikala-Vafea *et al.* (2020) [27]) não utilizou método quantitativo (microdiluição em caldo e diluição em ágar). Esse fato é importante pois as metodologias quantitativas permitem determinar a concentração inibitória mínima (CIM) do antimicrobiano, possibilitando o ajuste da dose do antimicrobiano, o que é de grande relevância para os pacientes renais crônicos [38]. Vale destacar, porém, que o surgimento de novos mecanismos de resistência bacteriana, nem sempre detectados pelos métodos rotineiramente utilizados, tem levado os laboratórios de microbiologia a reavaliar esses métodos [44]. Tem sido necessária a adoção de testes complementares, além dos fenotípicos que podem não ser suficientes para confirmar a presença de um mecanismo de resistência bacteriana [45]. Assim, métodos moleculares, que são considerados como padrão-ouro na detecção de genes de resistência antimicrobiana têm sido cada vez mais implementados [46].

Nos artigos revisados, a abordagem molecular foi utilizada em seis estudos (Tabela 2), com detecção do gene *bla* que codifica resistência aos carbapenêmicos. Na maioria das BRCs, a resistência foi atribuída a presença do gene *bla_{KPC}* que codifica a enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, amplamente disseminada em todo o mundo em diferentes espécies de gram negativas [47]. Ademais, *bla_{VIM}* e *bla_{NDM}* foram detectadas em BRCs da Grécia (Tsikala-vafea *et al.* (2020) [27]), além de *bla_{KPC}*.

Esses achados têm sido motivo de grande preocupação da comunidade científica, uma vez que o último recurso de tratamento de infecções por bactérias resistentes aos carbapenêmicos é a classe de antimicrobianos das polimixinas, conhecidamente nefrotóxico e, portanto, sem indicação para os pacientes com doença renal [48]. Vale ressaltar que em 2021, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) publicou um alerta epidemiológico acerca do surgimento e aumento de novas combinações de carbapenemases na América Latina e Caribe no período da pandemia de COVID-19 [48]. Também o Brasil publicou uma Nota Técnica Conjunta: Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), BrCAST e ANVISA (nº 74, ano de 2022) [49], alertando sobre o aumento na frequência de bactérias MDR, principalmente gram negativas produtores de carbapenemase tipo NDM e coprodutores de tipos KPC e NDM. Por se tratar de mecanismo de resistência plasmidial, o risco de disseminação é elevado e, apesar das combinações de produção de KPC e NDM serem as mais frequentes, o risco do surgimento e disseminação de outras combinações também é aumentado [50, 51].

Os estudos incluídos nesta revisão foram avaliados quanto a qualidade por meio da escala Newcastle-Ottawa [17], com base em critérios relativos à seleção e comparabilidade entre as coortes e desfechos (Tabela 3). Cinco artigos (71,4%) receberam oito pontos e, portanto, apresentaram excelente qualidade e dois artigos (28,6%) receberam seis pontos e, deste modo, apresentaram boa qualidade.

Tabela 1. Avaliação da qualidade dos estudos, segundo Newcastle-Ottawa Scale

Autor/Ano	Seleção				Comparabilidade	Desfechos			Total de pontos
	1	2	3	4		6	7	8	
Wu <i>et al.</i> (2021) [26]	*	*	-	NA	**	*	*	-	6
Tsikala-Vafea <i>et al.</i> (2020) [27]	*	*	-	NA	*	*	*	-	6
Freire <i>et al.</i> (2018) [19]	*	*	*	NA	**	*	*	*	8
Varotti <i>et al.</i> (2018) [28]	*	*	*	NA	**	*	*	*	8
Pouch <i>et al.</i> (2015) [35]	*	*	-	NA	**	*	*	*	8
Bleumin <i>et al.</i> (2012) [22]	*	*	-	NA	**	*	*	*	8
Bergamasco <i>et al.</i> (2011) [20]	*	*	*	NA	**	*	*	*	8

