INFECÇÃO E COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIA PRODUTORA DE CARBAPENEMASE EM PACIENTES DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA

INFECÇÃO E COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIA PRODUTORA DE CARBAPENEMASE EM PACIENTES DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA

Jéssica P. Resende¹, Maria Cristina Paganini², Izelandia Veroneze², Célia Inês Burgardt², Mônica M. Gomes da Silva^{1,2}

RESUMO

Introdução: Com o surgimento das bactérias produtoras de carbapenemase (BPC), o tratamento das infecções adquiridas no ambiente hospitalar se tornou ainda mais desafiador, com consequente escassez de opções terapêuticas. **Objetivo:** caracterizar clínica e epidemiologicamente pacientes em que foram isoladas bactérias BPC. **Métodos:** Pacientes que apresentaram cultura positiva para BPC em culturas de vigilância ou amostra clínica, no período de janeiro a julho/2014. Diversas variáveis foram analisadas a fim de se detectar as mais frequentemente encontradas. **Resultados:** Um total de 63 pacientes foram avaliados, com faixa etária média de 52 anos. Quarenta e quatro pacientes internaram por síndrome não infecciosa, sendo doenças cardiovasculares e diabetes mellitus as mais frequentes. Trinta e sete (58,7%) pacientes haviam passado por outro serviço de saúde. A detecção da BPC ocorreu em pacientes procedentes das unidades de cuidados intensivos de adultos (66,7%), clínica médica (11%), cirurgia geral (6,3%), unidade de terapia intensiva cardiológica (3,2%) e transplante de medula óssea (3,2%). Das amostras isoladas, 12 (19%) pacientes apresentavam detecção de BPC em amostras clínicas. Quanto ao tempo de internamento, somente 12 (19%) apresentaram detecção após 30 dias de internamento. Quatro (6,3%) pacientes foram a óbito. **Conclusões:** Em um hospital terciário, a grande maioria dos isolamentos por BPC ocorreu em unidades de cuidados intensivos e antes de 30 dias de internação. Muitos pacientes já eram procedentes de serviços de saúde e tinham doenças crônicas prévias. Nenhum óbito foi relacionado à infecção de BPC.

Palavras Chave: Infecção. Colonização. BPC. Epidemiologia

ABSTRACT

Background: With the emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), the treatment of infections acquired in the hospital environment has become even more challenging, with consequent shortage of treatment options. **Objective:** characterize clinically and epidemiologically patients in which CPE was isolated. **Methods:** Patients who had positive culture for CPE in surveillance cultures or clinical sample between January and July / 2014 were studied. Several variables were analyzed in order to detect the most frequent characteristics. **Results:** A total of 63 patients were evaluated, with mean age of 52 years. Forty-four patients were admitted to Hospital because of non-infectious diseases. The most frequently found comorbidities were cardiovascular complications. Thirty-seven (58, 7%) patients proceed from other health care facilities. The most common units where CPE was detected were: adult intensive care units (66,7%), internal medicine (11%), general surgery (6,3%), cardiac intensive care unit (3,2%) and bone marrow transplantation (3,2%). From all patients, 12 (19%) had CPE isolated from clinical samples. Considering the hospital length, only 12 (19%) patients had the detection after 30 days of admission. Four (6,3%) patients died, all not related to CPE infection. **Conclusions:** In a tertiary hospital, the vast majority of isolations occurred in intensive care units and within 30 days of admission. Many patients already came from other health facilities and had previous chronic diseases. In the few deaths that occurred, none was linked to the CPE infection.

Keywords: Infection. Colonization. CPE. Epidemiology.

