

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E BIOMEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E
FISIOPATOLOGIA

ANAELÍS DE CASTRO CAMPOS

Disseminação global de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: uma
revisão sistemática

Maringá

2014

ANAELÍS DE CASTRO CAMPOS

Disseminação global de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: uma
revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia do Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências e Fisiopatologia.

Área de concentração: Biociências e Fisiopatologia Aplicadas à Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Juarez Vieira Teixeira

Maringá

2014

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)**

Campos, Anaelís de Castro
C198d Disseminação Global de *Klebsiella pneumoniae*
Carbapenemase: uma Revisão sistemática / Anaelís de
Castro Campos. -- Maringá, 2014.
49 f. : il. color., figs., tabs. + Anexos

Orientador: Prof. Dr. Jorge Juarez Vieira
Teixeira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento
de Análises Clínicas e Biomedicina, Programa de Pós-
Graduação em Biociências e Fisiopatologia, 2014.

1. *Klebsiella pneumoniae* - Enzima KPC. 2. KPC -
Surto. 3. Carbapenêmicos - Resistência bacteriana.
4. Revisão sistemática. I. Teixeira, Jorge Juarez
Vieira, orient. II. Universidade Estadual de
Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento
de Análises Clínicas e Biomedicina. Programa de Pós-
Graduação em Biociências e Fisiopatologia. III.
Título.

CDD 21.ed. 616.0144

MN-001689

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANAELIS DE CASTRO CAMPOS

Disseminação global de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: uma
revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia do Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências e Fisiopatologia pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Jorge Juarez Vieira Teixeira
Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Prof^a Dr^a Marcia Regina Eches Perugini
Universidade Estadual de Londrina

Prof^a Dr^a Regiane Bertin de Lima Scrobo
Universidade Estadual de Maringá

Prof^a Dr^a Vera Lúcia Dias Siqueira
Universidade Estadual de Maringá

Aprovada em: 17 de Dezembro de 2014.

Local de defesa: Sala 112-B, Bloco T-20, *campus* da Universidade Estadual de Maringá.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe Matilde e especialmente ao meu pai José Buick (*in memoriam*), meu grande mestre, que me ensinou a enfrentar as dificuldades da vida com honestidade e determinação. Que me incentivou e acompanhou no início desta trajetória, mas infelizmente o destino não permitiu que presenciasse a concretização desta conquista. Saudades eterna!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelas oportunidades maravilhosas que colocastes em meu caminho, pela força e coragem durante toda esta caminhada.

A minha mãe Matilde, meu exemplo de mulher, com sua incansável paciência, sempre esteve ao meu lado, mostrando-me os melhores caminhos.

Ao meu namorado, Aldemar, que sempre esteve ao meu lado me dando força e me apoiando. Obrigada pelo companheirismo, compreensão e auxílio.

Ao meu orientador Professor Jorge Juarez Vieira Teixeira, toda a minha gratidão e admiração. Obrigada pelos ensinamentos, pela oportunidade e confiança que depositou em meu trabalho.

Aos colegas colaboradores, que participaram desta pesquisa, Alessandra Barrochelli da Silva Ecker, Angelita Polato, Cristina Megumi Kuroda, James Albiero, Lyvia Eloiza de Freitas Meirelles, Marcia Arias Wingeter e Maria Cristina Bronharo Tognim, meus sinceros agradecimentos, a concretização deste trabalho também é mérito de vocês.

Aos membros da banca examinadora, Dr^a Marcia Regina Eches Perugini, Dr^a Regiane Bertin de Lima Scrobo e Dr^a Vera Lúcia Dias Siqueira, obrigada pela disponibilidade e pelas valiosas sugestões que tanto contribuíram para o aperfeiçoamento deste trabalho.

À Universidade Estadual de Maringá, ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia (PBF) que proporcionaram a realização deste trabalho.

A todos os meus amigos e familiares que direta ou indiretamente, fizeram parte desta conquista, meu muito obrigada.

EPÍGRAFE

“O futuro pertence àqueles que acreditam
na beleza de seus sonhos”.

(Eleanor Roosevelt)

Disseminação global de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: uma revisão sistemática

RESUMO

Desde a sua descoberta nos Estados Unidos da América em 1996, as bactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC), tem se propagado internacionalmente com uma rapidez preocupante. Estes micro-organismos causam infecções graves principalmente em pacientes hospitalizados, e a existência de poucas opções terapêuticas culmina no aumento da mortalidade. Nesta revisão sistemática, verificou-se o atual estado da arte em relação à epidemiologia global de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase. Além disso, analisaram-se relatos de surtos, enfatizando as medidas de intervenção tomadas para contê-los. Os dados epidemiológicos indicam determinados focos e rotas de transmissão das KPCs, e enfatizam a falta de sistemas colaborativos internacionais que poderiam agir com maior rapidez e eficácia no combate a estes micro-organismos. Felizmente, a grande maioria dos estudos selecionados, mostrou que é possível a contenção dos surtos, por meio de um conjunto de medidas, dentre estas culturas de vigilância ativa e instituição de precauções de contato. Devido ao alto potencial de disseminação das KPCs e às limitações nos tratamentos atualmente disponíveis, é de suma importância a implantação de um programa de contenção que entre em vigor imediatamente após a detecção do primeiro isolado, e assim, potencialmente, evitar que um surto se estabeleça.

Palavras-chave: KPC. Carbapenêmicos. Surtos de doenças. Controle de infecções.
Klebsiella pneumoniae.

Global spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: a systematic review

ABSTRACT

Since its discovery in the United States in 1996, producing bacteria *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), has spread internationally with alarming rapidity. These microorganisms can cause serious infections especially in hospitalized patients, and there are few therapeutic options culminates in increased mortality. In this systematic review, there if the current state of the art in the overall epidemiology of producing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. Also analyzed reports of outbreaks, emphasizing the intervention measures taken to contain them. Epidemiological data indicate certain outbreaks and transmission routes of the KPCS, and emphasize the lack of international collaborative systems that could act more quickly and effectively to combat these microorganisms. Fortunately, the majority of selected studies showed that it is possible to contain outbreaks through a number of steps, among these active surveillance cultures and contact precautions institution. Due to the high potential for spread of KPCS and limitations in the currently available treatments, it is extremely important to implement a containment program to enter into force immediately after the detection of the first isolated, and thus potentially prevent an outbreak is established.

Keywords: KPC. Carbapenems. Disease outbreaks. Infection control. *Klebsiella pneumoniae*.

Dissertação elaborada e formatada
conforme as normas das publicações
científicas: Clinical Infection Diseases

Disponível em:

http://www.oxfordjournals.org/our_journals/cid/for_authors/ms_prep.html

SUMÁRIO

1. CAPÍTULO I

1.1 Introdução.....	11
1.2 Histórico e Epidemiologia	12
1.3 Colonização.....	15
1.4 Tratamento.....	16
1.5 Justificativa	17
1.6 Objetivos.....	18
1.7 Referências.....	19

2. CAPÍTULO II

2.1 Surtos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase: uma revisão Sistemática.....	26
---	----

3. CAPÍTULO III

3.1 Conclusões.....	45
3.2 Perspectivas Futuras.....	46

4. ANEXOS.....	47
----------------	----

1. CAPÍTULO I

1.1 Introdução

A disseminação de bactérias produtoras de carbapenemases é um grave problema de saúde pública de âmbito mundial, principalmente pela elevada mortalidade e pelo reduzido número de opções terapêuticas (1). Estudos conduzidos na Itália e Grécia relataram taxa de mortalidade de 34% e 41,6% e respectivamente (2-4).

Atualmente três classes distintas de carbapenemases são usualmente encontradas em todo o mundo. A classe A, representada principalmente pela KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase); classe B ou metalo-betalactamases, sendo os tipos imipenemase (IMP), Verona integron metalo- β -lactamase (VIM) e New Delhi metalo- β -lactamase (NDM) as mais frequentemente detectadas em enterobactérias, e a classe D, ou OXA-carbapenemases. Do ponto de vista epidemiológico, carbapenemases do tipo KPC são de extrema importância, pois apresentam rápida e ampla disseminação após suas detecções iniciais, principalmente por serem codificadas por genes plasmidiais, além de serem produzidas por bactérias da flora intestinal (1, 5).

As opções terapêuticas disponíveis para tratar infecções causadas por bactérias produtoras de KPCs tornaram-se muito restritas, visto que, a enzima KPC possui a capacidade de hidrolisar, além dos carbapenêmicos, vários outros agentes antimicrobianos beta-lactâmicos, como cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos (1).

Embora as KPCs sejam predominantemente identificadas a partir de *K. pneumoniae*, há relatos da presença do gene em outras espécies de enterobactérias (*Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Citrobacter freundii*, e *Serratia* spp.) e ainda em bactérias não fermentadoras de glicose como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.(6-9).

As infecções associadas a bactérias produtoras de KPCs são predominantemente hospitalares, afetando principalmente pacientes imunocomprometidos, que fazem uso de dispositivos invasivos, submetidos à internação prolongada, procedimentos cirúrgicos e a administração prolongada de antimicrobianos (4, 5).

1.2 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

A enzima KPC foi primeiramente descrita em *Klebsiella pneumoniae*, no ano de 1.996, no leste dos Estados Unidos da América (EUA), sendo denominada KPC-1 (10). Desde então, as enzimas KPC propagaram-se entre os países e continentes, embora a epidemiologia exata de sua expansão varie conforme a localização geográfica (11).