1- Representatividade da coorte exposta: todos estudos receberam uma estrela, pois a coorte exposta foi um tanto quanto representativa da média na comunidade; 2- Seleção da coorte não exposta: todos os estudos receberam uma estrela, pois a coorte não exposta foi obtida na mesma comunidade da coorte exposta; 3- Determinação da exposição: somente os estudos que utilizaram o método de microdiluição para detecção de resistência aos carbapenêmicos receberam uma estrela; 4- Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo: não se aplica (NA); 5- Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise: estudos que avaliaram a presença de infecção causada por bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos separadamente em pacientes renais crônicos dialíticos ou transplantados renais e nos quais os pacientes apresentaram infecção do trato urinário receberam 2 estrelas; 6- Determinação do desfecho: todos os estudos receberam uma estrela, pois a avaliação do desfecho foi realizada de modo cego e independente; 7- Período de acompanhamento suficiente para ocorrência do desfecho: os estudos em que os pacientes foram acompanhados por pelo menos seis meses receberam uma estrela; 8- Adequação do período de acompanhamento da coorte: os estudos em que todos os pacientes foram acompanhados até o final, sendo possível verificar a presença ou não de resistência bacteriana, receberam uma estrela.

Dentre as limitações deste estudo destaca-se o pequeno número de artigos incluídos que avaliaram pacientes transplantados renais e a inclusão de um único estudo que avaliou pacientes dialíticos. Além disso, os fatores de risco para infecção por BRC, a utilização de outros fármacos após a detecção da carbapenemase e a taxa de mortalidade não foram relatados por alguns dos artigos incluídos nesta revisão sistemática. Portanto, esta revisão sistemática demonstra a necessidade da realização de estudos mais aprofundados sobre o tema, denotando, portanto, políticas públicas voltadas para essa população em especial.

Apesar destas limitações, essa revisão trouxe informações relevantes e preocupantes, principalmente no Brasil, onde as taxas de bactérias produtoras de carbapenemases vem aumentando gradativamente. Importante ressaltar ainda, a preocupação com a sobrevivência dos pacientes dialíticos e transplantados renais acometidos por infecções por BRCs e o desafio terapêutico destes pacientes.