1. Universidade Federal do Paraná

2. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Contato do Autor / Mail to:

Jéssica Patitucci Resende- je.patitucci@hotmail.com

Rua Guaratuba, 96 apto 71 – Ahú, Curitiba/PR – CEP 80.540-260

INTRODUÇÃO

Até a última década, os carbapenêmicos eram a classe terapêutica, dentro dos medicamentos anti-infecciosos, considerada altamente eficaz no tratamento de infecções causadas por microorganismos gram negativos no ambiente hospitalar. Com o amplo uso desses medicamentos, emergiram bactérias resistentes aos carbapenêmicos – chamadas de bactérias produtoras de carbapenemase, sendo a bactéria *Klebsiella pneumoniae* seu principal representante^{1,2}. As bactérias produtoras de carbapenemase (BPC) tornaram-se alvo de preocupação nos serviços de saúde em várias partes do mundo^{3,4,5,6}, pois sua ocorrência esteve relacionada com pior desfecho clínico e risco de surtos em unidades críticas¹, com mortalidade variando de 44 a 30,1% em pacientes infectados, sendo que, no caso de bacteriemias, a taxa é de 50% em até 14 dias^{3,7}.

A emergência de resistência deve-se a dois fatores principais: à presença do gene que codifica a transcrição de enzima responsável pela lise do carbapenêmico e à baixa absorção da droga, devido a deficiência de porinas e fraca afinidade pelo antimicrobiano¹. Tais mecanismos representam um obstáculo para se estabelecer uma terapêutica otimizada⁷.

O objetivo desse estudo é caracterizar clínica e epidemiologicamente os pacientes do Hospital de Clínicas da UFPR em que foram isoladas BPC.

METODOLOGIA

O estudo foi conduzido no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC), um hospital escola terciário com 460 leitos (250 em uso no momento da coleta de dados) e aproximadamente 1300 internamentos mensais. Os dados foram coletados do banco de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HC.

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal. A análise abrangeu os pacientes que estiveram internados de janeiro a julho de 2014 que apresentavam resultados de culturas de amostras clínicas ou de vigilância positivas para BPC no período estudado. Foram analisadas as seguintes variáveis: gênero, idade, comorbidades, procedência, unidade de coleta da cultura, ocorrência de infecção versus colonização, uso prévio de meropenem na internação atual, sítio de infecção, tempo de internamento e desfecho do internamento atual (óbitos ou alta hospitalar). Os pacientes foram classificados de acordo com o diagnóstico que apresentavam no momento da internação, dividindo-os em casos de síndrome infecciosa ou não. As comorbidades analisadas foram classificadas em três

grupos: cardiovasculares (incluindo diabetes mellitus), imunossupressão e outras.

A detecção da presença da carbapenemase foi feita por métodos genotípicos (biomoleculares) e fenotípicos (teste de Hodge). Os pacientes classificados como apresentando infecção por BPC tiveram pelo menos 1 amostra clínica positiva. Esses pacientes foram mantidos em precauções de contato, de acordo com as normas da Instituição.

As razões para coleta das amostras que detectaram BPC nos pacientes com infecção foram determinadas pelo médico assistente. Nos pacientes colonizados, os critérios utilizados pelo SCIH para coleta de cultura de vigilância por swab retal foram admissão no HC por transferência de outra instituição de saúde ou histórico de internação nos últimos seis meses. Pacientes procedentes de domicílio que apresentem feridas abertas, lesões de pele crônicas ou hemodiálise também foram investigados na admissão. Ainda, pacientes transferidos entre unidades de internação, dentro do Hospital, procedentes de unidades críticas (unidades de terapia intensiva e semi-intensiva) também eram submetidos a coletas. Em unidades consideradas críticas, como unidades de terapia intensiva, transplante de medula óssea e quimioterapia, a coleta era realizada semanalmente. Caso fosse detectado um paciente com BPC na unidade, coletas quinzenais em unidades clínicas e semanais em cirúrgicas eram realizadas até a alta dos pacientes da mesma enfermaria.

