

EPIDEMIOLOGIA E ABORDAGEM HOSPITALAR DAS INFECÇÕES POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

Verônica Rocha

Infectologista pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Pós-graduanda medicina investigativa – FIOCRUZ

Instituto Couto Maia

Hospital Córdio Pulmonar

Hospital Geral Clériston Andrade

Março 1942, Anne Miller de New Haven, Connecticut
Foi a primeira pessoa salva devido ao uso de antibióticos.

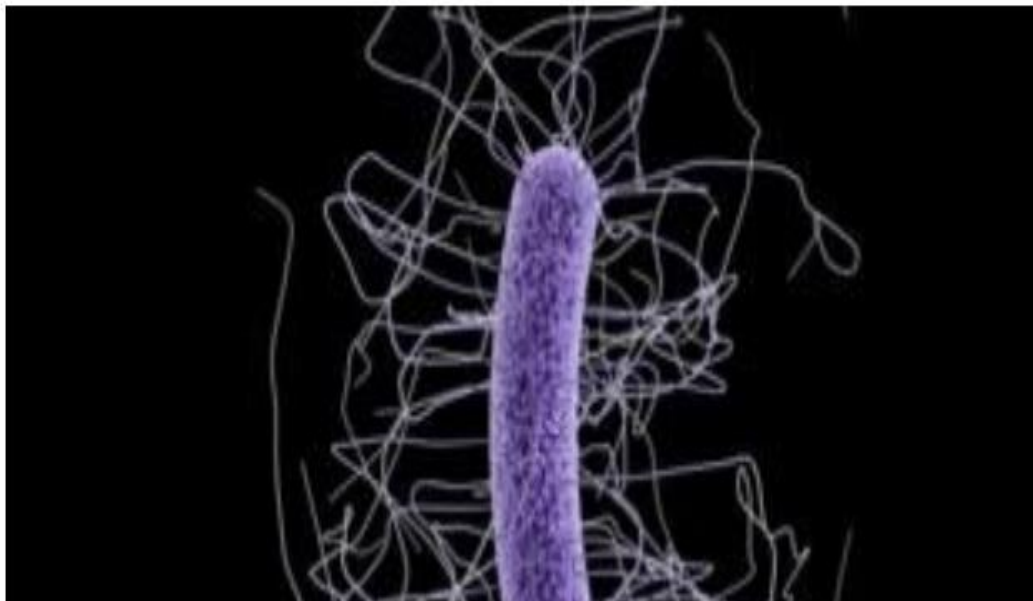
Faleceu aos 90 anos.

'Superbactérias matarão uma pessoa a cada 3 segundos em 2050'

James Gallagher
Editor de saúde da BBC News

🕒 19 maio 2016

🔗 Compartilhe





World Health
Organization

35 mil pessoas morrem devido
a infecções por bactérias
multirresistentes nos EUA

2,8 milhões/ano de
infecções por bactérias
multirresistentes ocorrem
nos EUA

4,5 milhões de dólares/ano
devido a infecções nos
hospitais da Europa



CDC - estima que os médicos dos EUA prescrevam cerca de 47 milhões de antibióticos a cada ano para infecções que não necessitariam de antibióticos.

The Threat of Antibiotic Resistance in the United States

Antibiotic resistance—when germs (bacteria, fungi) develop the ability to defeat the antibiotics designed to kill them—is one of the greatest global health challenges of modern time.



New National Estimate*

Each year, antibiotic-resistant bacteria and fungi cause at least an estimated:



Clostridioides difficile is related to antibiotic use and antibiotic resistance:



