

# OPAS



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS  
Américas

## Alerta Epidemiológico

### Surgimento e aumento de novas combinações de carbapenemases em Enterobacterales na América Latina e no Caribe

22 de outubro de 2021

Diante da mudança na distribuição geográfica das carbapenemases e do surgimento e disseminação de bactérias produtoras de mais de uma dessas enzimas, a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) enfatiza a importância do diagnóstico microbiológico adequado e da implementação efetiva e articulada de programas de prevenção e controle de infecção, bem como regulamentos para o uso ideal de antimicrobianos.

#### Retrospectiva

Durante a pandemia da COVID-19, foi documentado o surgimento de microrganismos extensivamente resistentes a antimicrobianos e um aumento na incidência de resistência aos carbapenêmicos,<sup>1</sup> possivelmente relacionado ao aumento no uso de antibióticos de amplo espectro em pacientes com COVID-19.<sup>2-7</sup> Ao mesmo tempo, tem sido observado um aumento na taxa de infecções relacionadas à assistência à saúde associadas a dispositivos médicos em unidades de terapia intensiva (UTIs), principalmente devido ao cateter vascular central e à ventilação mecânica.<sup>8</sup>

Mesmo antes da pandemia da COVID-19, o surgimento de patógenos Gram-negativos resistentes aos antibióticos carbapenêmicos devido à presença de carbapenemases foi reconhecido como um problema de saúde pública.<sup>9</sup> Atualmente, as enzimas das famílias *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), oxacilinase (OXA), metalo-beta-lactamase de Nova Délhi (NDM), metalo-beta-lactamase codificada por integrom de Verona (VIM) e imipenemase (IMP) são as mais frequentemente detectadas em todo o mundo. Algumas dessas carbapenemases emergiram em espécies bacterianas que facilitaram sua rápida disseminação, o aumento da incidência,<sup>10</sup> ou causaram grandes surtos hospitalares.<sup>11</sup> No entanto, a distribuição geográfica é heterogênea, e certos países e regiões foram mais afetados por alguns tipos, ao passo que outros tipos não foram detectados.<sup>12</sup> Também foram descritos esporadicamente isolados

#### O que são Enterobacterales?

Enterobacterales são uma ordem de bactérias Gram-negativas composta por sete famílias, das quais as mais relevantes do ponto de vista clínico são *Enterobacteriaceae* (que incluem gêneros de bactérias como *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Citrobacter*, entre outros), *Yersiniaceae* (por exemplo, *Yersinia* e *Serratia*), *Morganellaceae* (por exemplo, *Morganella*, *Proteus* e *Providencia*).

Embora as Enterobacterales estejam geralmente relacionadas a doenças humanas, muitas também fazem parte da flora intestinal normal.

**Citação sugerida:** Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. Alerta Epidemiológico Surgimento e aumento de novas combinações de carbapenemases em Enterobacterales na América Latina e no Caribe 22 de outubro de 2021. Brasília, D.F.: OPAS/OMS, 2021

@ Organização Pan-Americana da Saúde • <http://www.paho.org/>

de Enterobacteriales que coproduzem dois ou mais tipos de carbapenemases.<sup>13,14</sup> Uma consideração adicional é o aumento da interação entre humanos e animais de companhia, dada a ocorrência de casos documentados de patógenos produtores de carbapenemases entre esses animais e a possível transmissão animal-humana.<sup>15</sup>

## Sumário da situação na América Latina e no Caribe

A Rede Latino-americana de Vigilância da Resistência a Antimicrobianos ([ReLAVRA](#)) monitora a resistência a carbapenêmicos em bacilos Gram-negativos há mais de 15 anos. Entre 2006 e 2010, em alguns países, foi detectada resistência aos carbapenêmicos em *K. pneumoniae*. Entre 2010 e 2019, os países dessa rede relataram aumento lento, porém contínuo, da resistência, com grande heterogeneidade em magnitude, atingindo uma prevalência superior a 60% em alguns países. Essa alta prevalência deve ser interpretada com cautela, pois pode haver algum viés na seleção de cepas para vigilância.