RESULTADOS

Sessenta e três pacientes foram incluídos nesse estudo. Desses, 32 (50,8%) são do gênero masculino e a faixa etária média foi de 52 anos, sendo que 24 (38,1%) apresentavam 60 anos ou mais no momento da detecção da bactéria. Dezenove (30,1%) pacientes internaram por síndrome infecciosa e 44 (69,9%) por não infecciosa. Trinta e sete (58,7%) pacientes tinham história de admissão recente em outro serviço de saúde em Curitiba, incluindo hospitais e unidades de pronto-atendimento. Das amostras avaliadas, 12 (19%) pacientes apresentaram detecção de BPC em amostras clínicas, sendo o restante (51 amostras, 81%) pacientes classificados como colonização (TABELA 1).

Quanto às comorbidades avaliadas, doença cardiovascular foi encontrada em 29 (46%) pacientes, sendo esta a comorbidade mais prevalente. Vinte e dois (34,9%) pacientes apresentavam imunossupressão conhecida, 22 (34,9%) pacientes, outras comorbidades e 8 (12,7%) não tinham comorbidades documentadas. Dentre os imunossuprimidos, pacientes transplantados e/ou com neoplasia representaram 27% da amostra total (FIGURA 1).

Com relação a procedência do paciente no momento da detecção da BPC, a maioria dos casos ocorreram nas unidades de cuidados intensivos de adultos (n=42, 66,7%) seguidos por 7 (11%) na clínica médica, 4 (6,3%) na cirurgia geral, 2 (3,2%) na unidade de terapia intensiva cardiológica e 2 (3,2%) no transplante de medula óssea (TABELA 2).

Vinte e dois (35%) pacientes haviam utilizado meropenem na internação antes da detecção da BPC. Quanto ao sítio de coleta da amostra clínica que detectou BPC, corrente sanguínea relacionado a cateter, pneumonia associada a ventilação mecânica e infecção de trato urinário foram encontrados na mesma proporção (TABELA 3). Analisando o tempo de internação dos pacientes previamente à detecção da BPC, somente 12 (19%) tiveram exame positivo em mais de 30 dias da admissão no HC. Quatro (6,3%) pacientes foram a óbito, sendo todos do grupo colonização.

Tabela 1. Dados Demográficos

Característica	Número
Gênero	32 (50,8%) homens 31 (49,2%) mulheres
Idade	± 52 anos
Indivíduos ≥ 60 anos	24 (38,1%)
Presença de comorbidades	55 (87,3%)
Internação tardia	12 (19%)

Figura 1 - Distribuição das Comorbidades

DISCUSSÃO

Desde 2013, houve um aumento considerável na detecção de BPC em pacientes internados no Hospital de Clínicas (SCIH do HC, 2014). Surgiu, portanto, a necessidade de se analisar o perfil dos pacientes a fim de se entender fatores associados à ocorrência de BPC no ambiente hospitalar. Esse estudo demonstra algumas das características prevalentes

nesses pacientes, o que pode auxiliar o SCIH na implementação de medidas de prevenção de infecção.

Assim como outros estudos, não houve diferença na ocorrência de detecção de BPC quanto ao gênero^{2,7,8}. Apesar da idade avançada ser apontada como um fator risco^{8,9}, encontramos apenas 24 (38,1%) pacientes com 60 anos ou mais. Este fato pode estar relacionado com a característica de maior gravidade de pacientes internados no HC por se tratar de um Hospital de alta complexidade.

A ocorrência de comorbidades foi relacionada a incremento de risco de infecção por BPC em diversos estudos^{8,9}. Demonstramos doença cardiovascular como a comorbidades mais frequentemente observada, seguida por imunossupressão, assim como no estudo de Tuon et al. (2012)⁸, Perez & Duin (2013)⁹ e Borer et al. (2014)³. Outros estudos estabeleceram relação positiva entre transplante e infecção por BPC^{7,10,11}, sendo transplantes de órgãos sólidos⁵ ou transplantes em geral^{12,13}. Já nos casos de pacientes com neoplasia, Satlin et al. (2013)¹⁴ e Budak et al. (2014)¹¹ também mostraram que esses pacientes apresentam grande risco de bacteriemia por BPC.