2,868,700
infections



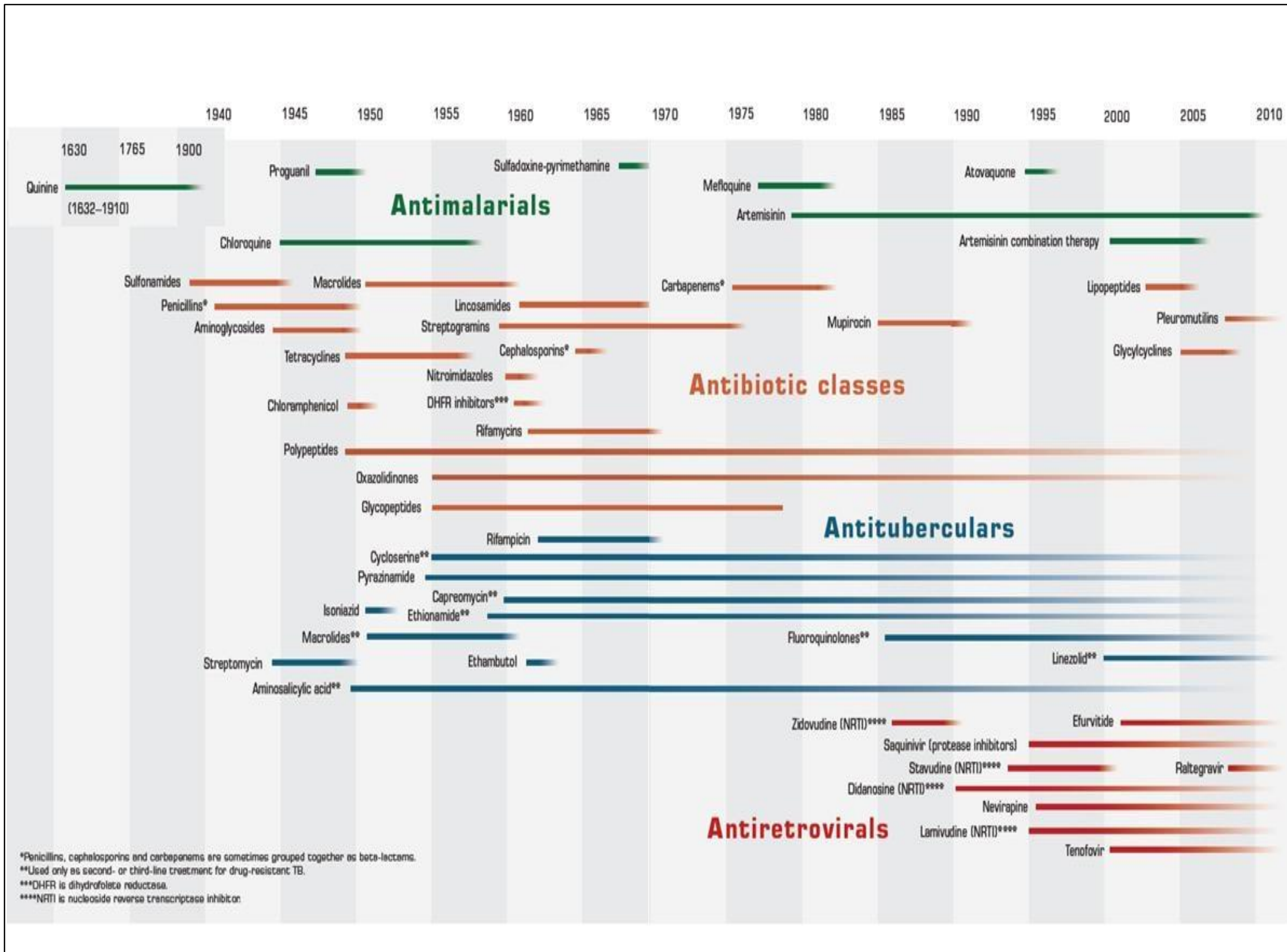
223,900
cases



35,900 deaths

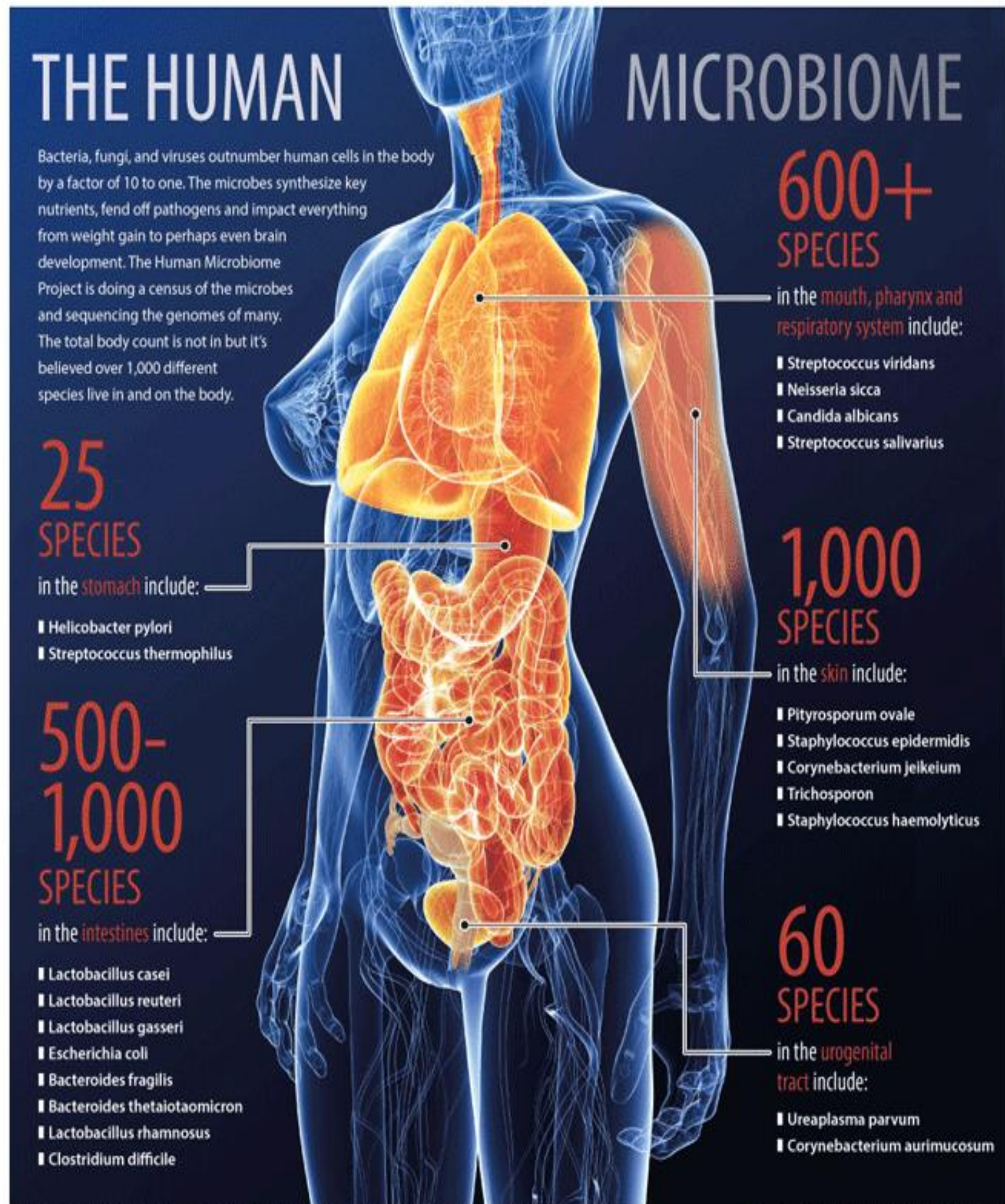


12,800 deaths



Santuário

Microbiota residente do corpo humano



Microbioma humano

- Genoma humano > 23.000 genes
- **Microbioma > 1.000.000 genes**
- Comunidade ecológica complexa
- Influências: idade, genética, medicamentos, ambiente
- Importância: nutrição, obesidade, imunidade, envelhecimento



Nature, 2012
The Clin Risk Manag, 2008

Trato gastrointestinal epicentro

- **Antibióticos alteram a microbiota por meses**
 - Clindamicina: 2 anos
 - Tratamento para dispepsia: 4 anos (metro + clariro + omeprazol)
- **Estímulo de produção de toxinas**
 - *C. difficile* após tratamento com quinolonas
 - *C. perfringens* após uso de gatifloxacino
- **Altera a patogenicidade de algumas bactérias**
 - Quinolonas: indução de bacteriófagos e produção de toxina de Shiga pela *E. coli* O157:H7