No ano de 2.003, foi encontrada outra variante, em *Klebsiella* spp. e *Salmonella enterica*, que foi designada KPC-2 (12, 13), porém uma pesquisa de sequenciamento da KPC-1, realizada no ano de 2.008, mostrou que ambas apresentam perfil genético idêntico, sendo ambas denominadas KPC-2 (14). Até o momento, existem 22 tipos de KPC conhecidas (KPC 1/2 a KPC-22) (15), das quais KPC-2 e KPC-3 são as variantes mais frequentemente detectadas (16).

Durante os anos subsequentes KPC, tornou-se endêmica nos Estados Unidos da América (EUA) e surtos foram documentados em vários hospitais de Nova Iorque, EUA (17, 18). Estudo de vigilância regional mostrou a ocorrência de um surto, em vários estabelecimentos de saúde na região de Chicago (Illinois) e Indiana no ano de 2.008, atingindo um total de 42 pacientes (19).

Nos EUA, Diretrizes Nacionais para controle de infecções por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) foram publicadas pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) no ano de 2.009, (20) e um manual que expande essas recomendações foi lançado em 2.012 (21). Em recente relatório da Rede de Segurança Nacional de Saúde do CDC, 17,8% dos hospitais de longa permanência para cuidados agudos, e menos de 5% dos hospitais de curta permanência para cuidados agudos, relataram infecções devido a Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (22). No entanto, ERC ainda são consideradas endêmicas nos EUA, presente em 49 dos 51 estados americanos (23).

Além dos EUA, países como Colômbia, Israel, China e Grécia, têm sido associados a surtos de KPCs nos últimos anos (24-29). O primeiro grande surto causado pelas KPCs ocorreu em Israel. A cepa, proveniente dos EUA, se espalhou entre os hospitais israelenses no final de 2.005 (30,p 31). A partir daí, foi reportada também em outros países como Colômbia, Reino Unido e Grécia (32). Ao longo de 2.006, os hospitais israelenses enfrentaram um surto clonal que não foi controlado por medidas locais, no ápice do surto foram identificados 186 novos casos em apenas um mês (24).

Somente em 2.007, uma intervenção de âmbito nacional foi colocada em prática pelo Ministério da Saúde de Israel. Dentre as principais orientações pode-se citar a separação física dos pacientes portadores, assim como dos funcionários que mantinham contato com os pacientes. Outra ação foi a nomeação de uma força-tarefa, composta por profissionais especialistas em doenças infecciosas, encarregados de orientar e monitorar os hospitais quanto ao grau de cumprimento das orientações. Em 2.008 o surto foi contido, com redução significativa da incidência, no entanto, a endemicidade ainda é mantida (24).

O primeiro isolado produtor de KPC na China teve origem na província de Zhejiang, em 2.004. O sequenciamento do gene *blaKPC-2*, não estabeleceu nenhuma ligação epidemiológica com os isolados dos Estados Unidos e Colômbia, indicando se tratar de uma cepa nativa da China (33). Em pouco tempo, a KPC se disseminou e atualmente é a carbapenemase mais frequente na China. Num estudo realizado entre os anos de 2.006 e 2.009 em treze hospitais de nove cidades chinesas, todos os 95 isolados clínicos de *K. pneumoniae* com resistência aos carbapenêmicos apresentaram o gene *blaKPC-2* (29). Até o momento da publicação deste artigo que ocorreu em 2.013, para esses autores ainda não se dispunha registros de diretrizes em nível nacional em vigor para controle de infecções por KPC na China.

Nos países da Europa, a incidência de bactérias produtoras de KPCs permanece baixa, com exceção da Grécia, país europeu com maior número de isolados. O primeiro surto ocorreu em Creta, em 2.007, envolvendo 22 pacientes (34). Desde então, houve uma propagação contínua, conduzindo a uma epidemia nacional (25, 35, 36). Em estudo de rastreamento realizado por Giakkoupi et al (2011) em 40 hospitais gregos, todos os 378 isolados apresentaram o gene *blaKPC-2* e 5% além destes apresentaram as metalo-carbapenemases VIM-1 ou VIM-4 (37).

As bactérias produtoras de KPCs foram introduzidas na Grécia oriundas de Israel, e a partir daí disseminaram-se por vários países europeus, como Bélgica, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Noruega, Suécia e Holanda (32).

Uma análise retrospectiva realizada no Reino Unido e Irlanda entre os anos de 2.001 e 2.006 identificaram dois isolados de *Enterobacter* spp. produtores de KPC-4 de um único paciente em 2.003 e 2.004. Um isolado produtor de KPC-3 foi notificado na Escócia em 2.007 e outro em Londres em 2.008. Ambos foram geneticamente relacionados com a KPC-3 israelense (38). Esta relação foi consistente com a história de um paciente do Reino Unido, que havia sido hospitalizado anteriormente em Israel (38,

39). Atualmente o Reino Unido, embora não se encontre em situação endêmica, tem registrado alguns isolados dispersos produtores de KPC, sendo a KPC-3 a carbapenemase predominante na região (11).

Incidências mais elevadas de KPCs foram relatadas na Itália, onde a primeira bactéria produtora de KPC foi isolada em 2.008, em um paciente internado com infecção intra-abdominal complicada. O isolado apresentou a enzima KPC-3, com o gene correspondente ao que tem sido descrito em Israel (40). Desde então, *K. pneumoniae* produtora de KPC, se disseminou com acentuada endemicidade na Itália, com diversos relatos de surtos hospitalares (16, 41).

Relatório da Rede de Vigilância da Resistência Antimicrobiana Europeia destacou aumento abrupto nas taxas de resistência aos carbapenêmicos em *K. pneumoniae* na Itália, de 1% a 2% durante o período 2.006 - 2.009 para 30% em 2.011. Apesar deste aumento, intervenções para controle de infecção em nível nacional continuam escassas, com apenas alguns relatos de contenção local (35). Países como França, Suécia, Noruega, Espanha, Holanda, Polônia e Alemanha já notificaram isolados produtores de KPC, porém tratam-se de casos esporádicos, de pacientes provenientes de áreas de alta incidência (11, 42).

Na América do Sul, KPC foi relatada inicialmente na Colômbia em *K. pneumoniae*, no ano de 2.005, em dois pacientes que não haviam viajado para o exterior (43). Posteriormente, em 2.006, a Colômbia foi o primeiro país em que a enzima KPC foi identificada em *Pseudomonas aeruginosa*, mostrando uma inesperada disseminação desses determinantes de resistência em espécies não pertencentes à família *Enterobacteriaceae* (9). Subsequentemente, foi responsável por surtos em vários hospitais, sendo considerada endêmica na Colômbia (28, 44). De acordo com dados do grupo “THE SENTRY Antimicrobial Surveillance Program”, outros países da América do Sul, sobretudo Brasil e Argentina, vem sofrendo um aumento substancial no índice de micro-organismos produtores de KPC (45).

Na Argentina, o primeiro relato foi de isolamento de *K. pneumoniae* produtora de KPC-2, identificada em 2.006 em Buenos Aires, a partir de um paciente que não relatou viagem ao exterior (46). No Brasil, o primeiro relato de isolados produtores de KPC, também ocorreu em 2.006, em quatro amostras de *K. pneumoniae* isoladas de pacientes hospitalizados na cidade de Recife (Pernambuco), sendo duas amostras originárias do trato urinário e as outras duas da corrente sanguínea (47). Uma segunda publicação científica descreveu seis isolados de *K. pneumoniae* produtores de KPC-2,

oriundos da corrente sanguínea, trato urinário e trato respiratório inferior a partir de uma rede de vigilância de infecções hospitalares no Estado do Rio de Janeiro, entre 2.007 e 2.008 (48).

No ano de 2.010, comprovou-se a grande dispersão deste mecanismo de resistência bacteriana no Brasil, no qual foram analisados 113 isolados de *K. pneumoniae* produtores de KPC, originários de 32 hospitais localizados em 12 estados brasileiros. O Distrito Federal e os Estados de Rio de Janeiro e Ceará, foram responsáveis pelo maior número de amostras. A maioria dos isolados foi obtida a partir da corrente sanguínea (41%) e trato urinário (33%) (49).

1.3 COLONIZAÇÃO

Bactérias produtoras de KPCs, especialmente *K. pneumoniae*, possuem capacidade de colonizar, sobretudo o trato gastrointestinal, favorecendo a infecção em pacientes susceptíveis. Esses pacientes também podem agir como portadores, contribuindo para a disseminação do micro-organismo no ambiente hospitalar (50,51).

Estudo realizado em hospital grego demonstrou que 50% dos pacientes estavam colonizados por bactérias produtoras de KPCs antes da infecção clínica (4). Estudo similar realizado em Israel identificou 502 amostras de pacientes colonizados, destes, 44 (8,8%) desenvolveram infecções subsequentes (52).

Outro fato preocupante, é que a colonização pode promover a disseminação de isolados de bactérias produtoras de KPCs na comunidade. Estudo conduzido em hospital israelense constatou que 57% dos isolados de KPC identificados na cultura de admissão, foram adquiridas na comunidade, principalmente em casas de repouso (53). Similarmente em outro relato, também em Israel, um paciente debilitado, adquiriu bactéria produtora de KPC de sua esposa no ambiente residencial (54).

