



XIV Congresso Brasileiro de
Controle de Infecção e
Epidemiologia Hospitalar
19 A 22 DE NOVEMBRO DE 2014 | EXPO UNIVED CURITIBA | CURITIBA | PR



Detecção, investigação e controle de surtos

Beatriz Meurer Moreira
bmeurer@micro.ufrj.br



Universidade Federal
do Rio de Janeiro



Instituto de Microbiologia

Roteiro

- Princípios básicos - surtos no ambiente de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS)
- Os passos de uma investigação – usando um exemplo do início da era das ESBL
- Um mundo cada vez mais conectado e a complexidade da tipagem de cepas
- Considerações finais

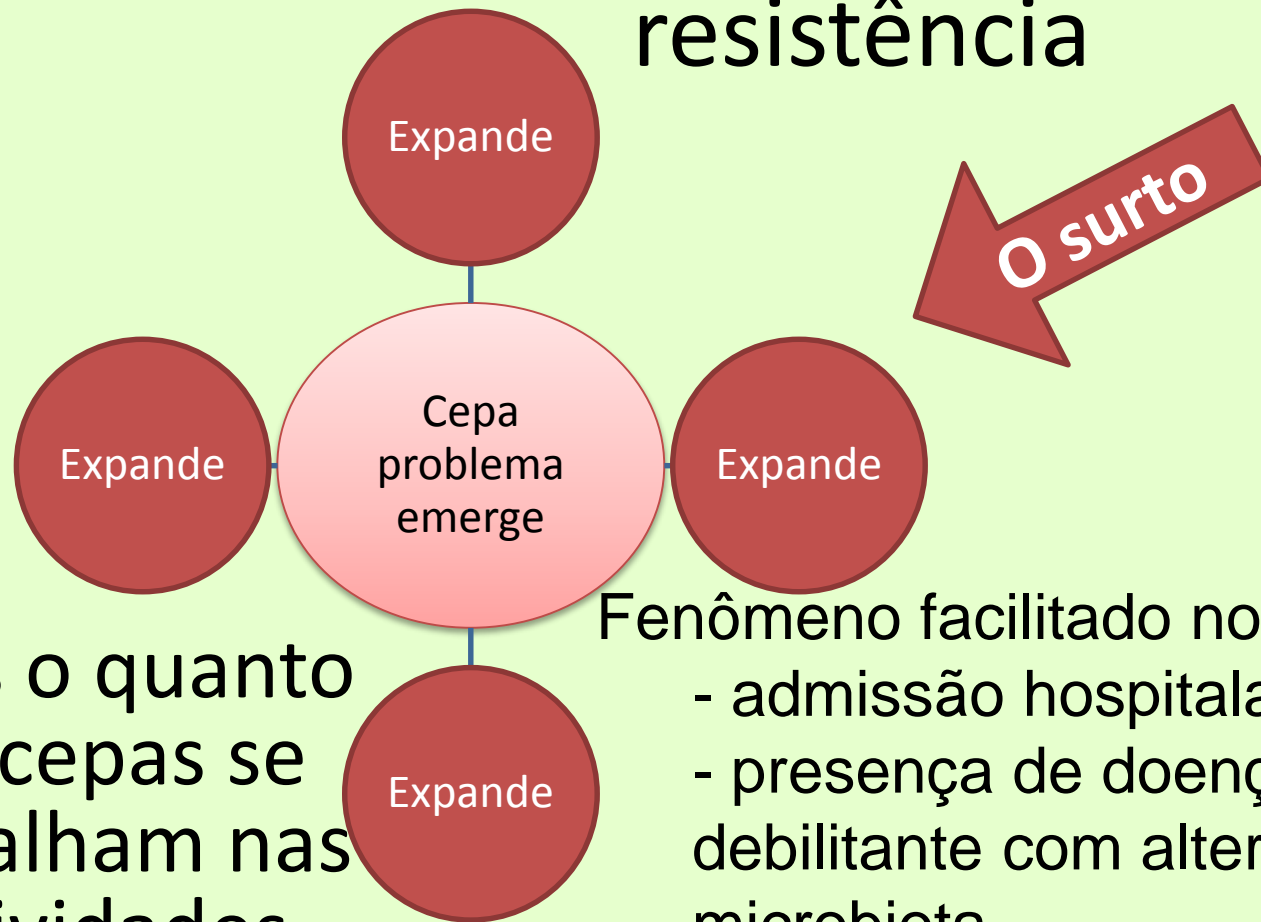
Infecções associadas aos cuidados com a saúde - IRAS