Em revisões da literatura sobre a epidemiologia dessas enzimas na América Latina e no Caribe publicadas em 2017 e 2021, foi descrita a ampla disseminação de Enterobacteriales em toda a região, notadamente carbapenemases do tipo KPC, que se tornaram endêmicas em alguns países. Também foi descrita a presença de outras carbapenemases, como NDM, e em menor extensão IMP e VIM.<sup>16,17</sup>

Desde o início da pandemia, as autoridades nacionais de vários países da região, com base nos resultados dos laboratórios nacionais de referência membros da ReLAVRA, emitiram alertas sobre o surgimento de **Enterobacteriales produtores de carbapenemase (CPE, do inglês carbapenemase-producing Enterobacteriales)** não descritos anteriormente, ou um número crescente de isolados que coexpressavam duas ou mais dessas enzimas. Uma seleção deles está relacionada a seguir:

- A **Argentina** descreveu em seu alerta que, durante o período de maio a novembro de 2020, foi identificada a coprodução de KPC e NDM como a combinação mais prevalente de carbapenemases (16%) entre as *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos (CRE) recebidas no laboratório de referência nacional. Essa combinação não havia sido documentada anteriormente no país.<sup>18</sup>
- No **Uruguai**, foi observado aumento de isolados produtores de KPC e NDM, de 1% durante 2017-2019 para 3,3% entre janeiro de 2020 e maio de 2021.<sup>19</sup>
- No **Equador**, foram emitidos alertas sobre os primeiros isolados coprodutores de KPC e NDM (*K. pneumoniae*), e de KPC e OXA-48 (*Escherichia coli*) no início de 2021.<sup>20</sup>
- Na **Guatemala**, foi emitido um alerta sobre a detecção dos primeiros isolados pertencentes ao complexo *Enterobacter cloacae* que produziam KPC e NDM em julho de 2021.<sup>21</sup>
- No **Paraguai**, em julho de 2021, foram relatados os primeiros isolados que coproduziam as carbapenemases KPC e NDM em dois isolados de *K. pneumoniae*.<sup>22</sup>

Além disso, foi relatado o surgimento de carbapenemases que não haviam sido detectadas anteriormente em nível nacional: os primeiros isolados de Enterobacteriales produtores de NDM foram identificados em **Belize**,<sup>23</sup> e os primeiros isolados de carbapenemases OXA-48 foram identificados no **Chile** e na **Guatemala**.<sup>24,25</sup>

Devido à natureza plasmídica dos genes que codificam essas enzimas e ao fenótipo multirresistente dessas enterobactérias clínicas, a probabilidade de disseminação desses mecanismos de resistência é muito alta. Seu surgimento, que resultou em um aumento significativo da resistência aos carbapenêmicos em Enterobacterales, juntamente com a coexistência de mecanismos de resistência às polimixinas, limita o tratamento antimicrobiano para esses patógenos. A disseminação de carbapenemases duplas também está sendo observada regionalmente em bactérias não fermentadoras, como *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp.

## Recomendações

Diante dessas descobertas, a OPAS/OMS recomenda que os estados-membros implementem e fortaleçam a vigilância epidemiológica e a investigação para detectar e caracterizar os mecanismos de resistência aos carbapenêmicos, a fim de adotar medidas oportunas para prevenir a transmissão nas unidades de saúde, bem como implementar efetivamente programas para otimizar o uso de antimicrobianos.<sup>26,27</sup>

Recomenda-se que todos os setores envolvidos na interface homem-animal-ambiente trabalhem de forma coordenada e efetiva para amenizar a situação atual.

## Vigilância e investigação epidemiológica

O achado de isolados produtores de carbapenemases não descritos anteriormente, ou carbapenemases duplas/múltiplas, deve ser considerado de alto risco epidemiológico devido à sua capacidade de gerar surtos, devendo ser detectados e contidos em tempo hábil. Para tanto, são sugeridas as seguintes ações:

- Aumentar a participação de laboratórios clínicos em sistemas de vigilância para a detecção oportuna de bactérias produtoras de carbapenemases (duplas/múltiplas), a fim de orientar medidas de controle oportunas.
- No nível dos laboratórios de referência nacionais, aplicar um protocolo regional para a detecção de carbapenemases.<sup>18</sup>
- Notificar imediatamente a detecção de microrganismos com esses tipos de mecanismos de resistência aos comitês de controle de infecção das unidades de saúde, bem como às autoridades de saúde pública competentes em nível nacional e, se aplicável, em nível internacional por meio dos Pontos Focais Nacionais (PFNs) do Regulamento Sanitário Internacional (RSI).
- Divulgar as informações obtidas e fazer recomendações para alertar os profissionais de saúde e tomadores de decisão em todos os níveis.

## Detecção laboratorial

A fim de fortalecer a capacidade dos laboratórios de microbiologia, é recomendado:

1. Detectar microrganismos que produzam duas ou mais carbapenemases. Os testes fenotípicos convencionais podem não detectar a presença de duas ou mais carbapenemases, o que subestimaria a presença de uma ou de ambas.
  - Portanto, os laboratórios de microbiologia clínica devem ter as ferramentas necessá-

rias para a detecção fenotípica de isolados produtores de duas ou mais carbapenemases, utilizando algoritmos elaborados pelo laboratório de referência regional adaptados aos recursos e à epidemiologia nacionais, ou fluxogramas que incluam mais de uma estratégia de detecção, combinando diferentes metodologias a serem aplicadas para aqueles isolados suspeitos de produzir esse tipo de enzimas.