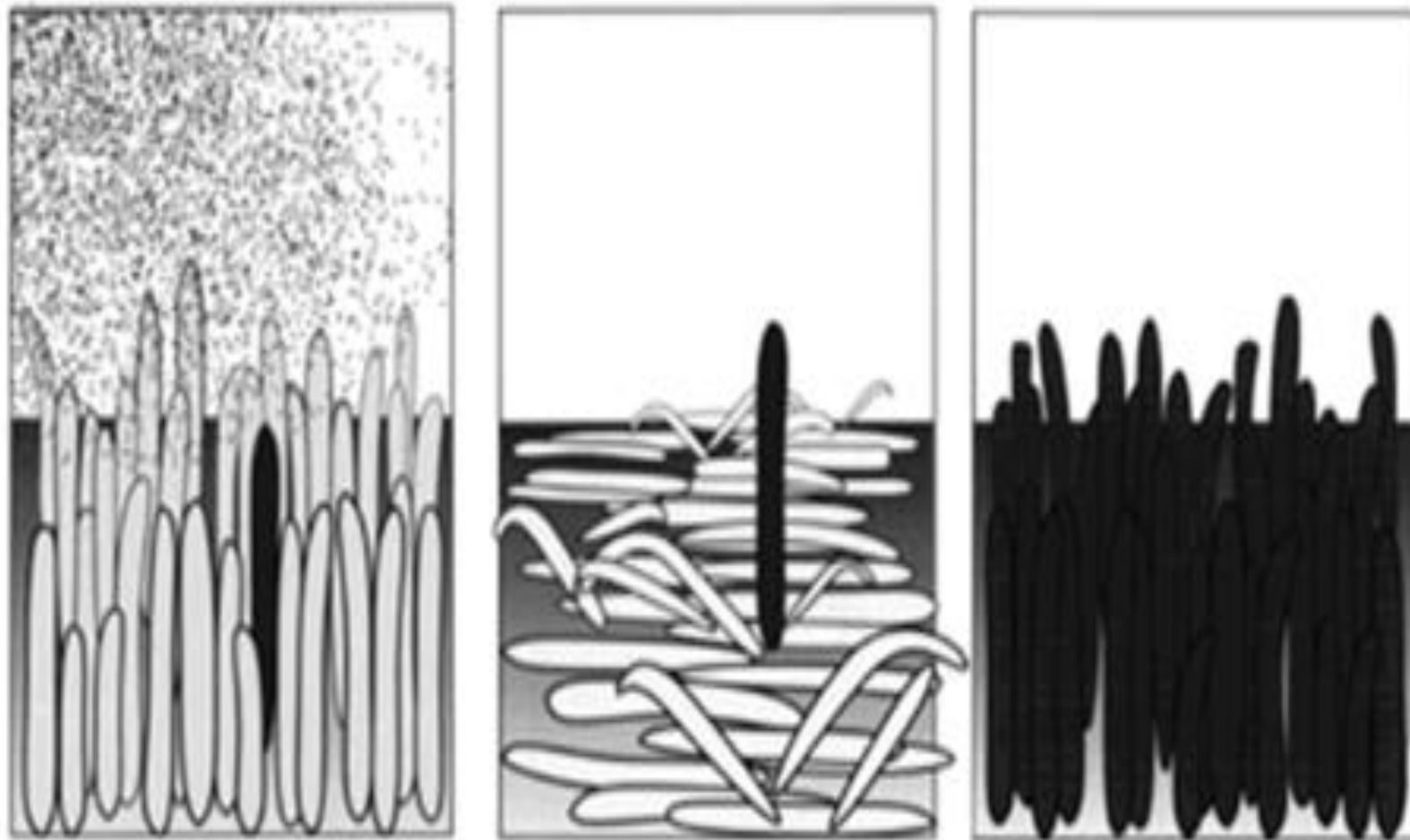


ALLIANCE FOR THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS

APUA

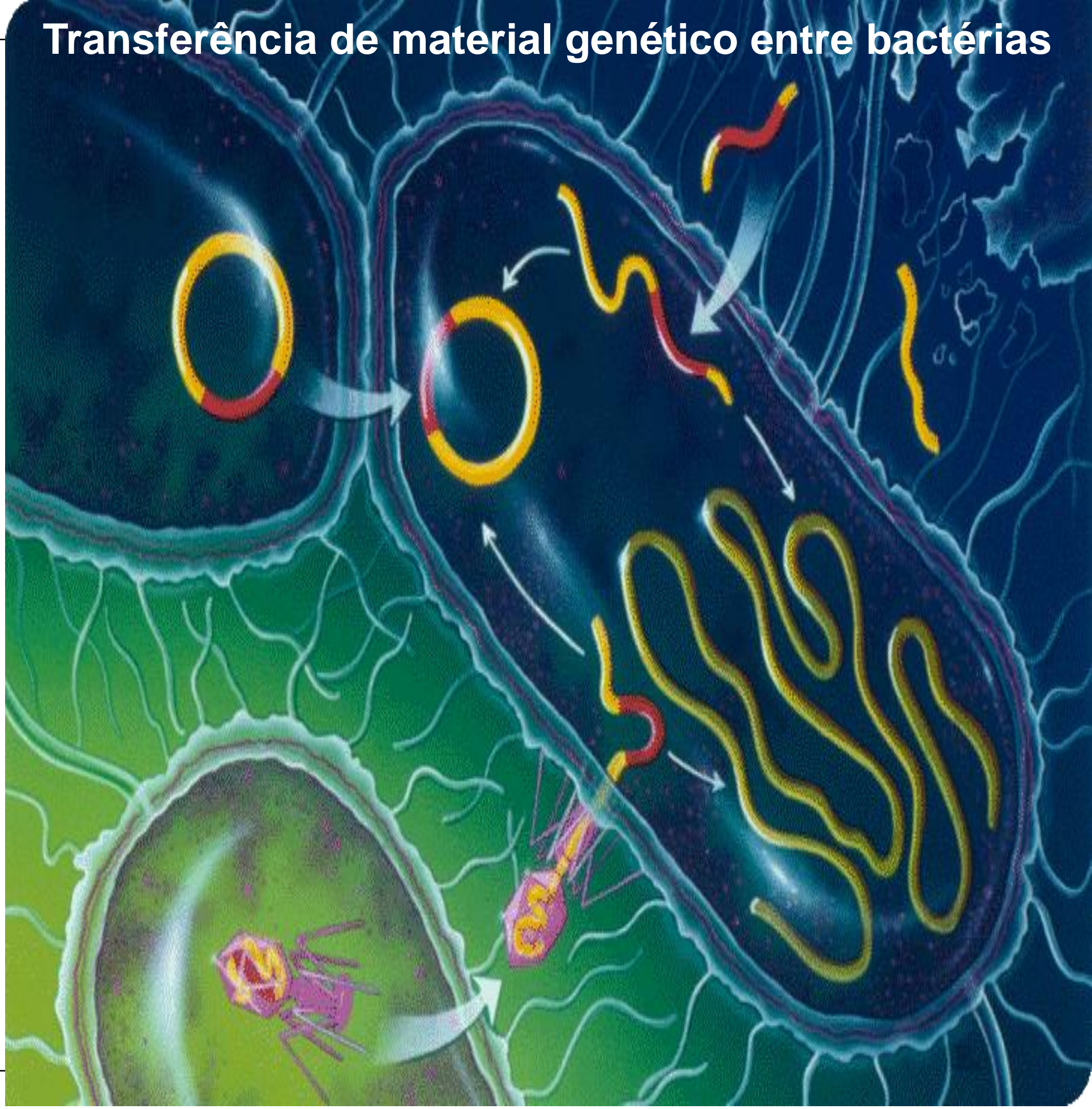


Preserving the Power of Antibiotics®

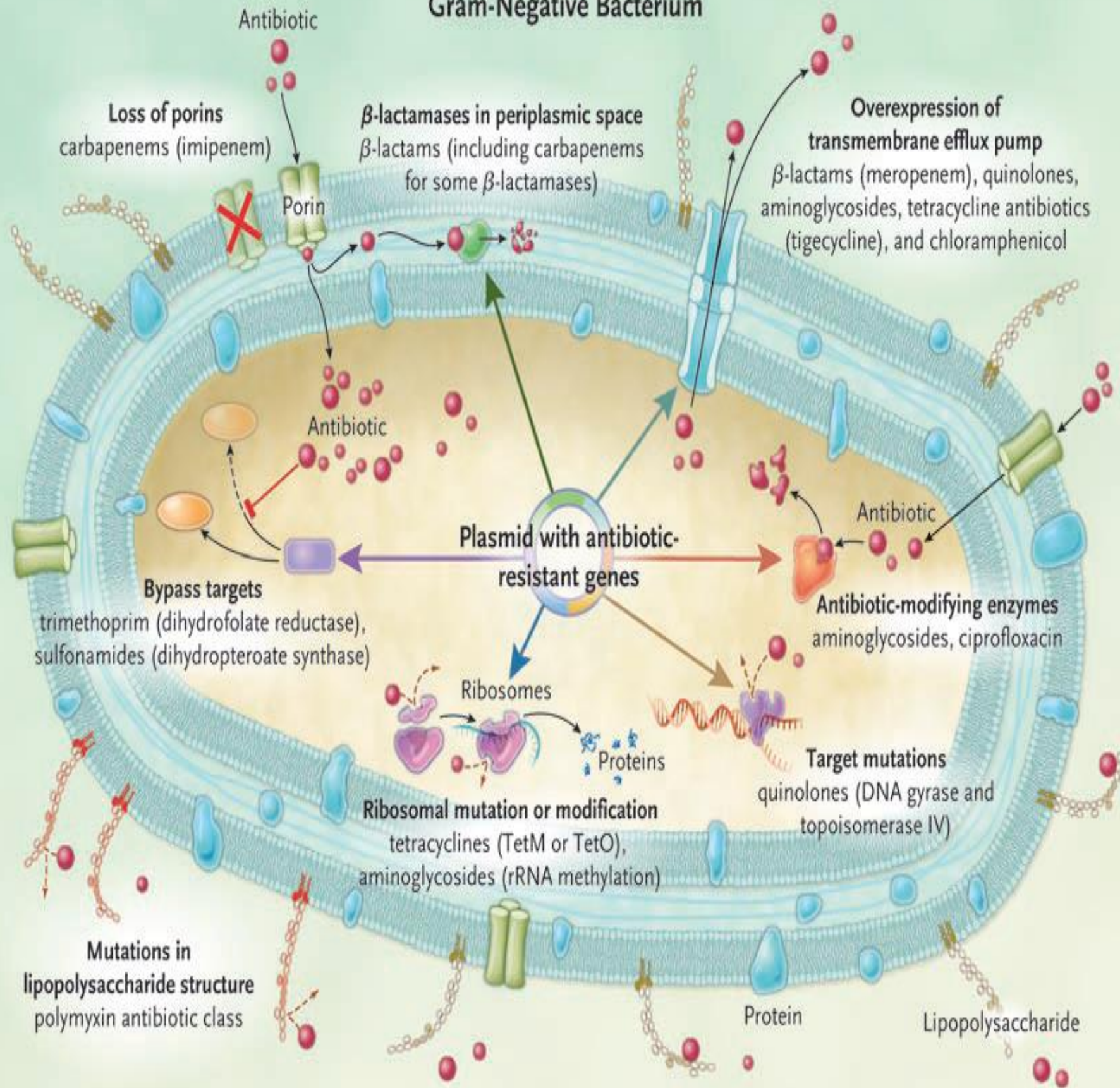


Paradoxo – uso de antimicrobianos

Transferência de material genético entre bactérias



Gram-Negative Bacterium



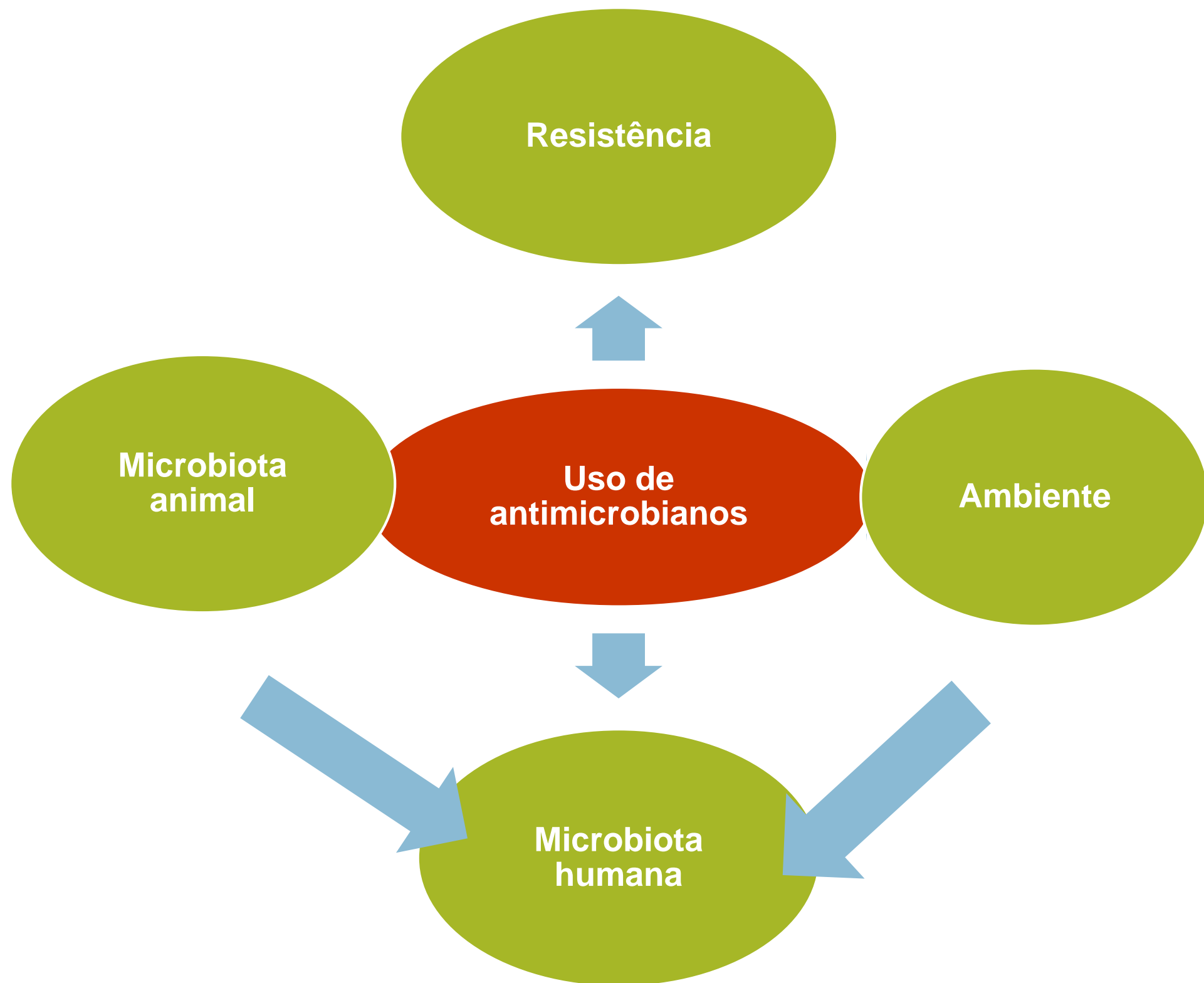