- São dinâmicas
 - Ocorrência depende de cuidados médicos – um processo em evolução
 - Agentes infecciosos mudam com o tempo, região geográfica, tipo de cuidados
 - A maior parte das infecções é endêmica ou esporádica
 - Controlada em atividades de rotina
 - Infecções epidêmicas: taxas estatisticamente maiores do que infecções basais
- Portanto a **vigilância** é um componente essencial de qualquer estratégia para detectar surtos e controlar IRAS

Investigações especiais

- Investigações epidemiológicas são precipitadas por
 - ↑ na prevalência de um patógeno em particular
 - Um agrupamento de pacientes com infecção
 - Identificação de amostra bacteriana com um perfil de susceptibilidade distinto

A dinâmica do aparecimento da resistência



Mas o quanto
as cepas se
espalham nas
atividades
normais?

Fenômeno facilitado no contexto da

- admissão hospitalar
- presença de doença de base debilitante com alteração da microbiota
- pressão seletiva pelo uso de antimicrobianos

Johnson & Clabots, 2006

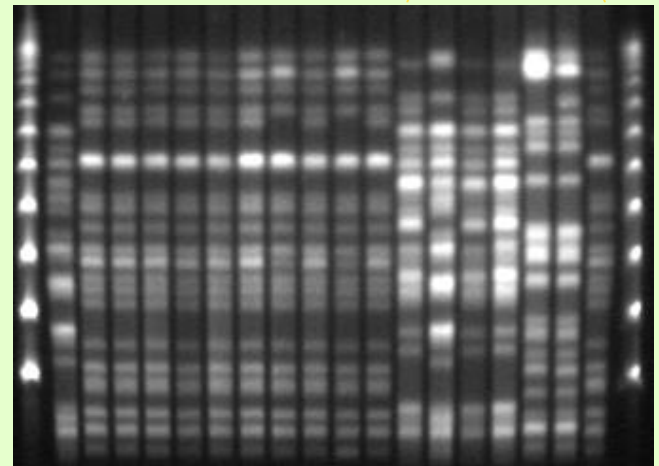
Estudo prospectivo, longitudinal, de vigilância microbiológica envolvendo 6 membros de uma família – 5 humanos e um cão

- mulher: 50 anos na pré - menopausa com cistite por *Escherichia coli*
- Marido (49 anos), 2 filhas (13 anos), 1 filho (11 anos)
- O cão da família

Amostras: urina (da mãe) e fezes (todos)

- no episódio de ITU
- após 3 semanas
- após 7-9 semanas
 - 5 colônias de cada espécime

- Tipagem das cepas PFGE
- Clone: similaridade 94% (até 3 diferenças nas bandas)