A utilização de um programa de triagem de micro-organismos produtores de KPCs por intermédio de culturas de vigilância tem sido adotada por várias instituições de saúde. Além do trato gastrointestinal inferior, os sítios de colonização das KPCs incluem a orofaringe, pele e urina (31). No entanto, é recomendável a realização das culturas de vigilância, a partir de material coletado por meio de *swab* retal (20, 50). É altamente relevante a introdução de programas de vigilância ativos nos estabelecimentos de saúde, para a identificação de pacientes colonizados ou infectados com bactérias produtoras de KPCs, com o objetivo de interromper o processo de transmissão cruzada e a consequente disseminação destes micro-organismos (24, 55, 56).

1.4 TRATAMENTO

As opções de tratamento para infecções por micro-organismos produtores de KPCs tornam-se cada vez mais restritas. Além da resistência aos agentes beta-lactâmicos adquiridas naturalmente, estes micro-organismos possuem a capacidade de transferir determinantes de resistência a outros antimicrobianos, como as fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, nitrofurantoína e cloranfenicol (5).

A terapia adequada para infecções por bactérias produtoras de KPCs ainda não está bem definida. A tigeciclina, a fosfomicina, polimixinas e aminoglicosídeos são os agentes antimicrobianos mais eficazes, no entanto, o uso destes agentes tem sido limitado devido às suas propriedades farmacocinéticas e de toxicidade (2, 55, 58). Tanto polimixina B, quanto polimixina E (colistina), apresentam certa restrição quanto a sua utilização clínica, devido ao seu potencial neurotóxico e principalmente nefrotóxico (57).

Vários estudos têm demonstrado que a terapia combinada tem apresentado vantagens em relação à monoterapia para o tratamento de infecções destas bactérias, principalmente quando se trata de polimixinas (3, 4, 28).

Em estudo recente, Lee et al (2012) analisaram sistematicamente 54 publicações referentes a tratamento de infecções por bactérias produtoras de KPCs, e concluíram que os pacientes que receberam monoterapia à base de polimixina obtiveram o maior índice de falha terapêutica (73%), em comparação àqueles que receberam terapia combinada (2). Da mesma forma, Zarkotou et al (2011) avaliaram 53 pacientes com infecções na corrente sanguínea causadas por *K. pneumoniae* produtora de KPC. Todos os pacientes tratados com terapia combinada sobreviveram, enquanto os tratados com monoterapia a base de colistina apresentaram alta taxa de mortalidade (47%) Outro problema referente à colistina, diz respeito ao regime de dosagem ideal, que ainda não está definido (4).

Algumas publicações relataram pouca eficácia clínica da tigeciclina contra algumas enterobactérias, principalmente as do gênero *Pseudomonas* referente a infecções do trato urinário e da corrente sanguínea. Tal fato se deve ao perfil farmacocinético deste antimicrobiano, pois o mesmo não atinge concentrações ideais nestes sítios corporais (59,60). E por se tratar de um antimicrobiano bacteriostático, agentes alternativos ou terapia de combinação podem ser necessárias para infecções que necessitam de atividade bactericida (2).

Há também uma grande preocupação em relação ao crescimento substancial de relatos de casos e surtos por micro-organismos produtores de KPC, resistentes à polimixina e tigeciclina (57, 58, 60-63).

Fosfomicina é um antimicrobiano de amplo espectro, descoberto a quase quatro décadas, que recentemente passou a ser utilizado na prática clínica para tratamento de infecções por micro-organismos produtores de carbapenemases. Embora a principal indicação de fosfomicina seja o tratamento de infecção do trato urinário inferior, alguns pesquisadores têm incluído este fármaco, com sucesso, em vários esquemas de combinação para o tratamento de infecções sistêmicas causadas por enterobactérias produtoras de carbapenemases (64, 65). Apesar de a fosfomicina manter elevada atividade contra a maioria das enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, sua administração sempre é recomendada em combinação com outro agente antimicrobiano, visto a possibilidade bastante eminente de mutação e consequente desenvolvimento de resistência à fosfomicina. No entanto, mais pesquisas são necessárias para esclarecer a relevância clínica deste agente (66, 67).

Nesse contexto, dada à disseminação global de micro-organismos produtores de KPCs e às limitações nos tratamentos atualmente disponíveis, a implementação de medidas de detecção, prevenção e controle tornaram-se extremamente relevantes (11, 24).

1.5 JUSTIFICATIVA

A disseminação de bactérias produtoras de KPCs, associada à dificuldade do tratamento, tornou-se um grave problema hospitalar de âmbito mundial, com consequente aumento da morbimortalidade.

Devido à falta de perspectivas concretas sobre o lançamento de novos agentes anti-infecciosos para o tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de KPC, o desenvolvimento de medidas eficazes de intervenção e controle torna-se essencial para conter a propagação destes micro-organismos.

Salientamos que, por meio de uma revisão sistemática, é possível a realização de uma busca refinada do estado da arte, possibilitando aos profissionais de saúde, um melhor nível de evidência para tomadas de decisões relacionadas à prevenção e controle de surtos provocados por micro-organismos produtores de KPCs.

1.6 OBJETIVOS

GERAL

Verificar o atual estado da arte no que diz respeito à ocorrência de surtos provocados por micro-organismos produtores de *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC).

ESPECÍFICO

Analisar, sistematicamente, artigos originais publicados na literatura, que tratam da atual situação epidemiológica das bactérias produtoras de KPCs.

Descrever a ocorrência de surtos, enfatizando as medidas de intervenção tomadas para conter a disseminação das bactérias produtoras de KPCs.

1.7 REFERÊNCIAS

1. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-8.
2. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012;11:32.
3. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, 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.
4. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, 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.
5. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(4):228-36.
6. D'Alincourt Carvalho-Assef AP, Leao RS, da Silva RV, Ferreira AG, Seki LM, Asensi MD, et al. *Escherichia coli* producing KPC-2 carbapenemase: first report in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 68. United States 2010. p. 337-8.
7. Rasheed JK, Biddle JW, Anderson KF, Washer L, Chenoweth C, Perrin J, et al. Detection of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase type 2 Carbapenem-hydrolyzing enzyme in clinical isolates of *Citrobacter freundii* and *K. oxytoca* carrying a common plasmid. *J Clin Microbiol*. 2008;46(6):2066-9.
8. Robledo IE, Aquino EE, Sante MI, Santana JL, Otero DM, Leon CF, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):1354-7.
9. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(4):1553-5.
10. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, 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.

11. Munoz-Price LS PL, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13:785-961.
12. Yigit H, Queenan AM, Rasheed JK, Biddle JW, Domenech-Sanchez A, Alberti S, et al. Carbapenem-resistant strain of *Klebsiella oxytoca* harboring carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(12):3881-9.
13. Miriagou V, Tzouvelekis LS, Rossiter S, Tzelepi E, Angulo FJ, Whichard JM. Imipenem resistance in a *Salmonella* clinical strain due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(4):1297-300.
14. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech - Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem - hydrolyzing beta - lactamases, KPC - 1, from a carbapenem - resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *erratum in: Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:809. *Antimicrob Agents Chemother* 2001. p. 1151 - 61.
15. LAHEY. Lahey Hospital & Medical Center Center. Disponível em <http://goo.gl/I6iaDg>. (acessado em 27/09/2014).
16. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Politi L, Koumaki V, Spanakis N, et al. Containment of an outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *J Clin Microbiol*. 2011;49(11):3986-9.
17. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City - A new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1430-5.
18. Woodford N, Tierno PM, Jr., Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(12):4793-9.
19. Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis*. 2011;53(6):532-40.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. *MMWR Morb Morial Wkly Rep*. 2009. p. 256-60.

21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Healthcare-associated infections. 2012 CRE toolkit-guidance for control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) <http://goo.gl/QbebLw> (acessado em 29/09/2014).
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital Signs: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 165–70.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare-associated infections. Tracking CRE <http://goo.gl/NJAtKb> (acessado em 20/09/2014).
24. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011;52(7):848-55.
25. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. Clin Infect Dis. 2010;50(3):364-73.
26. Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, Bolikas M, Raftopoulos V, Papahatzaki H, et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). J Infect. 2009;58(3):213-9.
27. Zhang R, Wang XD, Cai JC, Zhou HW, Lv HX, Hu QF, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* with high qnr prevalence in a Chinese hospital. Journal of Medical Microbiology. 2011;60(7):977-82.
28. Lopez JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceno DF, et al. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. Clin Microbiol Infect. 2011;17(1):52-6.
29. Qi Y, Wei Z, Ji S, Du X, Shen P, Yu Y. ST11, the dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. J Antimicrob Chemother. 2011;66(2):307-12.
30. Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y, et al. Molecular Epidemiology of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in the United States: Clonal Expansion of Multilocus Sequence Type 258. Antimicrob Agents and Chemother. 2009;53(8):3365-70.
31. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, et al. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella*

pneumoniae in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):818-20.

32. Wernli D, Hausteiner T, Conly J, Carmeli Y, Kickbusch I, Harbarth S. A call for action: the application of The International Health Regulations to the global threat of antimicrobial resistance. *PLoS Med.* 2011;8(4):e1001022.

33. Wei ZQ, Du XX, Yu YS, Shen P, Chen YG, Li LJ. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 763–65.

34. Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, Bolikas M, Raftopoulos V, Papahatzaki H, et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). *J Infection.* 2009;58(3):213-9.

35. Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(5):413-31.

36. Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E, Kristo I, Dimitroulia E, Vitti D, et al. Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(2):348-52.

37. Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, Pappa O, Polemis M, Tryfinopoulou K, et al. An update of the evolving epidemic of blaKPC-2-carrying *Klebsiella pneumoniae* in Greece (2009-10). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1510-3.

38. Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M, Reynolds R. Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. *J Antimicrob Chemother* 2008;62 (suppl 2): ii55–63.

39. Woodford N, Zhang J, Warner M, Kaufmann ME, Matos J, Macdonald A, et al. Arrival of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1261-4.

40. Giani T, D'Andrea MM, Pecile P, Borgianni L, Nicoletti P, Tonelli F, et al. Emergence in Italy of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 producing KPC-3 Carbapenemase. *J Clin Microbiol.* 47. United States 2009. p. 3793-4.

41. Fontana C, Favaro M, Sarmati L, Natoli S, Altieri A, Bossa MC, et al. Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *BMC Res Notes.* 2010;3:40.

42. Wendt C, Schutt S, Dalpke AH, Konrad M, Mieth M, Trierweiler-Hauke B, et al. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol*. 2010;29(5):563-70.
43. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2880-2.
44. Mojica MF, Correa A, Vargas DA, Maya JJ, Montealegre MC, Rojas LJ, et al. Molecular correlates of the spread of KPC-producing *Enterobacteriaceae* in Colombia. *Int J Antimicrob Agents*. 40. Netherlands 2012. p. 277-9.
45. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(4):354-60.
46. Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiore R, Rapoport M, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1178-80.
47. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 53. United States 2009. p. 333-4.
48. Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MC, Guerra LR, Asensi MD. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):265-8.
49. Pereira PS, de Araujo CF, Seki LM, Zahner V, Carvalho-Assef AP, Asensi MD. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):312-6.
50. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F, Henderson DK, Palmore TN, et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med*. 2012;4(148):148ra16.
51. Endimiani A, Depasquale JM, Forero S, Perez F, Hujer AM, Roberts-Pollack D, et al. Emergence of *bla*KPC-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(5):1102-10.

52. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of *bla*KPC producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: who is prone to become clinically infected. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(5):451-6.
53. Borer A, Eskira S, Nativ R, Saidel-Odes L, Riesenber K, Livshiz-Riven I, et al. A Multifaceted Intervention Strategy for Eradication of a Hospital-Wide Outbreak Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Southern Israel. *Infect Cont Hosp Ep*. 2011;32(12):1158-65.
54. Gottesman T, Agmon O, Shwartz O, Dan M. Household transmission of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):859-60.
55. Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(6):620-6.
56. Landman D, Babu E, Shah N, Kelly P, Olawole O, Backer M, et al. Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: progress and frustration. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(6):1427-31.
57. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(2):194-9.
58. Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB, Nguyen MH, Kwak EJ, Muto CA, et al. Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258. *Clin Infect Dis*. 2011;53(4):373-6.
59. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 5:S333-40.
60. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):682-707.

61. Toth A, Damjanova I, Puskas E, Janvari L, Farkas M, Dobak A, et al. Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone in Hungary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(7):765-9.
62. Neonakis IK, Samonis G, Messaritakis H, Baritaki S, Georgiladakis A, Maraki S, et al. Resistance status and evolution trends of *Klebsiella pneumoniae* isolates in a university hospital in Greece: ineffectiveness of carbapenems and increasing resistance to colistin. *Chemotherapy*. 2010;56(6):448-52.
63. Elemam A, Rahimian J, Mandell W. Infection with panresistant *Klebsiella pneumoniae*: a report of 2 cases and a brief review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):271-4.
64. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1069-77.
65. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis MG, Chryssouli Z, Kanellakopoulou K, et al. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2395-7.
66. Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(9):2850-8.
67. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(2):111-20.

2. CAPÍTULO II

SURTOS DE *Klebsiella pneumoniae* PRODUTORA DE CARBAPENEMASE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Título

SURTOS DE *Klebsiella pneumoniae* PRODUTORA DE KPC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autores

Campos, A.C.¹; Albiero, J.¹.; Ecker, A.B.¹.; Kuroda, C.M.¹; Polato, A.²; Tognim, M. C. B.³; Wingeter, M. A.⁴; Meirelles, L.E.F.⁵; Teixeira, J.J.V.³.

Instituição

¹Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil. ²Universidade Estadual de Maringá. Hospital Universitário Regional de Maringá – Departamento de Análises Clínicas e Farmácia. Maringá, Paraná, Brasil. ³Universidade Estadual de Maringá – Departamento de Ciências Básicas da Saúde. Maringá, Paraná, Brasil. ⁴Universidade Estadual de Maringá – Hospital Universitário de Maringá – Departamento de Medicina. ⁵Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina. Maringá, Paraná, Brasil.

Endereço para correspondência

Jorge Juarez Vieira Teixeira. Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo, 5790 - CEP 87020-900 - Maringá – Paraná, Brasil. Phone: 055xx44-3001-4878. E-mail: jjvteixeira@gmail.com

RESUMO

Desde a sua descoberta nos Estados Unidos da América, em 1996, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) tem se espalhado internacionalmente entre as bactérias Gram-negativas, especialmente *K. pneumoniae*. Nesta revisão sistemática buscou-se descrever a ocorrência de surtos provocados por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPCs, com ênfase nas medidas de intervenção tomadas para contê-los. O estudo foi realizado nas bases de dados PubMed, Web of Knowledge e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), com artigos publicados entre os anos de 2001 e 2012, conforme recomendações do método PRISMA. Dos 586 estudos identificados, 13 foram selecionados para constituírem a amostra final. A maioria dos estudos selecionados mostrou que é possível a contenção de surtos provocados por KPCs em um ambiente hospitalar, por meio de um conjunto de medidas. Também é fato a importância da implantação de um programa de contenção antes ou após a detecção do primeiro isolado para evitar que o surto se estabeleça.

Palavras-chave: KPC; Carbapenêmicos; Surtos de doenças; Controle de infecções; *Klebsiella pneumoniae*.

ABSTRACT

Since its discovery in the United States of America in 1996, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) has spread internationally among Gram-negative bacteria, especially *K. pneumoniae*. In this systematic review we seek to describe the occurrence of outbreaks caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPCs, emphasizing the intervention measures taken to contain them. The survey was conducted by searching the databases PubMed, Web of Knowledge and LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences), between the years 2001 and 2006, as recommended by the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) method. Of the 586 studies identified, 13 were selected to constitute the final sample. Most selected studies showed that it is possible to contain outbreaks caused by KPCs in a hospital setting by means of a set of measures. It is extremely important to implement a containment program before or after the detection of the first isolated to prevent the outbreak is established.

Keywords: KPC; carbapenems; Disease outbreaks; Infection control; *Klebsiella pneumoniae*.

INTRODUÇÃO

Desde a sua descoberta nos Estados Unidos da América (EUA), em 1996 (1), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), tem se espalhado entre as bactérias Gram-negativas, especialmente *K. pneumoniae*, com ocorrência de surtos em países da Europa, Ásia e América do Sul (2-5).

A enzima KPC possui a capacidade de hidrolisar além dos carbapenêmicos, vários outros agentes antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos, tornando as opções terapêuticas disponíveis para tratar essas infecções muito restritas, contribuindo para a elevada taxa de mortalidade. Estudos conduzidos na Itália e Grécia relataram taxas de mortalidade de 34% e 41,6% respectivamente (6-8). Atualmente os antimicrobianos mais eficazes no tratamento de infecções por estes micro-organismos são tigeciclina, polimixinas, aminoglicosídeos e fosfomicina. No entanto, o uso destes agentes tem sido limitado devido às suas propriedades farmacocinéticas e de toxicidade. Há também uma grande preocupação em relação ao crescimento substancial de relatos de micro-organismos produtores de KPC, resistentes à polimixina e à tigeciclina (6, 9, 10).

Tendo em vista a disseminação global das bactérias produtoras de KPCs e as limitações dos tratamentos atuais, a implementação de medidas de prevenção e controle tornam-se extremamente importantes (7). Para o nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática publicada sobre o tema. Investigamos a ocorrência de surtos de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC, com ênfase nas medidas de intervenção tomadas para conter sua disseminação.

MÉTODO

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática nos bancos de dados eletrônicos PubMed, Web of Knowledge e LILACS (Literatura de Informação em Ciências da Saúde da América latina e caribe), conforme recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (11). Foram incluídos artigos publicados no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2012.

O processo de pesquisa foi construído especificamente para cada banco de dados. No PubMed, a estratégia de busca consistiu na utilização dos descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH) para os termos “disease outbreaks AND beta-lactamase KPC-1” OR “beta-lactamase KPC-2” OR “beta-lactamase KPC-3” OR *Klebsiella pneumoniae*” OR “carbapenemase” OR “carbapenems” OR “*Klebsiella infections*”. Na base Web of Knowledge, a busca foi por tópicos, utilizando-se os termos “disease outbreaks” AND “KPC OR “*Klebsiella pneumoniae*” OR “*Klebsiella infections*” OR “carbapenemase” OR “carbapenems”. Na base LILACS, utilizou-se os descritores “surtos de doenças” AND “*Klebsiella pneumoniae*” OR “infecções por *Klebsiella*,” OR “beta-lactamases” OR “carbapenêmicos”.

Critério de seleção dos estudos

Critérios de inclusão: Surtos provocados por bactérias do gênero e espécie *K. pneumoniae* produtoras de KPC, ter pelo menos um caso de cada surto confirmado por método molecular, com ênfase nas medidas de controle utilizadas para conter o surto, artigo original, escrito em língua inglesa e resumo disponível. Surtos de qualquer duração foram incluídos na análise. Não foi estabelecida uma definição uniforme de paciente caso, assim como de infectados e colonizados nos critérios de seleção, adotou-

se as definições utilizadas por cada autor. Foram excluídas publicações envolvendo estudos comparativos, comentários, revisões, editoriais, cartas, relatos de caso, entrevistas, noticiários, diretrizes e publicações de erratas.