Transmissão cruzada ou horizontal



Contato direto ou indireto

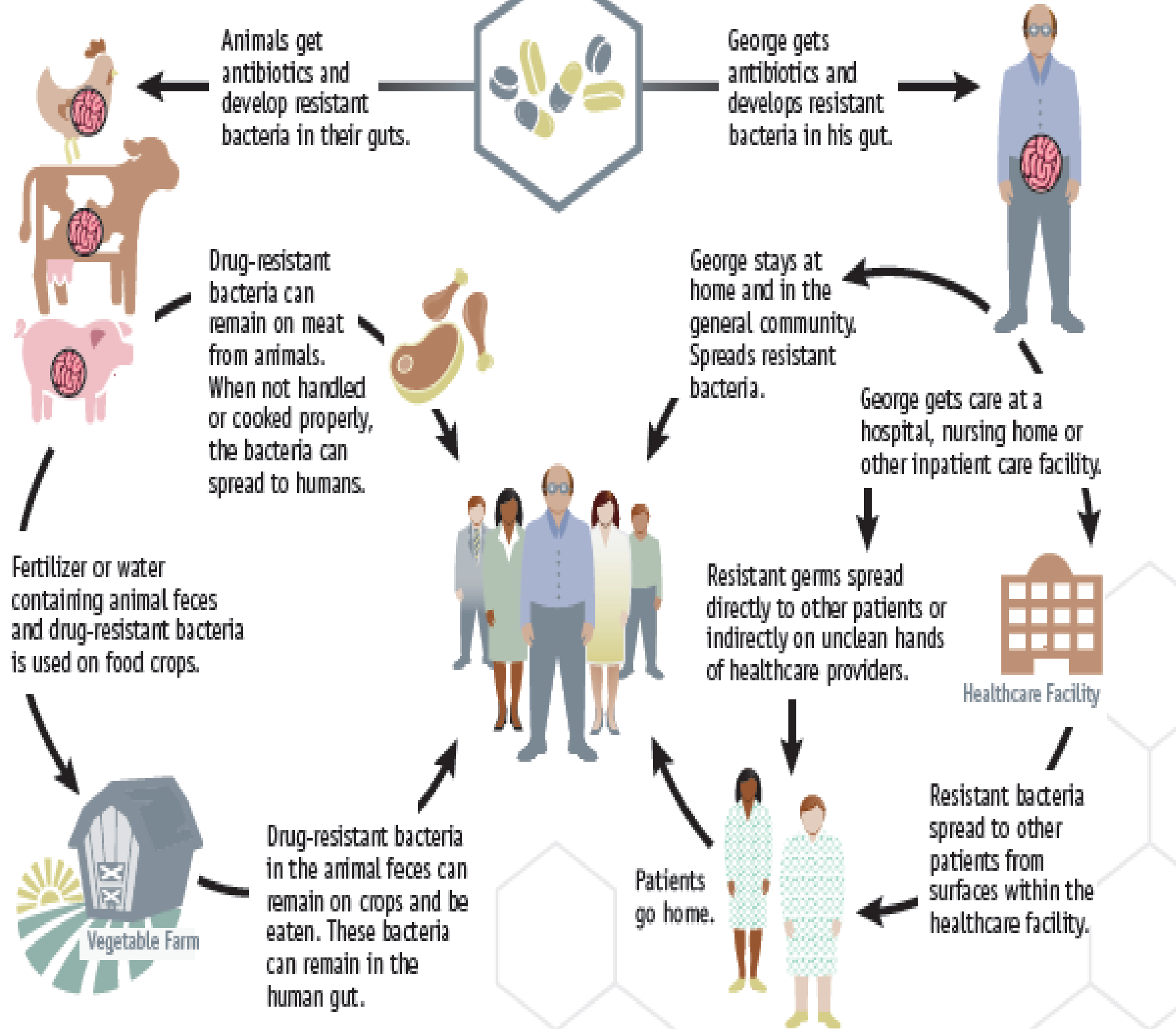
Amplifica no ambiente hospitalar

Por quê tanta resistênciã?



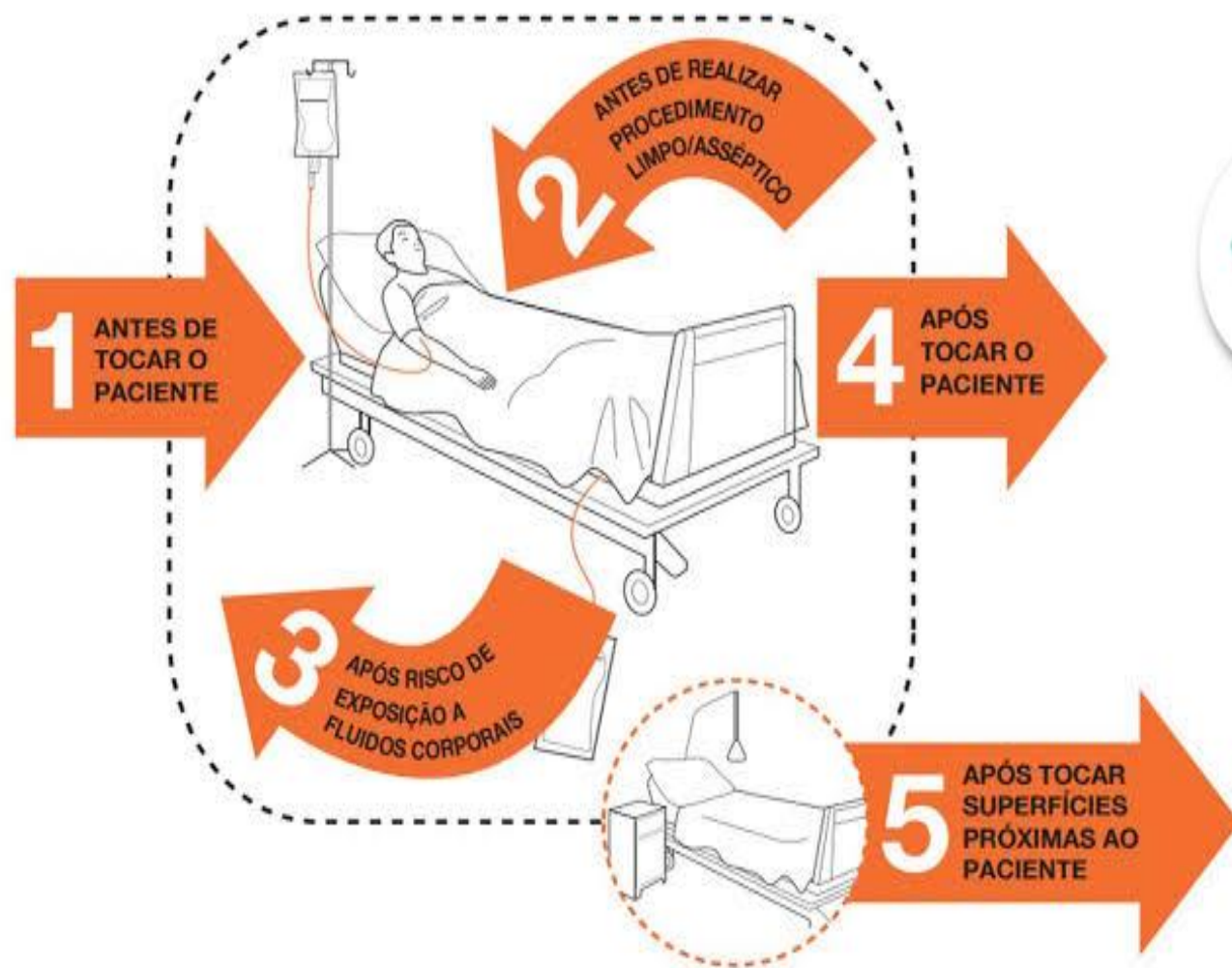


Examples of How Antibiotic Resistance Spreads



O que fazer?

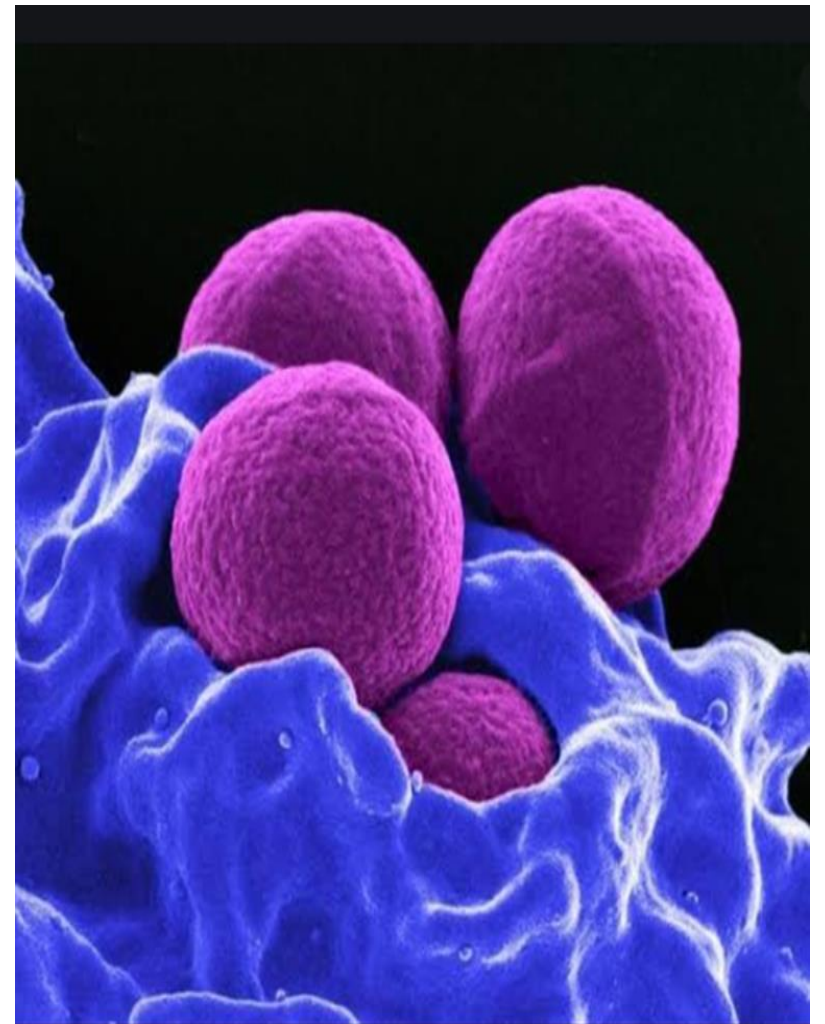
QUANDO? Seus 5 momentos para a higiene das mãos