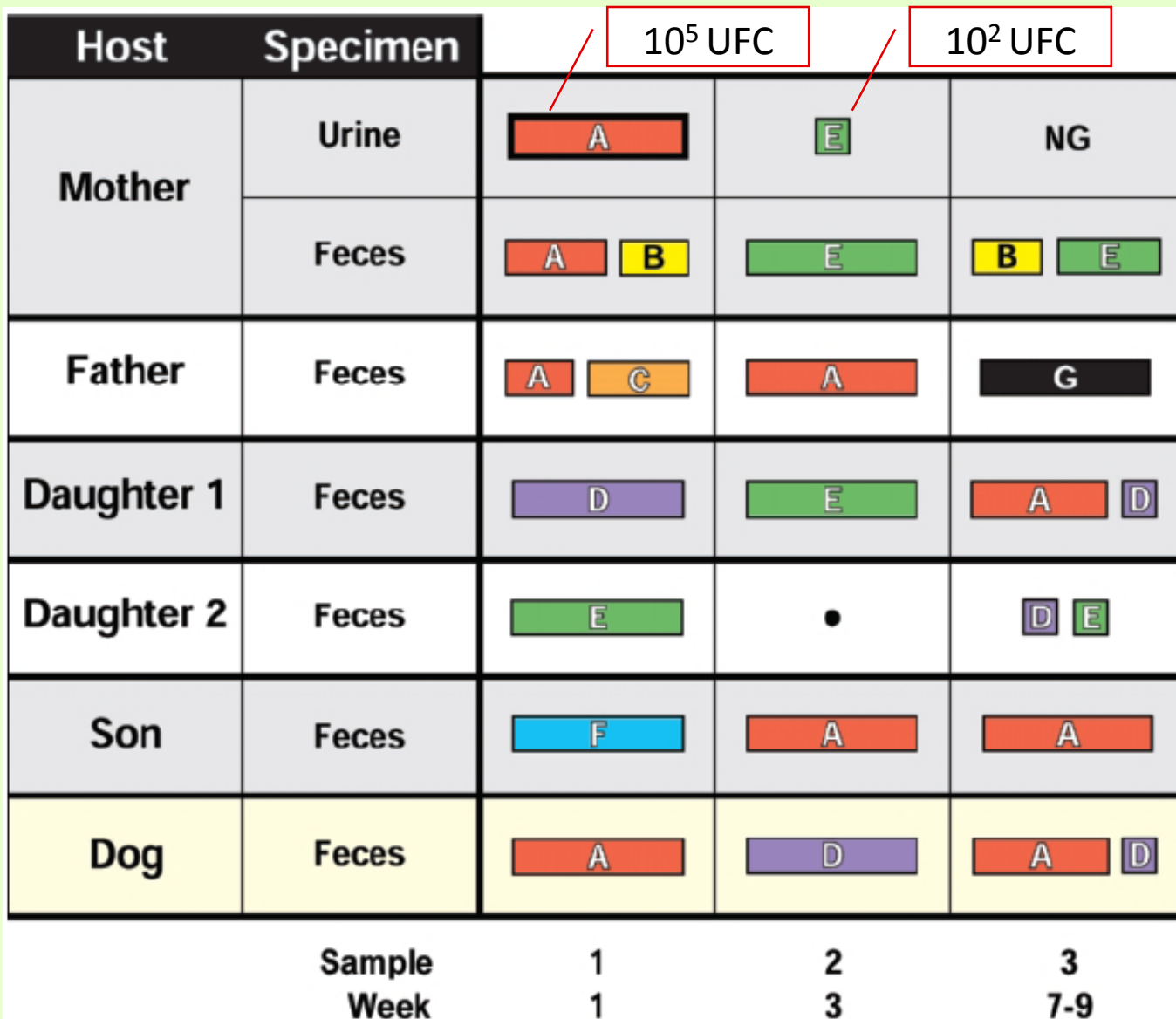
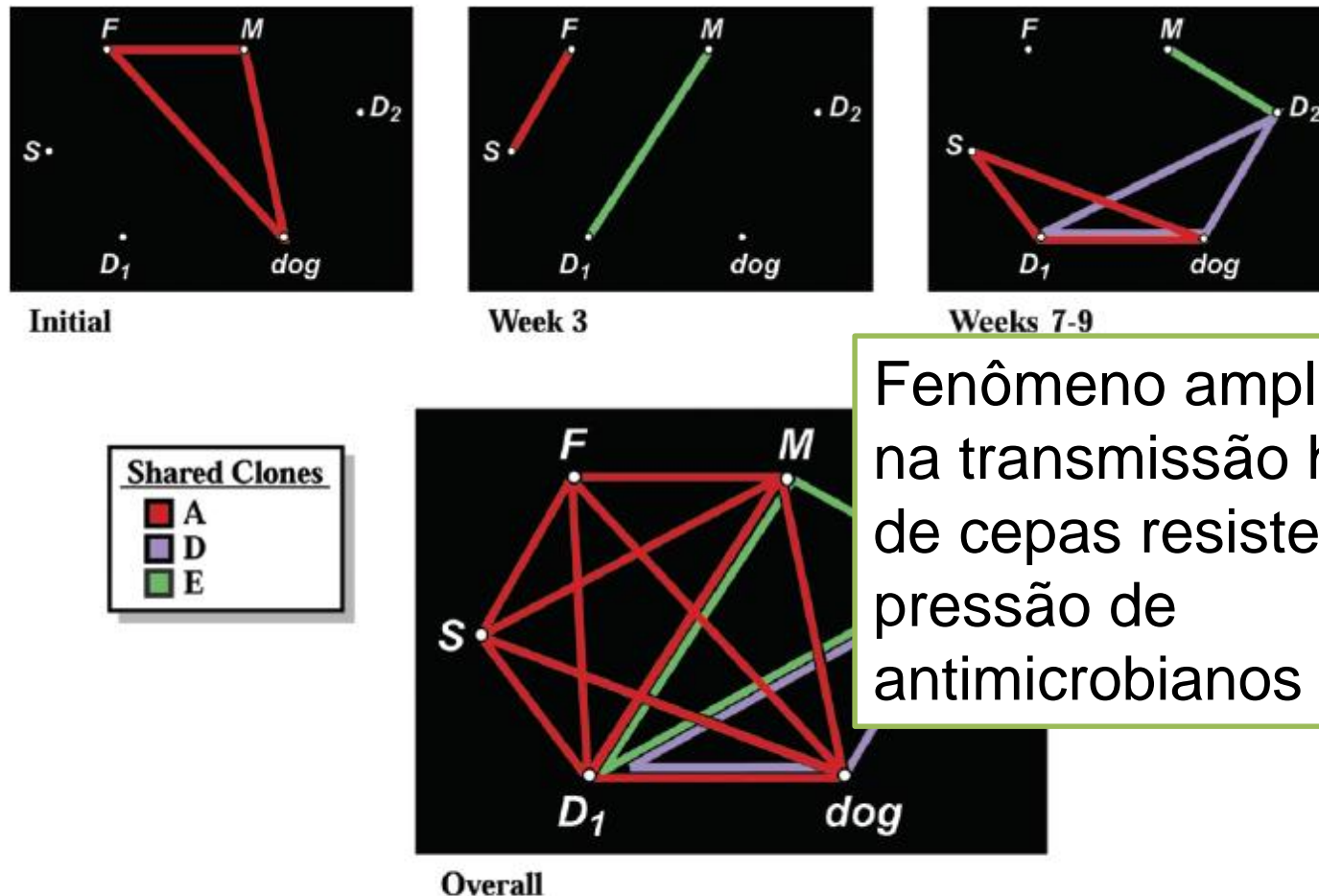