A maioria dos pacientes eram procedentes de outros serviços de saúde. A detecção da BPC ocorreu precocemente na amostra atual, em contraste com os dados da literatura que observaram maior ocorrência em pacientes internados há mais de 30 dias^{8,9,11,12,13}. Este fato pode estar relacionado ao grande número de pacientes procedentes de outras instituições ou com a maior complexidade dos pacientes em hospital terciário como o HC.

A permanência em unidades de cuidados intensivos foi citada por diversos estudos^{2,9,12,13,15} como risco para ocorrência de infecção por BPC. Nesta pesquisa, 76,3% dos pacientes tiveram o BPC isolado em unidades críticas.

O uso de antimicrobianos pode estar relacionado a ocorrência de infecções por bactérias multirresistente. Um estudo de caso-controle retrospectivo realizado em hospital terciário encontrou uso prévio de antimicrobiano como fator de risco para colonização³ e infecção^{12,13} por BPC. Há relato de uso prévio de meropenem e maior ocorrência de infecção por BPC em neonatos¹⁶. Não temos avaliação de outros antimicrobianos anteriormente à detecção da BPC, porém notamos que 23% dos pacientes haviam utilizado meropenem previamente à detecção da bactéria.

Outro fator bastante apontado como gerador de risco para infecção é a exposição a dispositivos invasivos^{3,11,12,13}. Os sítios de infecção encontrados neste estudo foram corrente sanguínea relacionada a cateter, pneumonia associada a ventilação mecânica e infecção de trato urinário.

Por fim, ao analisar o desfecho da infecção, estudos apontam que bacteriemia está frequentemente

relacionada a óbito por infecção causada por BPC1,4,17,18. Na atual casuística, apenas 6,3% dos pacientes foram a óbito e todos ocorreram no grupo de pacientes colonizados. Este fato pode refletir a qualidade do cuidado do paciente em hospital altamente especializado, como a instituição de cuidados terciários.

É do nosso conhecimento que este estudo tem suas limitações, sendo a principal delas tratar-se estudo retrospectivo com amostra reduzida. Este foi um estudo piloto, e sugere-se que futuros estudos sejam realizados para melhor compreensão dos determinantes da disseminação da bactéria, da condução de uma terapêutica empírica mais eficiente, além da possibilidade de intervenções para conter a resistência aos antimicrobianos.

Tabela 2. Unidades de Coleta de Amostra

Unidade de coleta	Número
Cuidados intensivos adultos	42 (66,7%)
Clínica médica	7 (11%)
Cirurgia geral	4 (6,3%)
UTI cardiológica	2 (3,2%)
Transplante de medula óssea	2 (3,2%)
UTI pediátrica	1 (1,6%)
QT alto risco	1 (1,6%)
Ortopedia e trauma	1 (1,6%)
Neurocirurgia	1 (1,6%)
Infectologia	1 (1,6%)
Pronto-atendimento	1 (1,6%)

Tabela 3. Sítios de Infecção

Sítio de Infecção	Número
Corrente sanguínea relacionada a cateter	4 (33,3%)
Pneumonia associada à ventilação mecânica	4 (33,3%)
Infecção trato urinário	4 (33,3%)

CONCLUSÃO

Conclui-se que a grande maioria dos pacientes, que apresentaram infecção / colonização por BPC, era procedente de outros serviços de saúde, portador de doenças crônicas prévias, permaneceu em unidades de cuidados intensivos e teve a bactéria detectada antes de 30 dias de admissão. Os poucos óbitos que ocorreram não foram relacionados à infecção por BPC.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar

Aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná – Setor de Ciências da Saúde/SCS: 13/05/15