SEMANA MUNDIAL DE USO CONSCIENTE DE ANTIBIÓTICOS

O que devemos parar de fazer?

- Pare de dizer que a era pós-antibiótico está próxima: ela já começou!
- Pare de culpar os outros: cada pessoa, serviço de saúde e país pode afetar o desenvolvimento da resistência ao antibiótico!
- Pare de confiar apenas em novos antibióticos que demoram a chegar ao mercado e rapidamente se detecta resistência a eles!
- Pare de acreditar que a resistência ao antibiótico é um problema de um hospital ou serviço específico. Não há lugar seguro!



Antibiotic Resistance Spreads Easily Across the Globe

Resistant bacteria and fungi can spread across countries and continents through people, animals, and goods.



One billion people cross through international borders each year. This includes 350 million travelers arriving in the United States through more than 300 points of entry.



A resistant threat anywhere can quickly become a threat at home. Global capacity is needed to slow development and prevent spread of antibiotic resistance.



Detect Resistant Threats



Prevent & Contain Resistant Germs



Improve Antibiotic Use

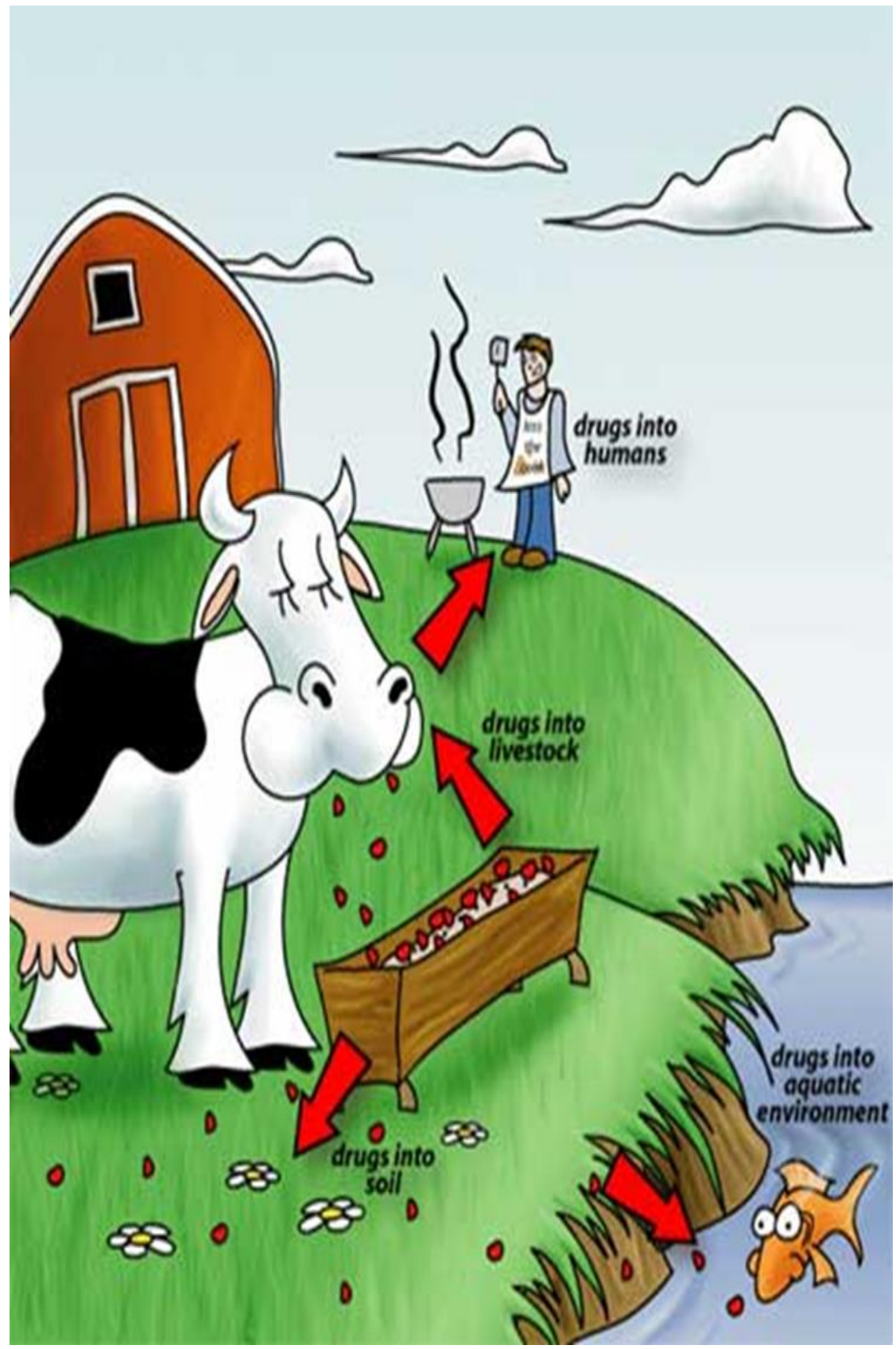
Exemplos de como a resistência aos antibióticos Afeta Humanos, Animais e Meio Ambiente



Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos também podem sobreviver e crescer em ralos de pia de unidades de saúde e se disseminar para o meio ambiente através das águas.



Germes resistentes podem se espalhar entre animais e pessoas através de alimentos ou contato com animais.



drugs into humans

drugs into livestock

drugs into soil

drugs into aquatic environment

Table 1. *E. coli* isolates with CTX-M ESBLs from chicken breast, by country of origin

Origin	Total positive/ total tested	CTX-M gene present			
		CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-14
UK	1/62	1	0	0	0
Ireland	0/3	0	0	0	0
Brazil	4/10	0	4	0	0
Brazil/Poland/France ^a	3/4	0	3	0	0
Poland	0/4	0	0	0	0
The Netherlands	2/2	0	2	0	0
Spain, France, Denmark and Germany ^b	0/4	0	0	0	0
Unknown ^c	7/40	0	1	1	5 ^d
Total	17/129	1	10	1	5

^aPrecise country of rearing not stated on packaging.

^bOnly single samples from each country available.

^cCountry of rearing not identified on packaging.

^dAll chicken meat containing *E. coli* with CTX-M-14 enzymes was purchased from two major supermarket chains and was processed at a minimum of two UK cutting/packing stations.

Conclusions: Quinolone-resistant *E. coli* with various CTX-M β -lactamase genes that are common in human infections worldwide were found in imported chicken breasts, indicating a possible source for gut colonization. Samples from Brazil were commonly positive for *E. coli* with CTX-M-2, the dominant *bla*_{CTX-M} genotype from human infections in South America, which is currently rare in clinical infections in the UK. CTX-M-15, the dominant CTX-M type in human infections in the UK, was not found in chicken isolates, suggesting that the UK-reared chickens are not a reservoir of CTX-M-15.