Avaliação da qualidade

Na primeira fase, quatro pesquisadores do Grupo 1 (CAC, AJ, KCM, TJJV) realizaram de forma independente a busca de referências de interesse nas bases de dados eletrônicas. Por meio da leitura dos títulos e resumos foram excluídos documentos que não se enquadravam nos critérios de inclusão. Na segunda fase, o grupo 1 de posse dos artigos no formato PDF, realizou uma segunda análise para garantir a inclusão e validação do mesmos, e por consenso determinou a amostra inicial da pesquisa. A terceira fase foi constituída por uma seleção e distribuição randomizada dos artigos a quatro juízes independentes (TMCB, BEAB, PA, WMA). Esta fase é de suma importância, pois permite garantir a validação dos artigos selecionados pelos pesquisadores iniciais quanto à permanência ou não como publicação na amostra. Para aumentar a sensibilidade da pesquisa foi também realizada uma busca adicional a partir da lista das referências dos artigos originais para identificar outras publicações de interesse não recuperadas na primeira pesquisa.

Extração de dados

Para a extração de dados, dois pesquisadores (CAC, TJJV) organizaram a estrutura básica do conteúdo das tabelas (CAC, TJJV). Tanto os artigos como os pesquisadores foram aleatorizados, para extração dos dados de cada publicação (TMCB, BEAB, PA, WMA, MLEF) e na sequência, um quantitativo de artigos foi distribuído para os pesquisadores supracitados. Os pesquisadores foram distribuídos em cinco blocos, sendo a validação do consenso do conteúdo realizada entre cada dupla.

Ao final da análise os pesquisadores se reuniram novamente e por consenso todas as discrepâncias foram resolvidas.

Os dados extraídos dos estudos são apresentados na forma de tabelas e figuras, e inclui tamanho da amostra, local e ano do isolamento, quantidade de pacientes com infecções hospitalares devido à *K. pneumoniae* produtora de KPC, taxa de colonizados ou portadores, tipo de enzima isolada, mortalidade estimada (tabela 1); sítios de isolamento das amostras de pacientes infectados e colonizados (figuras 2, 3 e 4) e principais medidas utilizadas pelas instituições de saúde para conter os surtos (tabela 2).

RESULTADOS

Foram detectadas 586 publicações nas bases de dados, das quais 13 foram selecionadas para a pesquisa (Figura 1). Todos os surtos identificados ocorreram em ambientes hospitalares ou centros médicos. Quatro estudos foram realizados nos Estados Unidos da América (12-15), dois na Grécia (16, 17), e um nas seguintes localidades: Itália (18), França (19), Espanha (20), Alemanha (21), Irlanda (22), Israel (23) e Porto Rico (24). Os surtos analisados ocorreram entre os anos de 2.006 a 2.011. O tempo de acompanhamento variou de 1 a 35 meses (média = $8,9 \pm 9,5$). Houve grande variabilidade no tamanho das amostras analisadas em cada estudo. O quantitativo de publicações envolveu mais de 3.500 pacientes e aproximadamente 766 amostras KPC positivas. O total das amostras de cada publicação variou de 16 a 2.371 (média = $518,2 \pm 1309,3$) sendo que dois estudos não relataram o total de amostras. Amostras onde houve detecção de *K. pneumoniae* produtora de KPC variaram de 7 a 510 (média = $55,2 \pm 136,6$). Em 10 estudos foi relatado e diferenciado a taxa de pacientes com infecção (média = $52\% \pm 20,8$), bem como os colonizados ou portadores (média = $48\% \pm 22,8$).

Quanto à tipagem enzimática, seis estudos identificaram KPC-2 e seis-KPC-3. Em relação ao isolamento de mais de uma KPC, um surto mostrou isolamento tanto de KPC-2 como KPC-3, em outro isolou-se KPC-8 e KPC-2 e em apenas um estudo o tipo da enzima não foi relatada.

Foram analisadas as taxas de mortalidade bruta e mortalidade atribuível à infecção por *K. pneumoniae* produtora de KPC. Alguns artigos descrevem a proporção de mortalidade na forma de frequência relativa, com mortalidade bruta variando de 22% a 69 % (média = $50,0 \pm 24,1$), e outros na forma de frequência absoluta, cujos dados variaram de 1 a 11. A taxa de mortalidade não foi relatada em um dos estudos. Mortalidade atribuível a infecções por *K. pneumoniae* produtora de KPCs foi relatada em quatro estudos, sendo que apenas um apresentou resultado em frequência relativa (27,8%). Os três estudos restantes apresentaram os dados com amplitude de três a seis mortes (tabela 1).

Os locais com maior frequência de amostras isoladas foram: o trato digestório inferior com 32% dos isolados, seguido de corrente sanguínea e trato urinário, ambos com 24 % cada; trato respiratório inferior (21 %) e feridas/sítio cirúrgico (10 %). Nesta análise foram contabilizadas tanto as amostras de pacientes com infecção clínica, assim como as de portadores desta bactéria (figura 2).

Estratificando-se os pacientes com infecção clínica, daqueles apenas colonizados obteve-se uma frequência diferente. Em se tratando dos pacientes que desenvolveram infecção o local com maior número de isolados foi a corrente sanguínea, seguido do trato respiratório inferior, trato urinário e feridas (figura 3). Em relação aos pacientes colonizados ou portadores, a fonte com maior número de isolados foi o trato

digestório inferior seguido do trato urinário, feridas e trato respiratório inferior (figura 4).

Dentre as medidas de intervenção relatadas por cada instituição de saúde para conter o surto (tabela 2), as que mais se destacaram foram: instituição de precauções de contato, relatada em 100 % das publicações. Em 12 estudos (92,3 %) foi implantado um programa de culturas de vigilância; 12 (92,3%) relataram isolamento do paciente infectado e/ou colonizado. Nove dos 13 estudos (69,2%) aplicaram maior rigor à limpeza do ambiente; nove (69,2%) realizaram reuniões educativas entre os funcionários e nove (69,2%) nomearam uma equipe para cuidar exclusivamente dos pacientes com culturas positivas. Um total de seis instituições nomeou uma equipe, para monitorar os funcionários quanto à adesão às medidas de controle e sete relataram a pesquisa de KPC em superfícies ambientais, sendo que três (43%), obtiveram resultado positivo.

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, reportamos a experiência de algumas instituições de saúde referente à contenção de surtos provocados por *K.pneumoniae* produtoras de KPC. O elevado número de amostras envolvidas reforça a contribuição dos achados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais para a prática clínica.

A ampla disseminação de *K. pneumoniae* produtores de KPC pode ser evidenciada no presente estudo, sendo que dos 13 surtos incluídos nessa análise, nove ocorreram em países distintos. Embora esteja presente em vários países e continentes, a epidemiologia de *K. pneumoniae* produtora de KPC varia conforme a localização geográfica. A maioria dos estudos analisados foi realizado nos EUA (12-15), país

considerado endêmico até os dias atuais (2,3).

Grécia (16, 17), Israel (23) e Itália (18) também são considerados países endêmicos e têm sido associados a grandes surtos de KPC nos últimos anos. Embora conste na análise surtos ocorridos na França (19), Espanha (20), Alemanha (21), Irlanda (22) e Porto Rico (24), os casos de KPC são pouco frequentes ou não são publicados (2, 3).

Para enfrentar esta ameaça à saúde pública, é imprescindível formular um programa de prevenção antes que as bactérias produtoras de KPC tornem-se endêmicas. Nas áreas em que essa problemática já aconteceu, tornam-se necessárias medidas de controle que incluam uma abordagem multisetorial coordenada pelas autoridades nacionais de saúde (25).

Houve heterogeneidade significativa na taxa de mortalidade entre os estudos, sendo que a taxa relativa de mortalidade bruta variou de 22,2 % a 69 %. Ressalta-se que a mortalidade atribuível à infecção por *K. pneumoniae* produtora de KPC foi relatada em apenas quatro estudos (14-16, 21).

Dados da literatura sugerem que o índice de mortalidade devido a infecções por bactérias produtoras de KPC, usualmente alcançam valores elevados. Em estudo de caso controle, realizado em hospital israelense, a taxa de mortalidade bruta encontrada nos pacientes casos foi notadamente elevada em relação aos controles (71,9 % contra 21,9%). A mortalidade atribuível à infecção por *K. pneumoniae* produtora de KPC também foi alta (50 %) (25).

Analisando-se a frequência das fontes de isolamento de pacientes com infecções clínicas, assim como as de colonizados, verificou-se maior porcentagem de amostras isoladas no trato digestório, seguido da corrente sanguínea, trato urinário e trato respiratório inferior (figura 2). Tal resultado já era esperado visto que, nesta análise

foram contabilizadas as amostras identificadas principalmente por culturas de vigilância (12, 15).

Aos pacientes que desenvolveram infecção clínica, a fonte de isolamento mais frequente foi a corrente sanguínea. Essas infecções apresentam maior índice de falha do tratamento e mortalidade. É digno de nota que, infecções nos demais sítios também são importantes, e como evidenciado nos artigos analisados, podem servir como fonte primária para posterior bacteremia (15, 16, 18, 24).