4. CONCLUSÃO

A frequência de infecções causadas por BRCs em pacientes dialíticos e transplantados renais é considerada alta e *K. pneumoniae* foi o principal agente etiológico. Pacientes dialíticos e transplantados renais possuem maior risco de aquisição de infecção por MDR e altas taxas de mortalidade são observadas nesta população o que demonstra a necessidade de adoção de medidas preventivas para minimizar os riscos de infecção. Pesquisas contemplando esse tema ainda são em número muito baixo e novos estudos são necessários para que alternativas farmacológicas sejam prescritas para um melhor prognóstico dos pacientes renais crônicos, uma população que apresenta fatores de riscos diversos para o desenvolvimento de infecções por bactérias gram-negativas, sobretudo BRCs.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.*, **99**(3), S1–S87 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
2. P.D.M.M., Neves, R.C.C. Sesso, F.S. Tomé, J.R. Lugon & M.N. Nascimento. Brazilian dialysis survey 2019. *Braz. J. Nephrol.*, **43**(2), 217–271 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0161>
3. W.K. Sebba-Barroso, C.I. Saad-Rodrigues, L.A. Bortolotto, M.A. Mota-Gomes, A. Araujo-Brandão, A.D. de Magalhães-Feitosa, *et al.* Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DHA-SBC), Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). *Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020*. Brasil, 2020; 143 p. Doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>
4. M.R. Carvalho. Incidência de bactérias multirresistentes em uma unidade de terapia intensiva. *Revista Interdisciplinar*, **2**, 75–85 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100006>
5. United Nations meeting on antimicrobial resistance. World leaders gather at the United Nations General Assembly in New York this month to mount a response to the growing threat of antimicrobial resistance. Gary Humphreys and Fiona Fleck report. *Bull. World Health Organ.*, **94**, 638–639 (2016). Doi: <https://doi.org/10.2471/blt.16.020916>
6. S. Morales-López, J.A. Yepes, J.C. Prada-Herrera & A. Torres-Jiménez. Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes. *J. Infect. Dev. Ctries*, **13**(4), 265–273 (2019). Doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.11216>
7. E. Araujo-Ribeiro, R. Alves de Oliveira, J.D. da Gama-Melo, G.T. Pereira da Silva, J.L. Silva-Carneiro & I.K. Lustosa da Silva. Detecção fenotípica de bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemases em efluente hospitalar na Amazônia, no estado do Pará, Brasil. *Revista de Ciências Ambientais e Saúde*, **47**, 1–11 (2020). Doi: <https://doi.org/10.18224/evs.v47i1.7939>
8. M. Arzanlou, C.W. Chern & H. Venter. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem.*, **61**(1), 49–59 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1042/ebc20160063>
9. H.J. Morril, J.M. Pogue, K.S. Kaye & K.L. LaPlante. Treatment Options for Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect. Dis.*, **2**(2), ofv050 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv050>
10. P.R. Murray, K.S. Rosenthal & M.A. Pfaller. *Microbiologia Médica*, 8a ed. Elsevier, 2017.
11. A.R. Marra, L.F.A. Camargo, A.C.C. Pignatari, T. Sukienik, P.R.P. Behar & E.A.S. Medeiros. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J. Clin. Microbiol.*, **49**(5), 1866–1871 (2011). Doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.00376-11>
12. M. Barreto-Lopes. Censo brasileiro de nefrologia um guia para avaliar a qualidade e a abrangência da terapia renal substitutiva no Brasil. *Braz. J. Nephrol.*, **43**(2), 154–155 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-e006>
13. R. Leclercq, R. Canton, D.F. Brown, C.G. Giske, P. Heisig, A.P. MacGowan, *et al.* EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect.*, **19**(2), 141–160 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x>
14. C. Lucasti, I. Popescu, M.K. Ramesh, J. Lipka & C. Sable. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J. Antimicrob. Chemother.*, **68**(5), 1183–1192 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dks523>