Peito de frango frescos e congelados para consumo - 2011 – Rio de Janeiro

Key characteristics of *Escherichia coli* biotypes showing oxyimino-cephalosporin resistance obtained from frozen chicken carcasses produced in Brazil

MIOC, 2015

β -lactamase gene	β -lactam resistance profile	Additional resistance	Phylogenetic group	<i>qnr</i> gene	Carcass (brand/unit) ^a	Selective pressure used (number of isolates)	Biotype number ^b
<i>bla</i> _{CTX-M-2} / <i>bla</i> _{CMY-2}	AMC-AMP-ATM-CTX-CXM-FOX	FOS-SXT-TET	D	-	IV.2	CTX (1)	39
<i>bla</i> _{CTX-M-8} / <i>bla</i> _{CMY-2}	AMC-AMP-CTX-CXM-FOX	-	A	-	IV.2	None (1)	40
<i>bla</i> _{CMY-2}	AMC-AMP-CTX-CXM-FOX	CLO	D	-	I.3	SUL (1)	11
	AMC-AMP-CTX-CXM-FOX	SXT	D	-	I.3	AMP (1)	12
	AMC-AMP-CTX-CXM-FOX	TET	B1	-	III.2	SUL (1)	32
<i>bla</i> _{CTX-M-2}	AMP-CTX-CXM	CLO	D	-	I.2	None (1), AMP (1)	3
	AMP-CTX-CXM	CLO-FOS	D	-	I.2	None (1), AMP (2), CTX (2), SUL (1)	4
	AMP-CTX-CXM	CIP-GEN	A	-	I.1	AMP (1)	1 ^c
	AMP-CTX-CXM	CIP-GEN	A	-	I.1	CTX (1), SUL (1)	2 ^c
	AMP-CTX-CXM	CIP-TET	B1	-	II.3	SUL (1)	25
	AMP-CTX-CXM	CIP-GEN-SXT	A	-	II.2	CTX (1)	18

determinants detected and also in oxyimino-cephalosporin-susceptible strains. Plasmid-mediated extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and AmpC determinants were identified in carcasses from the four brands tested. Notably, this is the first description of *bla*_{CTX-M-15} genes in meat or food-producing animals from South America. The *bla*_{CTX-M-8} *bla*_{CTX-M-15} and *bla*_{CMY-2} genes were transferable in conjugation experiments. The findings of the present study indicate that plasmid-mediated ESBL and AmpC-encoding genes are widely distributed in Brazilian chicken meat.

		2013
A	CARB	14
	TEM	206
	SHV	171
	CTX-M	138
	GES	22
	PER	7
	VEB	9
	KPC	15
C	CMY	103
	ACC	5
	ACT	21
	CFE	1
	DHA	8
	FOX	10
	LAT	1
	MIR	6
	MOX	8
B	IMP	44
	IND	15
	VIM	37
	NDM	8
D	OXA	258
TOTAL		1107

BETA LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO – ESBL

TEM-3..., SHV-2..., CTX-M, GES, VEB, PER, etc...

Hidrolisam penicilinas, incluindo as de amplo espectro, Cefalosporinas de 1ª a 4ª gerações, aztreonam.

Não hidrolizam cefamicinas

GES – podem hidrolisar carbapenemas

Carbapênemicos

Amplo
espectro

Infecção
hospitalar

Apresentação
o parenteral

Tipos

Ertapenem

Meropenem

Imipenem

Doripenem (não
disponível do
Brasil)

***Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase**

IJAA, 2015

- * **Rios: France, Portugal & Brasil**
- * **Esgoto: China, Áustria & Brasil**
- * **Águas costeiras: Baía de Guanabara - 2013**
 - * **Instituto Estadual do Ambiente (INEA)**
 - * **Botafogo e Flamengo: coliformes fecais**
 - * **Genes de carbapenemases KPC e GES**

Carbapenemases

- **Carbapenemases da classe A**
KPC, alguns representantes da família GES
- **Carbapenemases da classe B:**
Metallo-beta-lactamases
IMP, VIM, SPM, TMB, NDM.
- **Carbapenemases da classe D**
OXA-23, -24, -58, -143, -48

A	CARB
	TEM
	SHV
	CTX-M
	GES
	PER
	VFB
	KPC
C	CMY
	ACC
	ACT
	CFE
	DHA
	FOX
	LAT
	MIR
	MOX
B	IMP
	IND
	VIM
	NDM
D	OXA

A produção de KPC não é exclusividade de *Klebsiella pneumoniae*

- *Klebsiella oxytoca*
- *Raoultella ornithinolytica*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae*
- *Citrobacter freundii*
- *Morganella morganii*
- *Serratia marcescens*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas* spp.
- *Acinetobacter* spp.
- *Aeromonas* spp.



- Carbapenem-resistance rate $\geq 50\%$
- Carbapenem-resistance rate $\geq 30\%$, $< 50\%$
- Carbapenem-resistance rate $\geq 10\%$, $< 30\%$
- Carbapenem-resistance rate $< 10\%$

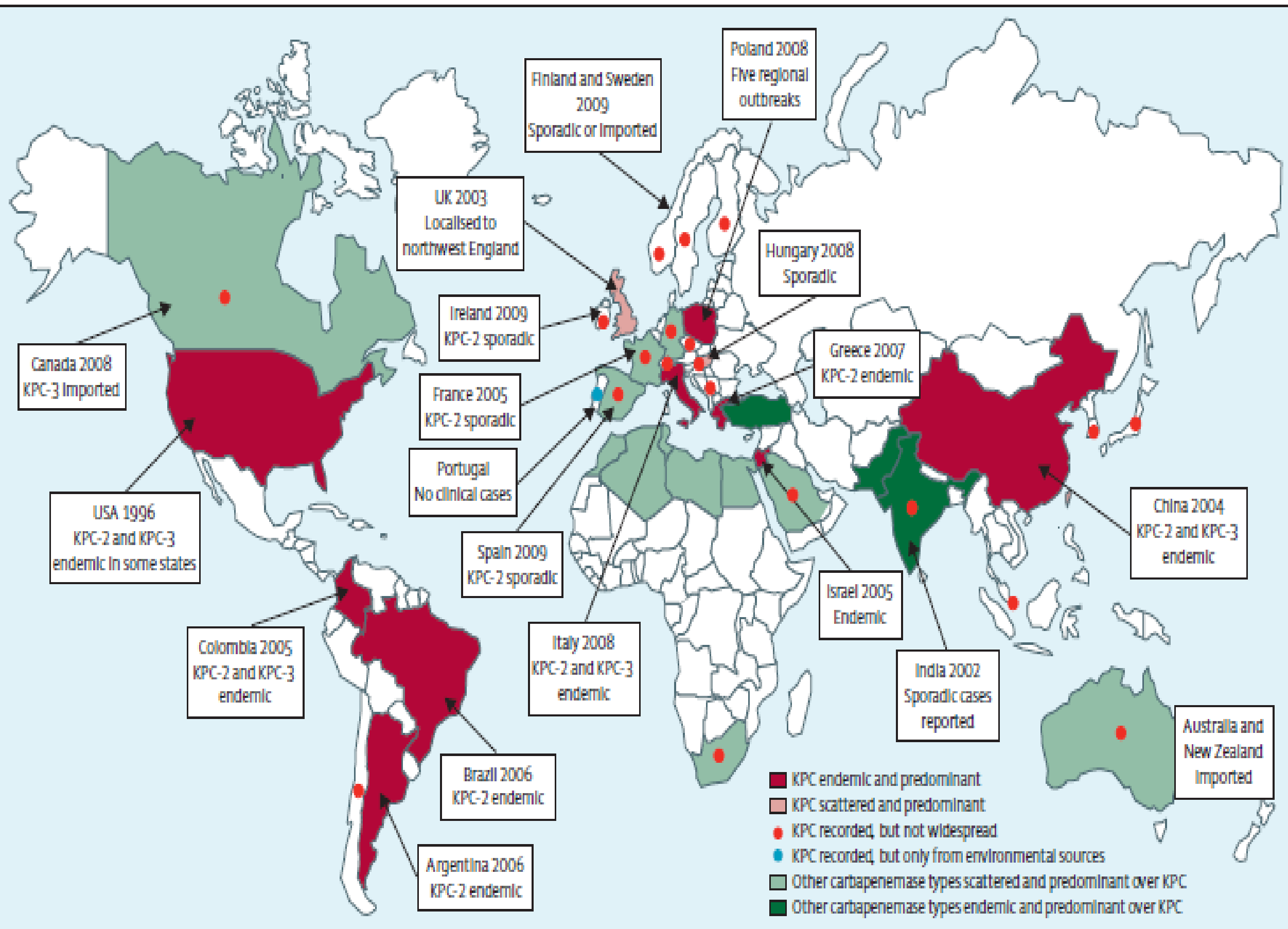


Figure: Epidemiological features of producers of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases by country of origin

Other carbapenemase types include VIM, OXA-48, or NDM. KPC—*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Consequências da Resistência- KPC

- **Pacientes**
 - **Maioria dos pacientes fica apenas colonizado**
 - **Se infectados precisam internação hospitalar: sem opções terapêuticas**
 - **Se infecção grave: sem opção terapêutica**
 - **Falência de tratamento**
- **50.000 mortes/ano: infecções causadas por bactérias resistentes**