## 2. Caracterizar os tipos de carbapenemases.

- Pode ser utilizada imunocromatografia ou métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), tanto por meio de sistemas comerciais quanto por técnicas desenvolvidas internamente.
- O laboratório de microbiologia clínica deve ter capacidade para identificar o tipo de carbapenemase usando protocolos de trabalho definidos, além de ter capacidade para identificar tratamentos antibióticos alternativos.

Se houver suspeita de carbapenemases incomuns ou mais de uma enzima, recomenda-se enviar a cepa ao laboratório de referência nacional ou regional para confirmação e tipagem molecular.

## **Prevenção e controle de infecção**

O surgimento de bactérias que abrigam esses genes demonstra a capacidade desses microrganismos de evoluir rapidamente, adquirir plasmídeos que carregam vários genes de resistência, persistir no ambiente hospitalar e se disseminar com sucesso. Portanto, são indicadas medidas e técnicas administrativas rígidas de prevenção e controle de infecções no ambiente hospitalar para pacientes colonizados ou infectados por patógenos produtores de carbapenemase.

Conforme afirmado no manual da OMS de 2019 para prevenção e controle da disseminação de organismos resistentes aos carbapenêmicos,<sup>28,29</sup> é essencial estabelecer estratégias multimodais que incluam, pelo menos:

- higiene das mãos;
  - vigilância de infecções e colonizações (particularmente CPE);
  - precauções de contato;
  - isolamento de pacientes (em quartos individuais ou coorte);
  - limpeza ambiental.
- A realização de triagens (culturas de amostras colhidas por swabs retais ou perianais) para detectar a colonização de CPE deve ser orientada pela epidemiologia local e avaliação de risco. As populações que devem ser cogitadas para essa vigilância de pacientes colonizados incluem:
    - pacientes com colonização/infecção prévia por CPE;
    - contatos de pacientes colonizados ou infectados por CPE;
    - pacientes com história de hospitalização recente em instituições endêmicas de CPE.
  - O objetivo dessas culturas de vigilância é orientar as medidas de prevenção da propagação/disseminação de CPE; portanto, é necessário implementar medidas de precaução de contato até que os resultados das culturas sejam obtidos.

## Tratamento antimicrobiano

Devido à complexidade do tratamento, não há consenso internacional sobre a combinação ou a dosagem ideal para o tratamento de microrganismos que produzem duas ou mais carbapenemases até o momento. Portanto, os especialistas em doenças infecciosas devem prescrever o tratamento antimicrobiano com base no contexto local. Portanto, é fundamental conhecer os padrões de resistência locais para que as medidas sejam direcionadas e adequadas, orientando e otimizando o tratamento com antibióticos para os pacientes.

Recomenda-se reforçar o uso adequado de antimicrobianos por meio da implantação de programas de otimização do seu uso (PROAs) para preservação de sua atividade.

## Referências

1. Farfour E, Lecuru M, Dortet L, Le Guen M, Cerf C, Karnycheff F, Bonnin RA, Vasse M, Lesprit P, SARS-CoV-2 Hospital Foch study group. 2020. Carbapenemase-producing Enterobacterales outbreak: Another dark side of COVID-19. *Am J Infect Control*. 48(12):1533-36.
2. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. 2020. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 71(9):2459-68.
3. Founou RC, Blocker AJ, Noubom M, Tsayem C, Choukem SP, Dongen MV, Founou LL. 2021. The COVID-19 pandemic: a threat to antimicrobial resistance containment. *Future Sci OA*. 7(8):FSO736.
4. Ghosh S, Bornman C, Zafer mm. 2021. Antimicrobial resistance threats in the emerging COVID-19 pandemic: where do we stand? *J Infect Public Health*. 14(5):555-60.
5. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, Olaru ID, Gallandat K, Leclerc QJ, Fuller M, Willcocks SJ, Hasan R, van Kleef E, Chandler CI. 2021. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *Elife*. 10:e64139.
6. US Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 and antibiotic resistance. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>
7. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, Cerpa M, Joseph GA, Maki G, Zervos MJ, Dely P, Boncy J, Sati H, Del Rio A, Ramon-Pardo P. 2021. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 104:250-4.
8. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, Patel PR, Wong E, Xu SY, Smith B, Edwards JR, Dudeck MA. 2021. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 3:1-14.
9. Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. 2021. Escalating antimicrobial resistance among *Enterobacteriaceae*: focus on carbapenemases. *Expert Opin Pharmacother*. 22(11):1455-73.