Figure 2. Distribution of *Escherichia coli* clones among 6 household members by host, specimen type, and sampling point. Different colors correspond with unique clones (pulsotypes). The width of colored bar indicates number of colonies from that specimen accounted for by the particular clone (0–5). *Bullet*, no sample. NG, no growth.

Clones que causam infecção urinária são particularmente capazes de persistir em indivíduos e se disseminar entre hospedeiros próximos



Fenômeno amplificado na transmissão hospitalar de cepas resistentes sob pressão de antimicrobianos

Figure 3. Clone-sharing relationships among 6 household members at 3 individual sampling points (*top*) and overall (*bottom*). Colored lines indicate presence of indicated clone (A, red; D, purple; E, green) in both members of a particular host pair, either at the same sampling point (*top*) or overall (*bottom*). More clone-sharing pairs are evident in the bottom panel than in the 3 top panels combined.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Global Report
on surveillance



World Health
Organization

2014

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention



**Agência Nacional de
Vigilância Sanitária**

NOTA TÉCNICA Nº 1/2010

**Medidas para identificação,
prevenção e controle de infecções
relacionadas à assistência à saúde por
microrganismos multirresistentes**

COMUNICADO DE RISCO Nº 002/2013 - GVIMS/GGTES-ANVISA

Atualização do Comunicado de Risco nº 001/2013 - GVIMS/GGTES-Anvisa, que trata da Circulação de micro-organismos com mecanismo de resistência denominado "*New Delhi Metalobetalactamase*" ou NDM no Brasil.

**E urgente controlar surtos
precocemente**

**É urgente controlar a
disseminação de cepas
resistentes**

O passo-a-passo de uma investigação

- Exemplo: um agrupamento de IRAS por *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido (ESBL)
- Final dos anos 1990 no Rio de Janeiro
- UTI neonatal

Silva, C. L. P. et al. J Hosp Inf. 47:198 - 206, 2003
Almeida, V. C. et al. Microb Drug Resist. 11: 21-5, 2005

1997

Investigação

Controle

Em julho, 3 pacientes com ICS *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração, UTIN privada

26 leitos, equipe de enfermagem em número adequado, facilidades para higiene de mãos.

Sem casos no ano anterior

Questionamentos

- É um surto com transmissão cruzada de uma cepa epidêmica de KpESBL
 - Transmissão cruzada no hospital pode ter ocorrido, ou
 - Existe uma fonte comum
 - Uma **intervenção** pode envolver a identificação das fontes de transmissão.
- Ou o agrupamento é de casos por cepas diferentes?
 - Cepas selecionadas por excessivo uso de cefalosporinas de 3ª geração neste hospital
 - Portanto, uma intervenção pode ser a interrupção do uso destes antimicrobianos neste hospital?