Gram negativos resistentes a ampicilina

Gram negativos resistentes a amoxicilina-clavulanato

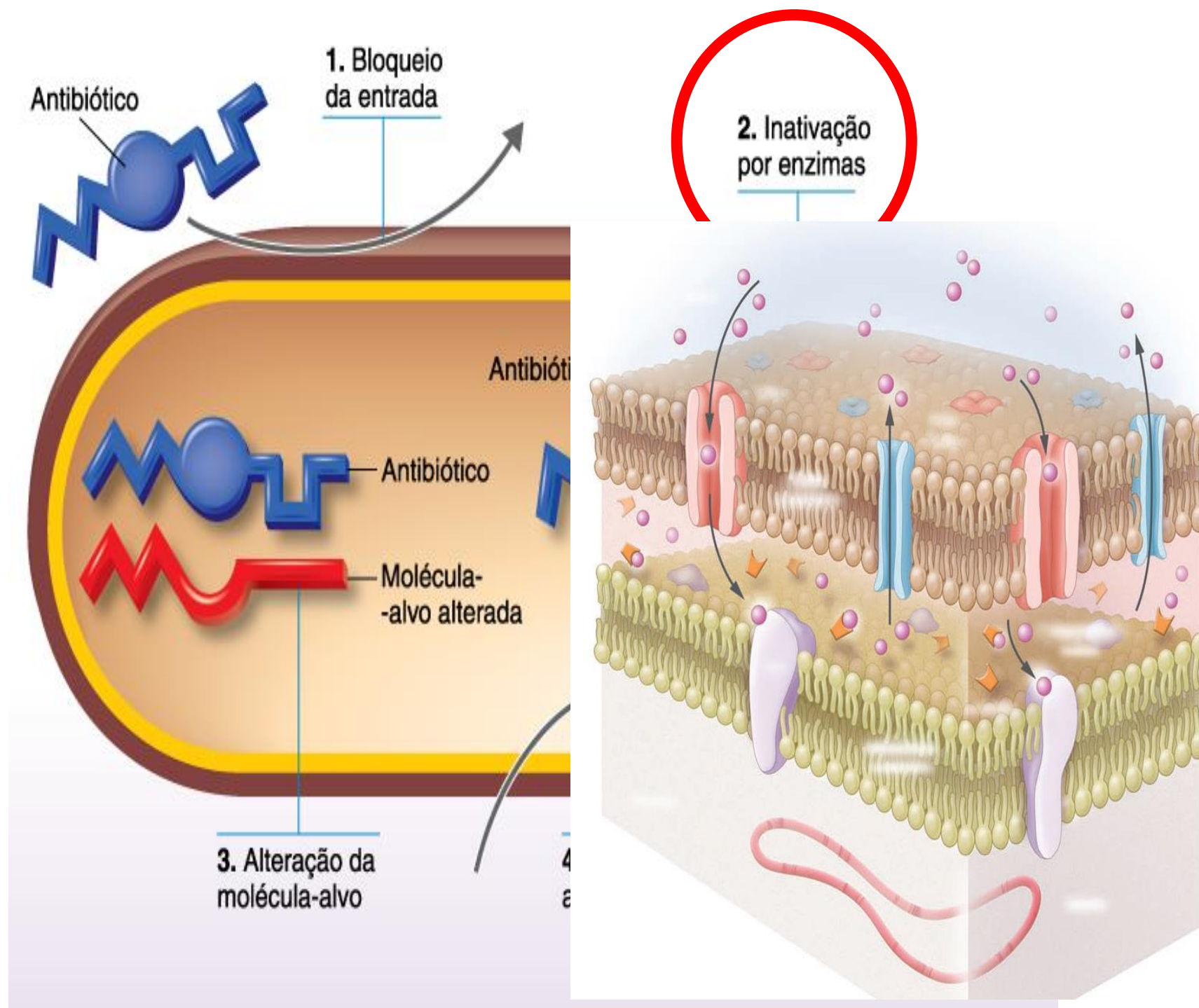
Gram negativos resistentes a ceftriaxone (Ex.: ESBL – CTX-M)

Gram negativos resistentes a piperacilina-tazobactam

Gram negativos resistentes a carbapenêmicos (meropenem): KPC, NDM, OXA-48

Gram negativos resistentes a polimixinas

Mecanismos de resistência aos antimicrobianos



RESISTÊNCIA AOS CARBAPENÊMICOS

Amostra Biológica: [REDACTED]
Microrganismo isolado : *Klebsiella pneumoniae* ssp *pneumoniae*

Amicacina	MIC 8 ug/mL	Sensível
Ampicilina + Sulbactam	MIC \geq 32 ug/mL	Resistente
Cefepime	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Ceftazidime	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Ceftriaxona	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Ciprofloxacina	MIC \geq 4 ug/mL	Resistente
Colistina	MIC \leq 0,5 ug/mL	Sensível
Gentamicina	MIC \geq 16 ug/mL	Resistente
Imipenem	MIC \geq 16 ug/mL	Resistente
Meropenem	MIC \geq 16 ug/mL	Resistente
Piperacilina/Tazobactam	MIC \geq 128 ug/mL	Resistente

Como tratar?

Carbapenemases: OXAS, metalos (VIM, IMP, GIM, NDM), KPC (enzima plasmídica)

Amostra Biológica: [REDACTED]

Microrganismo isolado : **Pseudomonas aeruginosa**

SEGUNDO CRITERIOS DA CCIH DO HGRS, O ISOLAMENTO DESTA MICRORGANISMO REQUER PRECAUÇÕES DE CONTATO.

Amicacina	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Cefepime	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Ceftazidime	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Ciprofloxacina	MIC \geq 4 ug/mL	Resistente
Colistina	MIC 2 ug/mL	Sensível
Gentamicina	MIC \geq 16 ug/mL	Resistente
Imipenem	MIC \geq 16 ug/mL	Resistente
Meropenem	MIC \geq 16 ug/mL	Resistente
Piperacilina/Tazobactam	MIC \geq 128 ug/mL	Resistente

UROCULTURA

Resultado : Positiva
Microorganismo isolado : *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*

Cepa produtora de ESBL (beta-lactamase de espectro estendido), podendo haver falha terapêutica em uso de Cefalosporinas, Aztreonam e Penicilinas, independente do resultado obtido in vitro para qualquer destes agentes.

Contagem de colônias > 100.000 UFC/mL

Âcido nalidixico	MIC \geq 32 ug/mL	Resistente
Amicacina	MIC 4 ug/mL	Sensível
Amoxicilina/Ácido clavulânico	MIC \geq 32 ug/mL	Resistente
Ampicilina	MIC \geq 32 ug/mL	Resistente
Cefepima	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Ceftriaxona	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Cefuroxima Axetil	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Cefuroxima	MIC \geq 64 ug/mL	Resistente
Ciprofloxacina	MIC \geq 4 ug/mL	Resistente
Ertapenem		
Gentamicina	MIC \leq 1 ug/mL	Sensível
Meropenem	MIC \leq 0,25 ug/mL	Sensível
Nitrofurantoína	MIC 256 ug/mL	Resistente
Norfloxacina	MIC \geq 16 ug/mL	Resistente
Piperacilina/Tazobactam	MIC \geq 128 ug/mL	Resistente
Trimetoprim/Sulfametoxazol	MIC \geq 320 ug/mL	Resistente

Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals.

Kempf I¹, Jouy E², Chauvin C².

Author information

Abstract

Colistin has been used in veterinary medicine for decades, mainly for the prevention and treatment of Enterobacteriaceae infections. However, data regarding colistin resistance in bacteria from animals and food of animal origin are relatively scarce, partly because there are methodological difficulties hampering the analysis of susceptibility to colistin. Most data regarding clinical isolates are related to enteropathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella*. The resistance percentages are sometimes high for pathogenic strains, and the mcr-1 gene has been detected in pathogenic E. coli isolates from pigs, cattle and poultry in different countries. The prevalence of colistin resistance in *Salmonella* from healthy animals is usually low but depends on the proportion of intrinsically colistin-resistant serotypes. For indicator *E. coli*, the resistance levels are often very low, although higher levels have been observed in Asia. The mcr-1 gene has been detected in indicator E. coli from pigs, cattle, poultry and their products. Thus, there is an urgent need to re-assess the use of colistin in livestock throughout the world to ensure a global strategy for preserving this last-resort antimicrobial.

