



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

Lyvia Eloiza de Freitas Meirelles (PIBIC-CNPq-FA-UEM), Prof. Dr. Jorge Juarez Vieira Teixeira (Orientador), e-mail: lyvia.fmeirelles@hotmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde / Maringá, PR.

Área ciências da saúde e Subárea saúde coletiva

Palavras-chave: KPC, Surtos de doenças, *Klebsiella pneumoniae*

Resumo:

As bactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC), tem se propagado internacionalmente com uma rapidez preocupante, causando infecções graves principalmente em pacientes hospitalizados. Realizou-se uma revisão sistemática nas bases de dados PubMed, Web of Knowledge e LILACS, conforme método PRISMA. Dos 586 estudos identificados, 13 foram selecionados para a amostra final. Os dados epidemiológicos indicam determinados focos e rotas de transmissão da *K. pneumoniae* produtora de KPC, enfatizando a falta de sistemas colaborativos internacionais que poderiam agir com maior rapidez e eficácia no combate a estes micro-organismos. A maioria dos estudos selecionados mostrou que é possível a contenção de surtos provocados por *K. pneumoniae* produtora de KPC em um ambiente hospitalar, por meio de um conjunto de medidas.

Introdução

Desde a sua descoberta nos Estados Unidos da América (EUA), em 1996 (1), a KPC tem se espalhado entre bactérias Gram-negativas, especialmente *K. pneumoniae*, com ocorrência de surtos em países da Europa, Ásia e América do Sul (2-3). A enzima KPC possui a capacidade de hidrolisar além dos carbapenêmicos, vários outros agentes antimicrobianos, 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 taxa de mortalidade de 41,6% e 34% respectivamente (4-5). Atualmente os antimicrobianos normalmente mais eficazes são tigeciclina, polimixinas, aminoglicosídeos e fosfomicina. O uso destes agentes tem sido limitado devido às suas propriedades



farmacocinéticas e de toxicidade. Tendo em vista a disseminação das bactérias produtoras de KPCs e as limitações dos tratamentos atuais, a implementação de medidas de prevenção e controle tornaram-se extremamente importantes para uma melhor compreensão da epidemiologia da *K.pneumoniae* produtora de KPC.

Materiais e métodos

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática nos bancos de dados eletrônicos PubMed, Web of Knowledge e LILACS, conforme recomendações PRISMA. Foram incluídos artigos publicados no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2012

Critério de seleção dos estudos

Critérios de inclusão: Surto provocado por bactérias do gênero e espécie *Klebsiella 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.

Critérios de exclusão

Foram eliminadas publicações envolvendo estudos comparativos, comentários, revisões, editoriais, cartas, relatos de caso, entrevistas, noticiários, diretrizes e publicações de erratas.

Na primeira fase quatro pesquisadores (Grupo1) realizaram de forma independente a mesma tarefa nas bases de dados eletrônicas (Mesh terms) por meio da leitura dos títulos e resumos documentos que não se enquadravam foram excluídos. A segunda fase constitui na análise do conteúdo de cada artigo completo por cada pesquisador e uma pesquisa a partir da lista das referências dos artigos inicialmente recuperados. A terceira fase consistiu da validação dos artigos por “juizes independentes” (Grupo 2), constituindo a amostra final.

Extração de dados

A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores, e a validação dos dados extraídos foi realizada pelos demais membros. As divergências foram resolvidas por consenso entre todos os membros da equipe e os dados extraídos foram organizados em forma de tabelas e gráficos.