10. Logan LK, Weinstein RA. 2017. The epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 215(suppl\_1):S28-S36.
11. French CE, Coope C, Conway L, Higgins JP, McCulloch J, Okoli G, Patel BC, Oliver I. 2017. Control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect.* 95(1):3-45.
12. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, Westblade LF. 2018. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. *Clin Infect Dis.* 66(8):1290-7.
13. Lalaoui R, Djukovic A, Bakour S, Hadjadj L, Sanz J, Salavert M, López-Hontangas JL, Sanz MA, Ubeda C, Rolain J-M. 2019. Genomic characterization of *Citrobacter freundii* strains coproducing OXA-48 and VIM-1 carbapenemase enzymes isolated in leukemic patient in Spain. *Antimicrob Resist Infect Control.* 8:167.
14. Tang Y, Zhou Y, Meng C, Huang Y, Jiang X. 2020. Co-occurrence of a novel VIM-1 and FosA3-encoding multidrug-resistant plasmid and a KPC-2-encoding pKP048-like plasmid in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11. *Infect Genet Evol.* 85:104479.
15. Sellera FP, Da Silva LCBA, Lincopan N. 2021. Rapid spread of critical priority carbapenemase-producing pathogens in companion animals: a One Health challenge for a post-pandemic world. *J Antimicrob Chemother.* 76(9):2225-9.
16. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. 2017. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 15(3):277-97.
17. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, Vega S, Nuñez D, Cuellar L, Bavestrello L, Castañeda-Méndez PF, Villalobos-Vindas JM, Villegas MV. 2021. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 19(2):197-213.
18. Antimicrobial Agents Service. National Institute of Infectious Diseases Dr. Carlos G. Malbrán. Epidemiological Alert. Emergence of double carbapenemase-producing Enterobacteriales. Newsletter No. 4. April 2021. Disponível em: <http://antimicrobianos.com.ar/2021/04/alerta-epidemiologica-enterobacteriales-doble-productores-de-carbapenemasas/>.
19. Statement: Double carbapenem-producing *Enterobacteriaceae* in Uruguay. Bacteriology Unit of the Department of Public Health Laboratories (DLSP, per its acronym in Spanish), August 2021.
20. Co-production of carbapenemases in Enterobacteriales isolates in 2 hospitals in Ecuador, 2021. National Reference Center for Antimicrobial Resistance. National Institute for Public Health Research (INSPI, per its acronym in Spanish) - Dr. Leopoldo Izquieta Pérez. Approved for dissemination, March 11, 2021.
21. Ministry of Public Health and Social Assistance of Guatemala. Department of Epidemiology. Alert Update due to the appearance of OXA-48-like carbapenemase-producing isolates. July 1, 2021. Disponível em: <http://portal.ins.gob.gt/media/attachments/2021/09/14/circular-no.-27-alerta-cabapenemasa-oxa-1.pdf>.



22. Ministry of Public Health and Social Welfare of Paraguay. Antimicrobial resistance alert to all laboratories in the country. July 12, 2021. Disponível em: <https://www.mspbs.gov.py/portal/23539/alerta-por-resistencia-antimicrobiana-a-todos-los-laboratorios-del-pais.html>.
23. Belize. Alert Information received via personal communication. Central Medical Laboratory (CML).
24. Chile. Alert Information received via personal communication. Institute of Public Health (ISP, per its acronym in Spanish).
25. Ministry of Public Health and Social Assistance of Guatemala. Department of Epidemiology. Epidemiological Alert for the first finding of OXA-48 type carbapenemases in Guatemala. December 8, 2020. Disponível em: <http://portal.ins.gob.gt/media/attachments/2021/09/14/circular-17-2020-alerta-carbapenemasas-oxa-48.pdf>.
26. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, Ramón Pardo P, Daikos G, Hsueh P-R, Mehtar S, Petrikos G, Casellas JM, Daciuk L, Paciel D, Novelli A, Saginur R, Pryluka D, Medina J, Savio E. 2013. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: recommendations from an International Working Group. *J Chemother.* 25(3):129-40.
27. Facility Guidance for Control of Carbapenem- Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE): November 2015 Update. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion. CDC 2015. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/79104>.
28. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2017. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789241550178>.
29. Manual de implementação para prevenção e controle da disseminação de organismos resistentes aos carbapenêmicos em nível nacional e de unidades de saúde. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.6). Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/WHO-UHC-SDS-2019-6>.