Uma medida de controle utilizada por todos os estudos foi a implantação de precauções de contato, onde inclui-se obrigatoriamente o uso de avental e luvas por visitantes e profissionais de saúde e higiene rigorosa das mãos ao entrar e ao sair dos quartos (26). Alguns trabalhos incluíram também o uso exclusivo para o paciente de equipamentos como estetoscópio, manguito de pressão arterial e termômetro (13, 15).

Vários estudos destacaram a higienização das mãos como precaução fundamental, (12, 18, 19, 22, 24). Rodela et al relataram a ocorrência de um surto em um hospital espanhol, onde a transmissão entre os pacientes ocorreu por meio das mãos dos profissionais (20). Similarmente, um estudo realizado em um hospital grego constatou que a baixa adesão à higienização das mãos entre os profissionais da saúde, foi o facilitador da circulação do micro-organismo causador do surto (17). Alguns estudos relataram a realização de treinamentos quanto à higiene das mãos entre os funcionários, sendo considerada uma medida extremamente importante (16-20, 22).

O isolamento dos pacientes infectados e colonizados também foi descrito como relevante por grande parte dos estudos (12-22, 24). Dois estudos incluídos em nessa revisão, além de instituírem precauções de contato para infectados/colonizados, também o fizeram para todos os pacientes que tiveram contato com os mesmos, independente do estado de colonização (15,19).

A expressiva porcentagem de pacientes colonizados evidencia a importância de um sistema de triagem por meio de culturas de vigilância, visto que *K. pneumoniae*, possui capacidade de colonizar, sobretudo o trato gastrointestinal, podendo servir como uma fonte de infecção clínica subsequente para o hospedeiro. Somado a isso, esses portadores agem como reservatórios, contribuindo para a disseminação destes micro-organismos no ambiente hospitalar (15).

Em estudo realizado em Nova York comparou-se as práticas de controle de infecção entre nove hospitais vizinhos e concluiu-se que os hospitais que utilizavam culturas de vigilância, obtiveram maior sucesso no controle de infecções causadas por micro-organismos produtores de KPC (27).

Um estudo israelense identificou 502 amostras de pacientes colonizados por *K. pneumoniae* produtora de KPC. Destes, 44 (8,8 %) desenvolveram infecções clínicas subsequentes (28). Outro estudo realizado na Grécia mostrou que 50 % dos pacientes estavam colonizados por *K. pneumoniae* produtora de KPC antes da infecção clínica, o que reforça o valor da vigilância ativa (8).

Além do trato gastrointestinal inferior, as bactérias produtoras de KPCs também podem colonizar a orofaringe, pele e trato urinário (29), porém, é recomendável a realização das culturas de vigilância, a partir de material coletado por meio de *swab* retal (15, 30). Todos os estudos incluídos nessa análise realizaram culturas de vigilância a partir de *swab* retal, e alguns também incluíram a análise de outros locais, como garganta, virilha, feridas, narinas e trato respiratório inferior (13, 15, 21).

Embora as infecções associadas a bactérias produtoras de KPC sejam predominantemente hospitalares, é importante destacar que, em algumas situações a colonização pode promover a disseminação destes isolados na comunidade. As

publicações incluídas nesta análise trataram apenas de casos ocorridos em ambiente hospitalar, ao contrário, estudo realizado em hospital de Israel, apontou que 57% dos isolados produtores de KPC identificados na cultura de admissão, foram adquiridos na comunidade, principalmente nas casas de repouso (31). Similarmente em outro relato, também em Israel, um paciente debilitado, adquiriu bactéria produtora de KPC de sua esposa no ambiente residencial (32).

Um estudo relatou a inclusão de culturas de vigilância dos funcionários das áreas afetadas (20), sendo necessária a valorização deste tipo de análise, pois estes profissionais exercem importante papel na cadeia de transmissão destes micro-organismos (17, 20, 21, 31). Apesar destas evidências, os autores acreditam que até o momento não existe diretrizes disponíveis para cultura de vigilância em profissionais da saúde, nem rotina estabelecida para descolonização nestes casos.

Alguns dos estudos analisados realizaram cultura de superfícies ambientais e de equipamentos para investigar o seu papel na cadeia de transmissão. A presença de *K. pneumoniae* produtora de KPC foi detectada em trilhos da cama, colchões, bombas e suportes para medicação intravenosa, monitores de televisão, tubo endotraqueal (13, 14, 16). Em estudo conduzido por Munoz–Price et al, 67% das amostras ambientais analisadas foram positivas para KPC (14). Paralelamente, Carbonne et al, ao descreverem um surto em uma instituição de saúde francesa apontaram um duodenoscópio contaminado, como a principal fonte de transmissão deste micro-organismo (19). Esses resultados reforçam o fato de que a exposição ambiental e a dispositivos invasivos indevidamente esterilizados desempenham um importante papel na disseminação destas bactérias.

Algumas medidas referentes à limpeza do ambiente foram destacadas, como a nomeação de uma equipe exclusiva para este fim, sendo que os mesmos foram

instruídos a limpar todas as superfícies nas proximidades do paciente (13, 14). Três estudos acrescentaram à higiene diária dos pacientes, banhos com solução do antisséptico clorexidina. Segundo os autores, a inclusão das referidas medidas ajudaram a controlar com sucesso os respectivos surtos. (13, 14, 20).

Outra medida descrita como importante foi a realização de reuniões entre os funcionários, com o objetivo de fornecer informações sobre o andamento do surto e conscientiza-los da importância de se respeitar estritamente as medidas de controle instituídas (17, 18, 20).

Alguns estudos nomearam uma equipe, para monitorar os funcionários quanto à adesão às medidas de controle, sendo considerada uma intervenção de grande valia. Em estudo realizado por Gregory et al , os profissionais de saúde envolvidos na assistência direta ao paciente, foram monitorados por observadores quanto a adesão às práticas de controle de infecção. Em 225 contatos com os pacientes a equipe higienizou as mãos corretamente em apenas 108 (48 %), e aderiu às precauções de contato durante apenas 139 (62 %) dos contatos. Embora não tenha sido possível estabelecer relação entre este fato e a colonização ou infecção por bactérias produtoras de KPC, foi possível demonstrar a necessidade de melhoria na conscientização e treinamento (24).

Em março de 2007, o Ministério da Saúde de Israel, país onde estas bactérias são endêmicas, nomeou uma comissão de especialistas em doenças infecciosas para conter um surto nacional. Esta equipe visitava periodicamente todos os hospitais para orientar, assim como monitorar o grau de cumprimento em todos os aspectos das orientações. Esses dados foram reportados diretamente ao Ministério da Saúde por meio de relatórios. Esta medida foi considerada como fundamental para o sucesso da intervenção (25).

CONCLUSÕES

Neste estudo, reportamos os achados e experiências de algumas instituições de saúde para a contenção de surtos provocados por *K. pneumoniae* produtora de KPC. As experiências aqui apresentadas mostraram que é possível limitar a transmissão cruzada destas e de outras bactérias produtoras de KPC em um ambiente hospitalar. No entanto, é imprescindível detectar o isolado precocemente, com a ajuda de culturas de vigilância e de um programa de contenção que entre em vigor imediatamente, e, assim, evitar que um surto aconteça.

REFERÊNCIAS

1. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, 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.
2. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. **2013**;13(9):785-96.
3. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. **2011**;17(10):1791-8.
4. Pereira PS, de Araujo CF, Seki LM, Zahner V, Carvalho-Assef AP, Asensi MD. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). *J Antimicrob Chemother*. **2013**;68(2):312-6.
5. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. **2012**;73(4):354-60.
6. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. **2012**;11:32.
7. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, 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.
8. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, 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.
9. Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB, Nguyen MH, Kwak EJ, Muto CA, et al. Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258. *Clin Infect Dis*. **2011**;53(4):373-6.
10. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. **2012**;25(4):682-707.
11. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, et al. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med*. **2013**;10(4):e1001419.
12. Endimiani A, Depasquale JM, Forero S, Perez F, Hujer AM, Roberts-Pollack D, et al. Emergence of blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother*. **2009**;64(5):1102-10.
13. Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, Won S, Calvert K, Lin M, et al. Successful Control of an Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* at a Long-Term Acute Care Hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. **2010**;31(4):341-7.

14. Munoz-Price LS, De La Cuesta C, Adams S, Wyckoff M, Cleary T, McCurdy SP, et al. Successful eradication of a monoclonal strain of *Klebsiella pneumoniae* during a *K. pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* outbreak in a surgical intensive care unit in Miami, Florida. *Infect Control Hosp Epidemiol*. **2010**;31(10):1074-7.
15. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F, Henderson DK, Palmore TN, et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med*. **2012**;4(148):148ra16.
16. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis*. **2010**;50(3):364-73.
17. Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, Bolikas M, Raftopoulos V, Papahatzaki H, et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). *J Infection*. **2009**;58(3):213-9.
18. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Politi L, Koumaki V, Spanakis N, et al. Containment of an outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *J Clin Microbiol*. **2011**;49(11):3986-9.
19. Carbonne A, Thiolet JM, Fournier S, Fortineau N, Kassis-Chikhani N, Boytchev I, et al. Control of a multi-hospital outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* type 2 in France, September to October 2009. *Euro Surveill*. **2010**;15(48).
20. Robustillo Rodela A, Diaz-Agero Perez C, Sanchez Sagrado T, Ruiz-Garbajosa P, Pita Lopez MJ, Monge V. Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. *Euro Surveill*. **2012**;17(7).
21. Wendt C, Schutt S, Dalpke AH, Konrad M, Mieth M, Trierweiler-Hauke B, et al. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol*. **2010**;29(5):563-70.
22. Morris D, Boyle F, Morris C, Condon I, Delannoy-Vieillard AS, Power L, et al. Inter-hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 carbapenemase in Ireland. *J Antimicrob Chemother*. **2012**;67(10):2367-72.
23. Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. **2010**;31(6):620-6.
24. Gregory CJ, Llata E, Stine N, Gould C, Santiago LM, Vazquez GJ, et al. Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a Novel Carbapenemase Variant. *Infect Cont Hosp Ep*. **2010**;31(5):476-84.
25. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis*. **2011**;52(7):848-55.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Healthcare-associated infections. **2012** CRE toolkit-guidance for control of carbapenem-

resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) <http://goo.gl/QbebLw> Acessado em 29/09/2014.