Resultados e Discussão

Das 586 publicações identificadas nas bases de dados foram selecionadas 13 para a pesquisa. Todos os surtos ocorreram em ambiente hospitalar ou centro médico. Os estudos foram realizados principalmente nos Estados Unidos da América e Grécia. Os surtos ocorreram entre os anos de 2006 a



2011. O tempo de acompanhamento variou de 1 a 35 meses (média= $8,9 \pm 9,5$). O total das amostras descritas nos estudos variou de 16 a 2.371 (média= $518,2 \pm 1309,3$). Amostras com *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, dois estudos mostraram KPC-2 e KPC-3, KPC-8 e KPC-2. Apenas quatro artigos relataram a taxa de mortalidade atribuível. Alguns artigos descreveram a proporção de mortalidade na forma de frequência relativa, com mortalidade bruta variando de 22% a 69% (média= $50,0 \pm 24,1$). Mortalidade atribuível a infecções por *K. pneumoniae* produtora de KPC foi relatada em quatro estudos.

Os sítios com maior frequência de amostras isoladas foram: trato digestório inferior (32%), corrente sanguínea e urina, ambos com 24%. Dos pacientes que desenvolveram infecção o sítio com maior número de isolados foi a corrente sanguínea, seguido do trato respiratório inferior. Nesta revisão sistemática foram envolvidos mais de 3.500 pacientes e aproximadamente 766 amostras KPC positivas. Ampla disseminação de KPC foi evidenciada no presente estudo. Dos 13 surtos incluídos na revisão sistemática, nove ocorreram em países distintos. Grande parcela dos estudos analisados (30%) foi realizada nos EUA, país considerado endêmico até os dias atuais. Grécia, Israel e Itália também são considerados países endêmicos e têm sido associados com grandes surtos de KPC nos últimos anos.

Houve heterogeneidade significativa na mortalidade entre os estudos, sendo que a taxa relativa de mortalidade bruta variou de 22,2% a 69% e a mortalidade atribuível à infecção por *K. pneumoniae* foi relatada em apenas quatro estudos.

A maior porcentagem dos sítios de amostras isoladas de pacientes com infecção clínica e de colonizados ocorreu no trato digestório, seguido da corrente sanguínea. Tal resultado já era esperado visto que, nesta análise foram contabilizadas as amostras identificadas principalmente por culturas de vigilância. O sítio de isolamento da infecção clínica com maior número de isolados foi a corrente sanguínea. As infecções por *K. pneumoniae* apresentam maior índice de falha do tratamento e mortalidade.

Conclusões

Os surtos de *K. pneumoniae* produtora de KPC, mostraram que os organismos se espalharam por todo o mundo, entretanto, sua epidemiologia local é diversificada. Países como EUA, Israel, Grécia e Colômbia foram 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. As experiências aqui apresentadas mostraram que é possível limitar a transmissão cruzada de micro-organismos produtores de KPC em um ambiente hospitalar, por meio de medidas de controle simples e acessíveis.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, ao meu orientador, que sempre me incentivou, apoiou e a mestranda Anaelis. Também agradeço ao Programa PIBIC-CNPq-FA-UEM.

Referências

1. YIGIT, H., QUEENAN, A. M., ANDERSON, G. J., DOMENECH-SANCHEZ, A., BIDDLE, J. W., STEWARD, C. D., et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 45, n. 4, p. 61-1151, 2001.
2. MUNOZ-PRICE, L. S., POIREL, L., BONOMO, R. A., SCHWAABER, M. J., DAIKOS, G. L., CORMICAN, M., et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **Lancet Infect Dis**. v. 13, n. 9, p. 96-785, 2013.
3. NORDMANN, P., NAAS, T., POIREL, L. Global Spread of Carbapenemase producing Enterobacteriaceae. **Emerging Infectious Diseases**. v. 17, n. 10, p. 8-1791, 2011.
4. PEREIRA, P. S., DE ARAUJO, C. F., SEKI, L. M., ZAHNER, V., CARVALHO-ASSEF, A. P., ASENSI, M. D. 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**. v. 68, n. 2, p. 6-312, 2013.
5. GALES, A. C., CASTANHEIRA M., JONES, R. N., SADER, H. S. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). **Diagn Microbiol Infect Dis**. v. 73, n. 4, p. 60-354, 2012.