REFERÊNCIAS

- Chang YY, Chuang YC, Siu LK, Wu TL, Lin JC, Lu PL, et al. Clinical features of patients with carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in intensive care units: A nationwide multicenter study in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. [Internet] 2014 [acesso em 6 fev 2015] 48(2):219-25. Disponível em: [http://www.e-jmii.com/article/S1684-1182\(14\)00107-8/pdf](http://www.e-jmii.com/article/S1684-1182(14)00107-8/pdf). DOI: 10.1016/j.jmii.2014.05.010.
- Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, Maraki S, Christidou A, Mantadakis E, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: A case–case-control study. *J Infect Chemother*. [Internet] 2014 [acesso em 8 fev 2015] 20:293-7. Disponível em: [http://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(13\)00060-3/pdf](http://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(13)00060-3/pdf). DOI: 10.1007/s15010-013-0547-3.
- Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenber K, Livshitz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *American Journal of Infection Control*. [Internet] 2012 [acesso em 19 nov 2014] 40:421-5. Disponível em: [http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(11\)00844-3/pdf](http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(11)00844-3/pdf). DOI: 10.1016/j.ajic.2011.05.022.
- Freire MP, Pierrotti LC, Filho HHC, Ibrahim KY, Magri ASGK, Bonazzi PR, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) -producing *Klebsiella pneumoniae* in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(2):277–86.
- De Rosa FG, Corcione S, Cavallo R, Di Perri G, Bassetti M. Critical issues for *Klebsiella pneumoniae* KPC-carbapenemase producing *K. pneumoniae* infections: a critical agenda. *Future Microbiol*. 2015; 10(2): 283–94.
- Djahmi N, Dunyach-Remy C, Pantel A, Dekhil M, Sotto A, Lavigne JP. Epidemiology of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean Countries. *BioMed Research International*. [Internet] 2014 [Acesso em 15 mai 2015]. Disponível em:

<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/305784/pdf>. DOI: 10.1155/2014/305784.

7. Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, O'Neil K, Furuya EY, Della-Latta P, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. [Internet] 2010 [Acesso em 14 nov 2014] 67(2):180–4. Disponível em: [http://www.dmidjournal.com/article/S0732-8893\(10\)00037-4/pdf](http://www.dmidjournal.com/article/S0732-8893(10)00037-4/pdf). DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.001.

8. Tuon FF, Rocha JL, Toledo P, Arend LN, Dias CH, Leite TM, et al. Risk Factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Braz J Infect Dis*. [Internet] 2012 [Acesso em 6 out 2013] 16(5). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702012000500002. DOI: 10.1016/j.bjid.2012.08.006.

9. Perez F; Duin DV. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A menace to our most vulnerable patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2013; 80(4).

10. Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case–control analysis. *Infection*. 2013; 42(2):309–16.

11. Budak S, Oncul O, Aktas Z, Acar A, Ozyurt M, Turhan V, et al. The determination of carbapenem resistance in *Escherichia coli* and *Pseudomonas* isolates related to nosocomial infections and the evaluation of risk factors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014; 45(1):113–22.

12. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:1028–33.

13. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29:1099–1106.

14. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, et al. Emergence of carbapenem resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. [Internet] 2013 [Acesso em 5 mar 2015] 54(4): 799–806. Disponível em: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/10428194.2012.723210>. DOI: 10.1086/592412.

15. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An Outbreak of Infection due to β -Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2–Producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50(3):364–73.

16. Ma MS, Wang DH, Sun XJ, Li ZH, Wang C. Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase - producing *Klebsiella*

pneumoniae colonization in neonates. *Zhongguo Dang Dai Er ke Za Zhi*. [Internet] 2014 [Acesso em 2 abr 2015] 16(10):970–4. Disponível em: <http://www.cjcp.org/EN/abstract/abstract13470.shtml#>. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.10.002.

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*. 2005a; 165(12):1430–5.

18. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30(10):972–6.