15. J. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page & V. Welch. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (current version)*. Cochrane, 2020. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
 16. M.J. Page, J.E. McKenzie, P.M. Bossuyt, I. Boutron, T.C. Hoffmann, C.D. Mulrow, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, **10**(1), 89 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
 17. G.A. Wells, B. Shea, D. O'Connell, J. Peterson, V. Welch, M. Losos & P. Tugwell. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada, 2000. URL: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 18. A. Raghunathan, L. Samuel & R.J. Tibbetts. Evaluation of a real-time PCR assay for the detection of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes in microbiological samples in comparison with the modified Hodge test. *Am. J. Clin. Pathol.*, **135**(4), 566–571 (2011). Doi: <https://doi.org/10.1309/ajcppvnui3o9jhjw>
 19. M. Pinheiro-Freire, C.V. Mendes, A.C. Piovesan, F. Jota de Paula, F. Spadão, W.C. Nahas, E. David-Neto & L. Camera-Pierrotti. Does the urinary tract infection caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli impact the outcome of kidney transplant recipients? *Transpl. Infect. Dis.*, **20**(4), e12923 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1111/tid.12923>
 20. M.D. Bergamasco, M. Barroso-Barbosa, D. de Oliveira-Garcia, R. Cipullo, J.C.M. Moreira, C. Baia, V. Barbosa & C.S. Abboud. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl. Infect. Dis.*, **14**(2), 198–205 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x>
 21. L.M. Weiner, A.K. Webb, B. Limbago, M.A. Dudeck, J. Patel, A.J. Kallen, J.R. Edwards & D.M. Sievert. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **37**(11), 1288–1301 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1017/ice.2016.174>
 22. D. Bleumin, M.J. Cohen, O. Moranne, V.L.M. Esnault, S. Benenson, O. Paltiel, *et al.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with poor outcome in hemodialysis patients. *J. Infect.*, **65**(4), 318–325 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.06.005>
 23. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2014-2021). *Registro Brasileiro de Transplantes*, **28**(4), 1–88 (2021). URL: https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2022/03/leitura_compressed-1.pdf
 24. L.O.A. Damázio, E.M. Lins, Á.A.B. Ferraz, C.M. Bezerra, F.A.C.B. Carvalho-Neto, L.L.R. de Oliveira, M.C.S. da Costa & P.M.C. Santos. Padrões tomográficos de agentes etiológicos da pneumonia durante o primeiro ano após transplante renal. *Radiol. Bras.*, **55**(2), 84–89 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2021.0069>
 25. S. Brakemeier, S. Taxeidi, B. Zukunft, D. Schmidt, J. Gaedeke, M. Dürr, S. Hansen & K. Budde. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*-related urinary tract infection in kidney transplant recipients: risk factors, treatment, and long-term outcome. *Transplant. Proc.*, **49**(8), 1757–1765 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.033>
 26. D. Wu, C. Chen, T. Liu, Y. Jia, Q. Wan & J. Peng. Epidemiology, susceptibility, and risk factors associated with mortality in carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections among abdominal solid organ transplant recipients: A retrospective cohort study. *Infect. Dis. Ther.*, **10**(1), 559–573 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00411-z>
 27. M. Tsikala-Vafea, D. Basoulis, I. Pavlopoulou, M. Darema, J. Deliolanis, G.L. Daikos, J. Boletis & M. Psychogiou. Bloodstream infections by gram-negative bacteria in kidney transplant patients: Incidence, risk factors, and outcome. *Transpl. Infect. Dis.*, **22**(6), 13442 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1111/tid.13442>
 28. G. Varotti, F. Dodi, A. Terulla, G. Santori, G. Mariottini, M. Bertocchi, A. Marchese & I. Fontana. Impact of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) infections in kidney transplantation. *Transpl. Infect. Dis.*, **19**(6), e12757 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1111/tid.12757>
-

29. A.M. Porreca, K.V. Sullivan & J.C. Gallagher. The epidemiology, evolution, and treatment of KPC-producing organisms. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, **20**(6), 13 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0617-x>
30. P.D.M. de Menezes-Neves, R.d.C. Cintra-Sesso, F. Saldanha-Thomé, J.R. Lugon & M. Mazza-Nascimento. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *Braz. J. Nephrol.*, **42**(2), 191–200 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0234>
31. L.A. Stevens, J. Coresh, T. Greene & A.S. Levey. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *N. Engl. J. Med.*, **354**(23), 2473–2483 (2006). Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmra054415>
32. S.M. Pouch, C.J. Kubin, M.J. Satlin, D.S. Tsapepas, J.R. Lee, G. Dube & M.R. Pereira. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria in kidney transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.*, **17**(6), 800–809 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1111/tid.12450>
33. D. Santoriello, P. Khairallah, A.S. Bomback, K. Xu, S. Kudose, I. Batal, J. Barasch, J. Radhakrishnan, V. D'Agati & G. Markowitz. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **31**(9), 2158–2167 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1681/asn.2020050744>
34. D.L. Paterson & J. Lipman. Returning to the pre-antibiotic era in the critically ill: The XDR problem. *Crit. Care Med.*, **35**(7), 1789–1791 (2007). Doi: <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000269352.39174.a4>
35. B. Aloy, V. Launay-Vacher, A. Bleibtreu, P. Bortolotti, E. Faure, A. Filali, *et al.* Antibiotics and chronic kidney disease: Dose adjustment update for infectious disease clinical practice. *Méd. Mal. Infect.*, **50**(4), 323–331 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.06.010>
36. K. de Oliveira-Lima, A.V. de Lima, D.A. da Costa-Rocha, S.C. Ferreira-Sampaio, P. Cappellano & J.L. Mello-Sampaio. A simple disk pre-diffusion test to predict *in vitro* aztreonam/avibactam activity against NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* complex. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, **28**, 49–52 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.12.009>
37. K. Higa, M. Tavares-Kost, D.M. Soares, M.C. de Moraes & B.R. Guarino-Polins. Quality of life of patients with chronic renal insufficiency undergoing dialysis treatment. *Acta Paul. Enferm.*, **21**, 203–206 (2008). Doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002008000500012>
38. K. Turkmen. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse. *Int. Urol. Nephrol.*, **49**(5), 837–844 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1488-4>
39. X.-Z. Li, P. Plésiat & H. Nikaido. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, **28**(2), 337–418 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1128/cmr.00117-14>
40. CLSI M100: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 31st edition. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), 2021; 352 p. URL: <https://clsi.org/about/news/clsi-publishes-m100-performance-standards-for-antimicrobial-susceptibility-testing-31st-edition/>
41. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). *Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica*. Versão 2.01. Rio de Janeiro (RJ), Brasil, 2018; 46 p. URL: <https://brcast.org.br/documentos/documentos-3/>
42. L.A. Petty, O. Henig, T.S. Patel, J.M. Pogue & K.S. Kaye. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Infect. Drug Resist.*, **11**, 1461–1472 (2018). Doi: <https://doi.org/10.2147/idr.s150447>
43. M.V.S. Araújo-Gurgel, J. Alves-Júnior, G.B. Fontes-Vieira, F.d.C. Dantas-Sales & M.V. Alves-Lima. Predictors of mortality in patients submitted to nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma at a referral center in Northeastern Brazil. *Rev. Col. Bras. Cir.*, **44**(3), 257–262 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1590/0100-69912017003006>
44. A.P. Johnson & N. Woodford. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J. Med. Microbiol.*, **62**(4), 499–513 (2013). Doi: <http://doi.org/10.1099/jmm.0.052555-0>
45. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). *Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos*. Rio de Janeiro (RJ), Brasil, 2022; 88 p. URL: <https://brcast.org.br/documentos/documentos-3/>