27. Landman D, Babu E, Shah N, Kelly P, Olawole O, Backer M, et al. Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: progress and frustration. *J Antimicrob Chemother.* **2012**;67(6):1427-31.
28. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of *bla*KPC producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: who is prone to become clinically infected *Clin Microbiol Infect.* **2013**;19(5):451-6.
29. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, et al. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* **2009**;53(2):818-20.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. *MMWR Morb Morial Wkly Rep.* **2009**. p. 256-60.
31. Borer A, Eskira S, Nativ R, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Livshiz-Riven I, et al. A Multifaceted Intervention Strategy for Eradication of a Hospital-Wide Outbreak Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Southern Israel. *Infect Cont Hosp Ep.* **2011**;32(12):1158-65.
32. Gottesman T, Agmon O, Shwartz O, Dan M. Household transmission of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* **2008**;14(5):859-60.

3. CAPÍTULO III

3.1 CONCLUSÕES

O presente estudo, por meio da análise do estado da arte, referente à ocorrência de surtos por *K. pneumoniae* produtora de KPC, assim como as medidas de intervenção tomadas para conter sua disseminação mostrou que:

1) Micro-organismos produtores de KPC se espalharam por todo o mundo, entretanto, sua epidemiologia local é diversificada. Países como EUA, Israel, Grécia e Colômbia têm sido associados com grandes surtos de KPC e alta mortalidade nos últimos anos. No entanto, é digno de nota que EUA e Israel conseguiram redução significativa na incidência, após instituírem Diretrizes Nacionais para controle das infecções, embora a endemicidade ainda seja mantida.

2) Dentre as medidas de intervenção relatadas por cada instituição de saúde para conter o surto, as que mais se destacaram foram: instituição de precauções de contato; implantação de um programa de cultura de vigilância; isolamento do paciente infectado e/ou colonizado; limpeza adicional do ambiente; reuniões educativas entre os funcionários; nomeação de equipe para cuidar exclusivamente dos pacientes com culturas KPC positivas.

3) A expressiva porcentagem de pacientes colonizados, evidencia, sobretudo, a importância de um sistema de triagem por meio de culturas de vigilância, possibilitando a detecção precoce do micro-organismo e consequente implementação adequada das medidas de controle da infecção.

4) As experiências aqui apresentadas mostraram que é possível limitar a transmissão cruzada de *K. pneumoniae* produtora de KPC em um ambiente hospitalar, por meio de medidas de controle simples e acessíveis. Para tanto é imprescindível à existência de um programa de contenção que entre em vigor imediatamente, para assim evitar que mais casos ocorram.

3.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

A crescente detecção de micro-organismos produtores de KPC, somado ao surgimento limitado de novos agentes antimicrobianos, evidenciam a importância da existência de um programa de contenção. Nas áreas em que o micro-organismo já se tornou endêmico, as medidas de controle deverão incluir uma abordagem multissetorial coordenada pelas autoridades nacionais em saúde.

Para enfrentar esta ameaça à saúde pública, estudos com ampla sensibilidade serão necessários, visto que, uma coleta de dados epidemiológicos mais abrangente, é imprescindível para se obter uma imagem mais clara e com maior acurácia da situação em nível global. Nesse sentido poderá haver maior apoio para que as autoridades nacionais em saúde pública se mobilizem tanto no que diz respeito à publicação de diretrizes rígidas, como no investimento da capacitação dos profissionais de saúde. Esses desdobramentos poderão viabilizar o controle da disseminação global de micro-organismos produtores de carbapenemases com maior rapidez e eficácia.

ANEXO I. FIGURAS E TABELAS

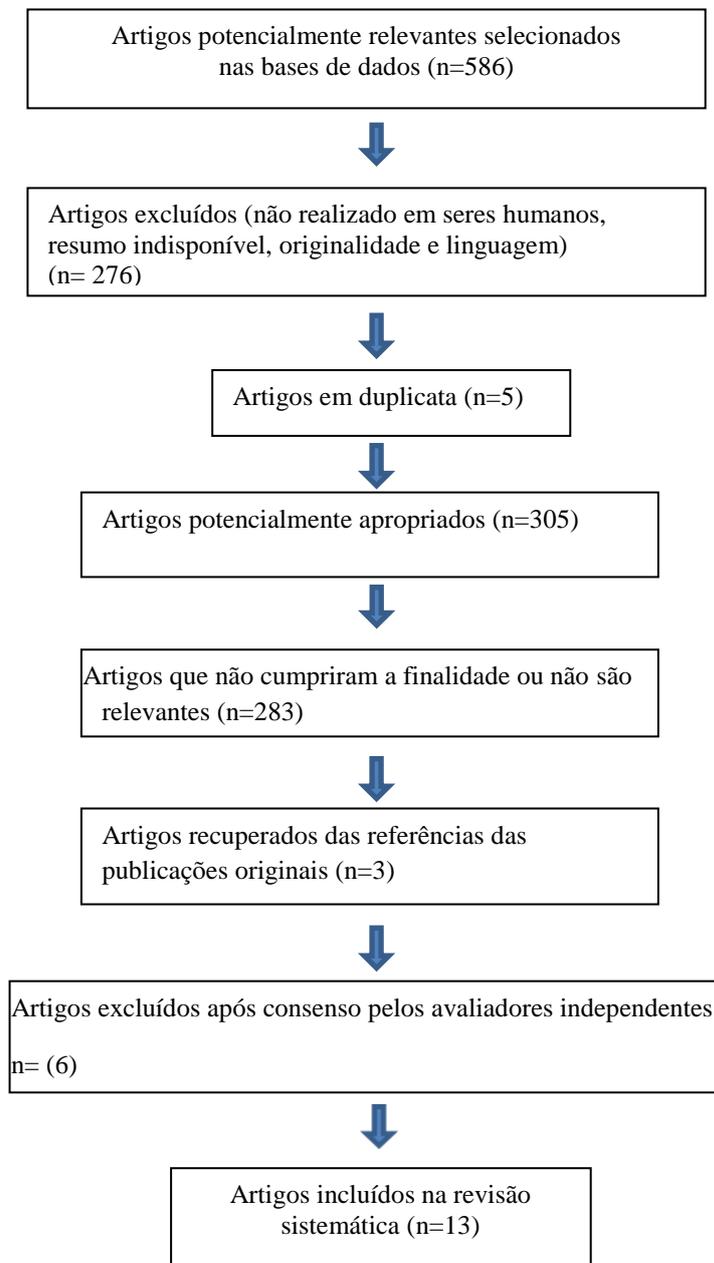


Figura 1: Fluxograma de artigos selecionados para a revisão sistemática.

Tabela 1. Características dos estudos envolvendo surtos de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC, incluídos na revisão sistemática 2001-2012.

Referência	Local/ Período do estudo	Amostras analisadas	Amostras KPC positivas	Infecção Clínica	Colonização/ Portadores ¹	Tipo da enzima	Taxa de mortalidade
Souli et al 2010 (16)	Hospital Universitário - Grécia; 01/2007 a 12/2008	50	50	18/50 (36%)	32/50 (64%)	KPC-2	61,1% ^a 27,8% ^b
Agodi et al 2011(18)	Hospital - Itália; 03/ 2009 a 05 2009	24	24	16/24 (66,6%)	6/24 (25%)	KPC - 3	37,5 % ^a
Carbonne et al 2009 (19)	Hospitais Universitários - França 09/2009 a 10/ 2009	295	13	4/13 (30,7%)	9/13 (69,2%)	KPC- 2	4/13 ^a
Rodela et al 2012 (20)	Hospital Universitário – Espanha ; 09/ 2009 a 02/ 2010	77	07	NR	NR	KPC - 3	1/7 ^a
Endimiani et al 2009 (12)	LTACH e 3 UTIs USA; 03/2008 a 04/ 2008	241	10	4/7 (57,1%)	5 /7 (71,4%)	9 KPC 3 1 KPC 2	69% ^a
Wendt et al 2010 (21)	Hospital Universitário - Alemanha 01/2008 a 06/2008	90	8	3/8 (37,5%)	5\8 (62,5%)	KPC - 2	4/8 ^a 3/8 ^b
Morris et al 2012 (22)	Hospitais /Irlanda; 01/2011 a 03/2011	NR	13	5/11 45,4%	6/11 54,4%	KPC -2	3/11 ^a
Gregory et al 2010 (24)	Hospital - Porto Rico; 02/2008 a 09/2008	140	7	19/26 (73%)	7 / 26 (27%)	5kpc - 8 2kpc– 2	38% ^a
Maltezou et al 2009 (17)	Hospital / Grécia; 05/2007 a 05/2008	61	61	21/22 (95,4%)	1/22 (4,6%)	KPC -2	22,2% ^a
Ben-David et al 2010 (23)	Sheba Medical Center Israel; 01/ 2006 a 12/2008	2371	510	253/510 (49,6%)	257\510 (50,4%)	KPC - 3	55% ^a
Munoz-Price et al 2010 (13)	LTACH - USA; 01/2008 a 12/2008	232	33	11/33 (33,3%)	22/33 (66,6%)	KPC - 3	NR
Munoz-Price et al 2010 (14)	Hospital - USA; 01/2009 a 01/2010	41	12	NR	NR	KPC - 3	67% ^a 4/ 6 ^b
Snitkin et al 2012 (15)	Clinical Center United States;08/2011 a 01/2012	NR	18	NR	NR	NR	11/ 18 ^a 6/ 18 ^b

Abreviações: NR, Não reportado; KPC, *Klebsiella Pneumoniae* carbapenemase; UTI, Unidade de Terapia intensiva; LTACH long-term acute care hospital; USA, Estados Unidos da América; FR, frequência relativa; FA: frequência absoluta.