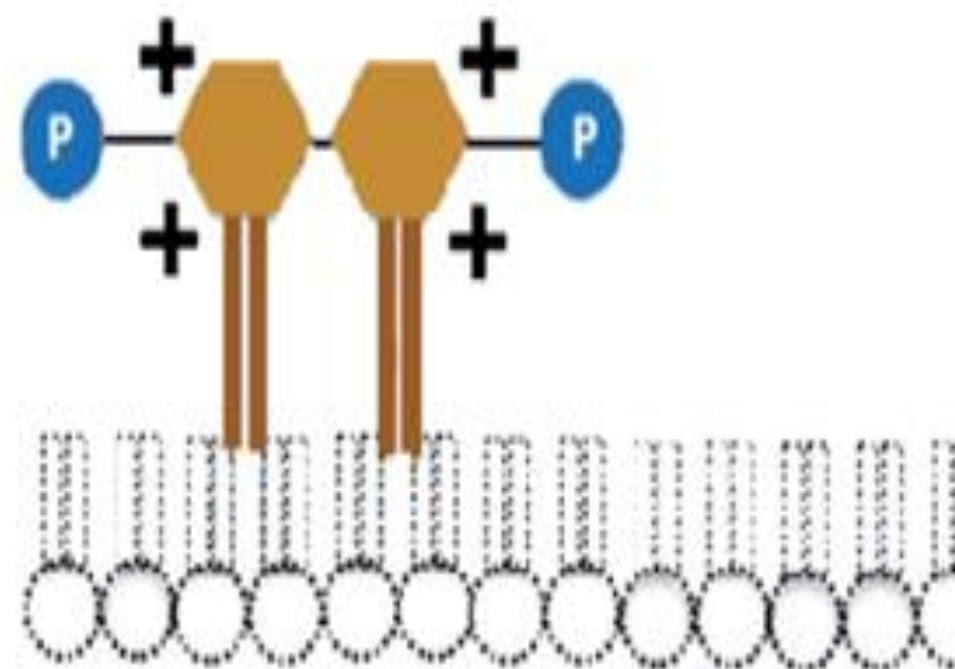
Comunicado de Risco – MCR1, da ANVISA

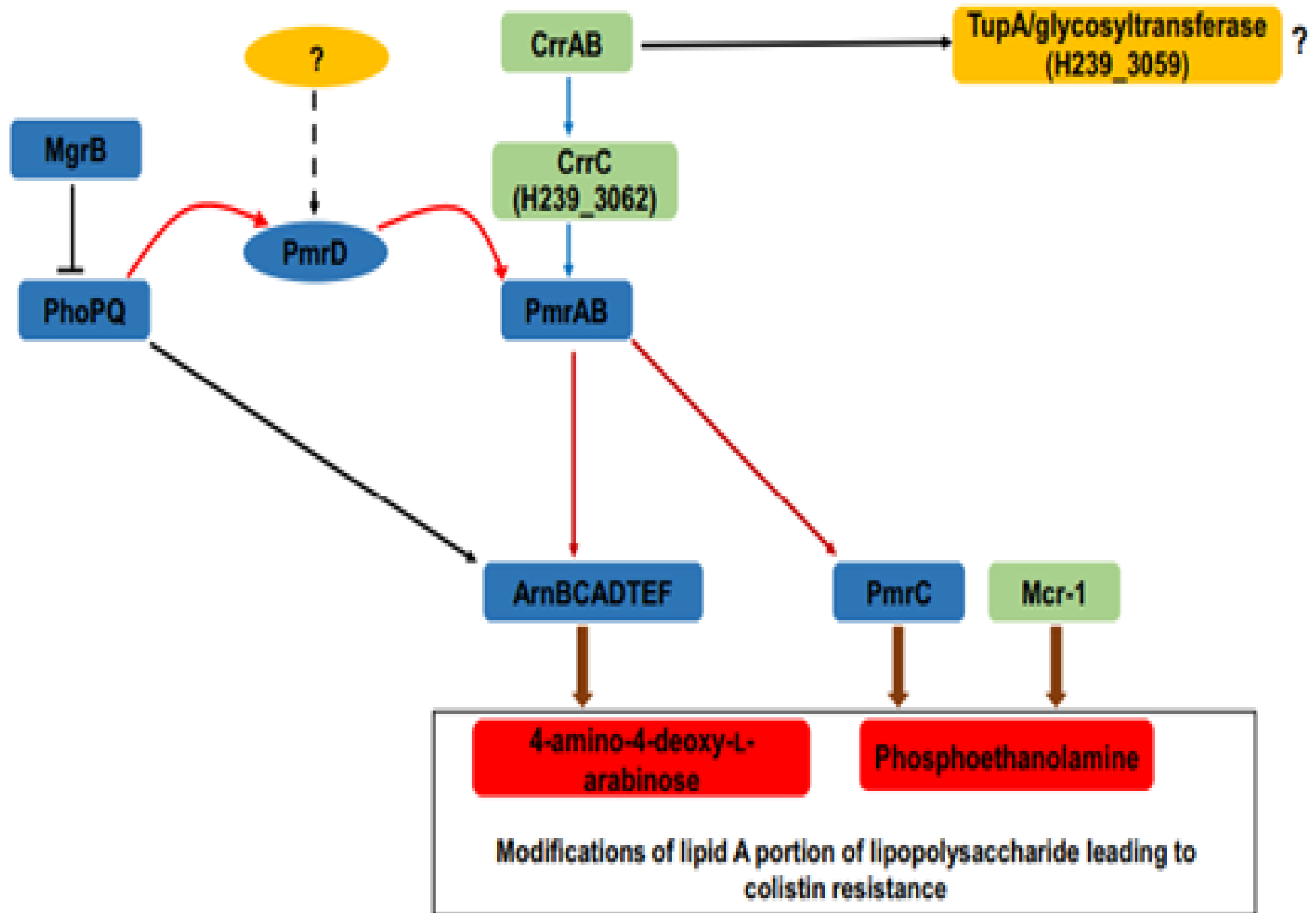
10/10/2016 Atualizações para a Classe Médica

Detecção do gene responsável pela resistência à polimixina mediada por plasmídeos (mcr-1) no Brasil.

ANVISA alerta para a identificação de **um novo mecanismo de resistência às polimixinas em *Escherichia coli* mediado por um gene plasmidial, o mcr-1, em amostras clínicas** e também provenientes de animais e alimentos, no Brasil.

Acesse o Comunicado na íntegra, [clikando aqui](#).





Anvisa aprova primeiro antibiótico eficaz contra a superbactéria KPC

Por PRNewswire

© 26 jun 2018, 17h24



SÃO PAULO, 26 de junho de 2018 /PRNewswire/ – A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) acaba de aprovar o medicamento Torgena, da Pfizer, primeiro antibiótico específico para o combate de bactérias resistentes, incluindo a superbactéria *Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC)*, que já é considerada endêmica e, desde 2010, registra aumento da taxa de mortalidade no País, pela falta de opções terapêuticas adequadas.

O medicamento é uma combinação do antibiótico ceftazidima com o avibactam, uma molécula inovadora que confere ao produto superior eficácia sobre uma série de bactérias multirresistentes. Torgena é ainda eficaz contra outras duas

Ameaças urgentes



- Acinetobacter resistente a carbapenêmicos
- Candida auris (C. auris)
- Clostridioides difficile (C. difficile)
- Enterobacteriaceae resistente a carbapenêmicos (CRE)
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente

ANTES DO ANO 2000

- Várias moléculas de ATB
- Indicação: febre
- Evidência: protocolo com grande influência dos especialistas
- Resistência: surgimento principalmente IH
- Tratamento combinado: na maioria dos casos para evitar problemas

DEPOIS DO ANO 2000

- Poucas moléculas de ATB
- Indicação: sepse ou foco evidente
- Evidência: crítica aos especialistas, escassa evidencia de RCT, conflitos de interesses
- Resistência: preservar microbioma
- Tratamento combinado: gravidade clínica + evidência/risco de bactérias MDR



Otimizando antibiótico

- Adequar tratamento empírico o mais breve possível
- Maior precocidade do antibiótico na sepse
- Otimizar dose segundo parâmetros de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD)
- Suspender precocemente o antibiótico nos casos que não exista patologia infecciosa definida
- Espectro mais reduzido possível
- Evitar tratamento desnecessariamente longo



Prevenir infecções e a disseminação de microorganismos multirresistentes



Melhorar a coleta dos dados e divulgá-los



Evitar uso desnecessário de antibióticos e garantir acesso aos antibióticos necessários



Investir no desenvolvimento e melhor acesso a vacinas, terapêutica e diagnóstico para melhor prevenção, tratamento e detecção



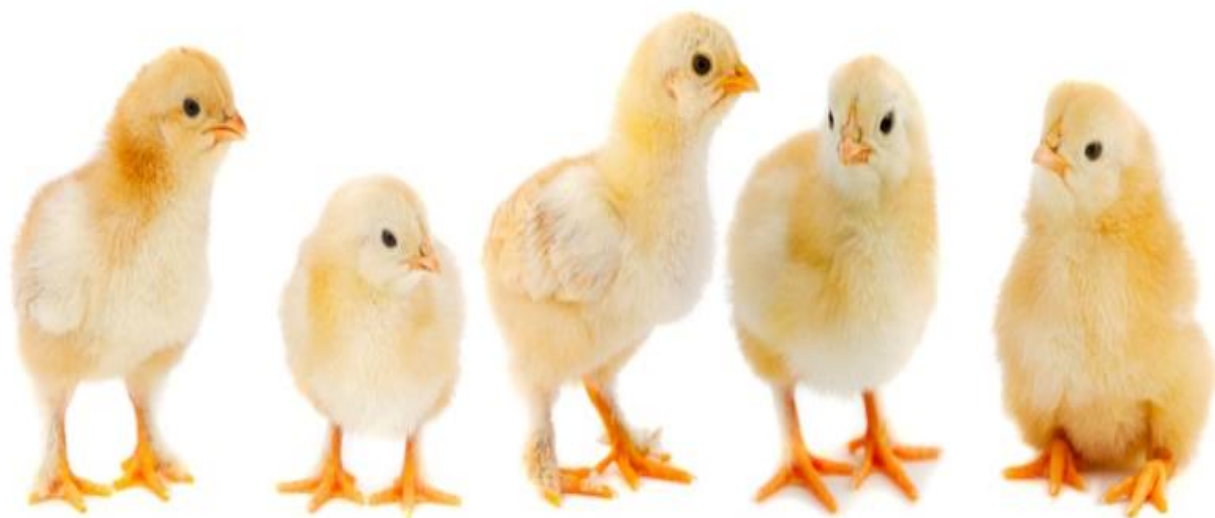
Evite que antibióticos entrem no meio ambiente: melhorar o saneamento e acesso a água potável



CENTERS FOR DISEASE
CONTROL AND PREVENTION

Rebanho bovino recua, mas Brasil segue com mais boi que gente, diz IBGE

País continua com maior criação comercial do mundo, com cerca de 213,5 milhões de animais.



There are more chickens than people in the world

veronica.diniz.rocha@gmail.com



Veronicarocha.infecto