- <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Tabela-pontos-de-corte-clinicos-BrCAST-12-abr-22.pdf>
46. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública. *Vigilância laboratorial da AMR no Brasil: A importância da padronização da norma de interpretação dos TSA* (Nota Técnica). Brasília, 2018; 21 p. URL: <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/08/BrCASTMinisteriodaSaude.pdf>
 47. C.P. Oplustil, C.M. Zoccoli, N.R. Tobuti & M.C. Scheffer. *Procedimentos básicos em microbiologia clínica*, 4a ed., Sarvier, 2019; 756 p.
 48. Brasil. Ministério da Saúde. *Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022*. Brasília (DF), 2011; 120 p. URL: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf
 49. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) & Organização Mundial da Saúde (OMS). Cooperação Técnica entre o Ministério da Saúde e a Organização Pan-Americana da Saúde. *Relatório Técnico do Termo de Cooperação nº 80: Projeto Acesso da população Brasileira à Atenção Básica em Saúde (Mais Médicos)*; Brasília (DF), 2018; 51 p. URL: <https://www.paho.org/sites/default/files/2025-05/tc-80-versao-final-5-anos.pdf>
 50. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica Nº 74/2022-CGLAB/DAEVS/SVS/MS. Brasília (DF), 2022; 9 p. URL: https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/SEI_MS-0028220258-Nota-Tecnica-NDM-e-coproducao-carbapenemase.pdf
 51. B. Mlynarczyk-Bonikowska, C. Kowalewski, A. Krolak-Ulinska & W. Marusza. Molecular mechanisms of drug resistance and epidemiology of multidrug-resistant variants of *Neisseria gonorrhoeae*. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(18), 10499 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231810499>

COMO CITAR ESTE ARTIGO

S.P. Pereira, M.C. de Paiva & C. Pereira-Domingueti. Contexto das infecções causadas por bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos em pacientes com doença renal crônica: uma revisão sistemática. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **54**(3), 821–836 (2025). Doi: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v54n3.116482>