1. Alguns pacientes apresentaram infecção precedida de colonização

a. Mortalidade bruta

b. Mortalidade atribuível * Amostras ambientais não foram contabilizadas

Tabela 2. Medidas de intervenção utilizadas pelos estabelecimentos de saúde para conter surtos de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC, 2001-2012.

Referências	Precauções de contato	Isolamento do paciente	Culturas de Vigilância	Exclusividade para o cuidado do paciente	Limpeza ambiental adicional	Treinamentos e reuniões informativas entre os funcionários	Monitoramento dos funcionários	Culturas de superfícies ambientais	Eficácia das medidas
Souli et al 2010 (16)	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR
Agodi et al 2011 (18)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	Sim
Carbonne et al 2009 (19)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Rodela et al 2012 (20)	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	Sim	NR	Sim	Sim
Endimiani et al 2009 (12)	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim,
Wendt et al 2010 (21)	Sim	Sim	Sim	NR	NR	Sim	NR	NR	Surto rescindido
Morris et al 2012 (22)	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	Sim	Sim	NR	Surto rescindido
Gregory et al 2010 (24)	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	NR	Sim	NR	Sim
Maltezou et al 2009 (17)	Sim	Sim	NR	NR	Sim	Sim	NR	Sim	Sim
Ben-David et al 2010 (23)	Sim	NR	Sim	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim
Munoz-Price et al 2010 (13)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Munoz-Price et al., 2010 (14)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Snitkin et al 2012 (15)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	NT	Sim

*Não relatado

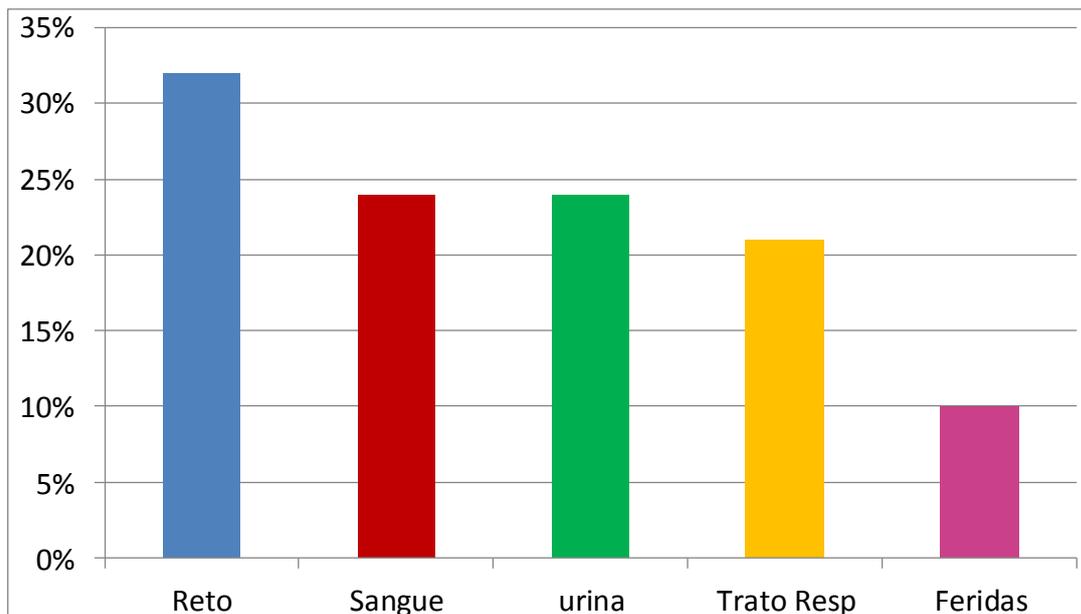


Figura 2. Principais fontes de isolamento de amostras clínicas provenientes de pacientes infectados e/ou colonizados por *K. pneumoniae* produtora de KPC, em publicações envolvendo surtos, 2001-2012.

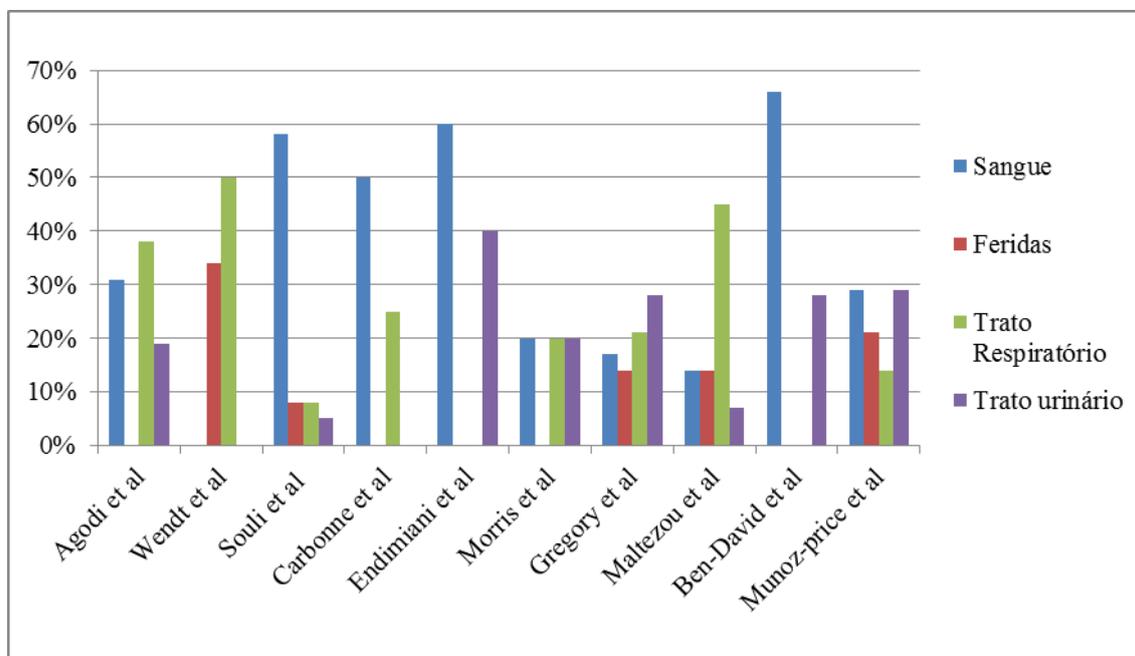


Figura 3. Principais fontes de isolamento de amostras clínicas provenientes de pacientes com infecções clínicas, em publicações envolvendo surtos de *K. pneumoniae* produtora de KPC, 2001-2012.

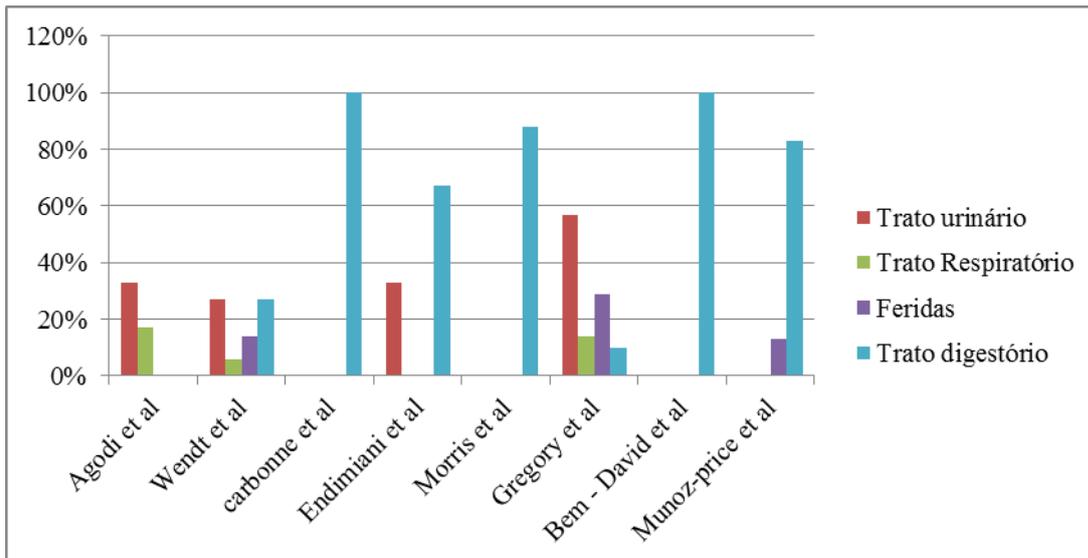


Figura 4. Principais fontes de isolamento de amostras clínicas provenientes de pacientes colonizados/portadores, em publicações envolvendo surtos de *K.pneumoniae* produtora de KPC, 2001-2012.