Para detectar a fonte: quais os fatores de risco?

K. pneumoniae pode ser adquirida como

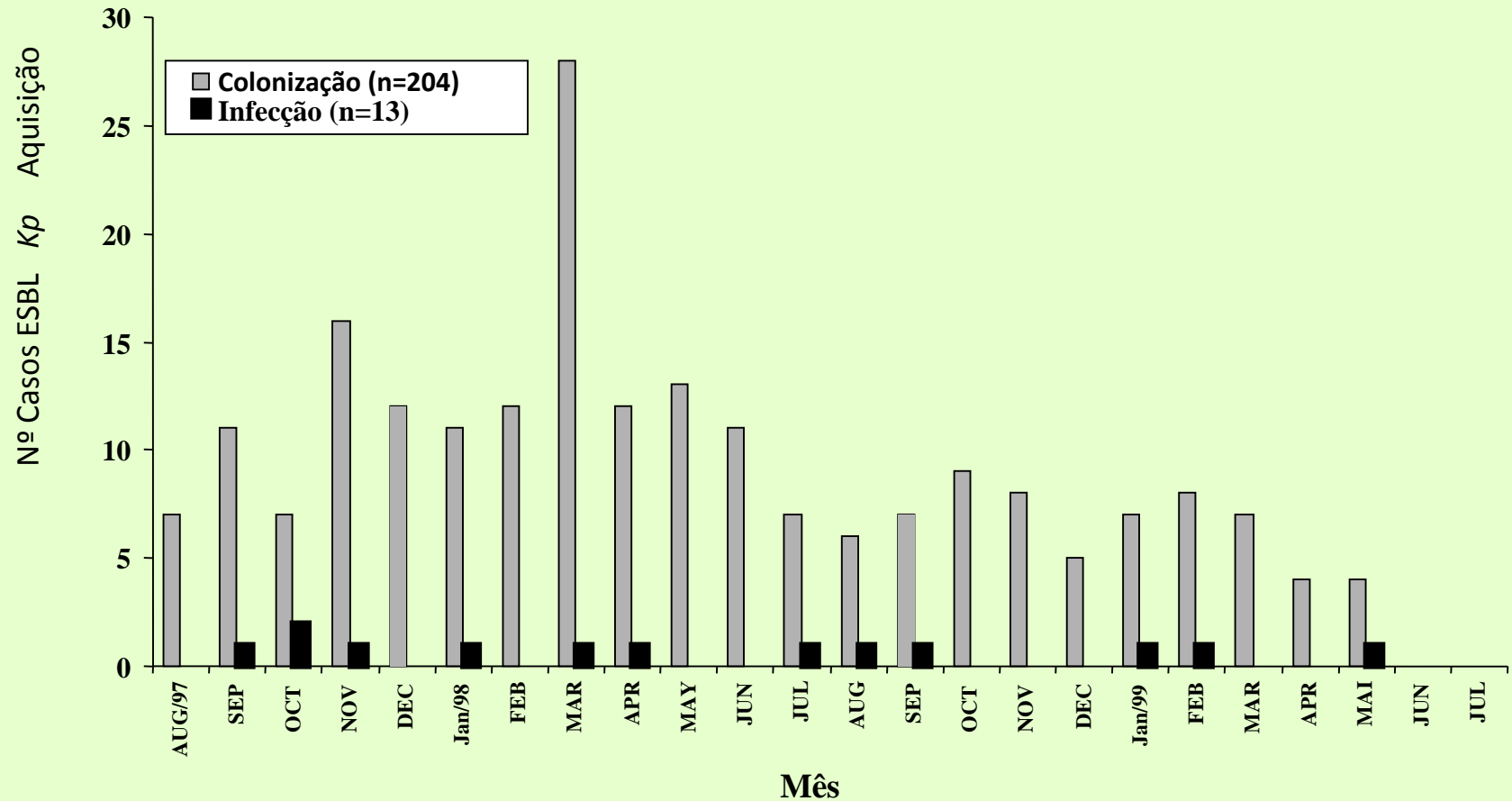
- **infecção** verdadeira
- ou **colonização**

fatores de risco para infecção versus colonização podem ser distintos

Objetivos do estudo

1. Determinar se as amostras de KpESBL pertenciam a uma única cepa ou cepas distintas
2. Identificar os fatores de risco para aquisição de KpESBL (colonização ou infecção)

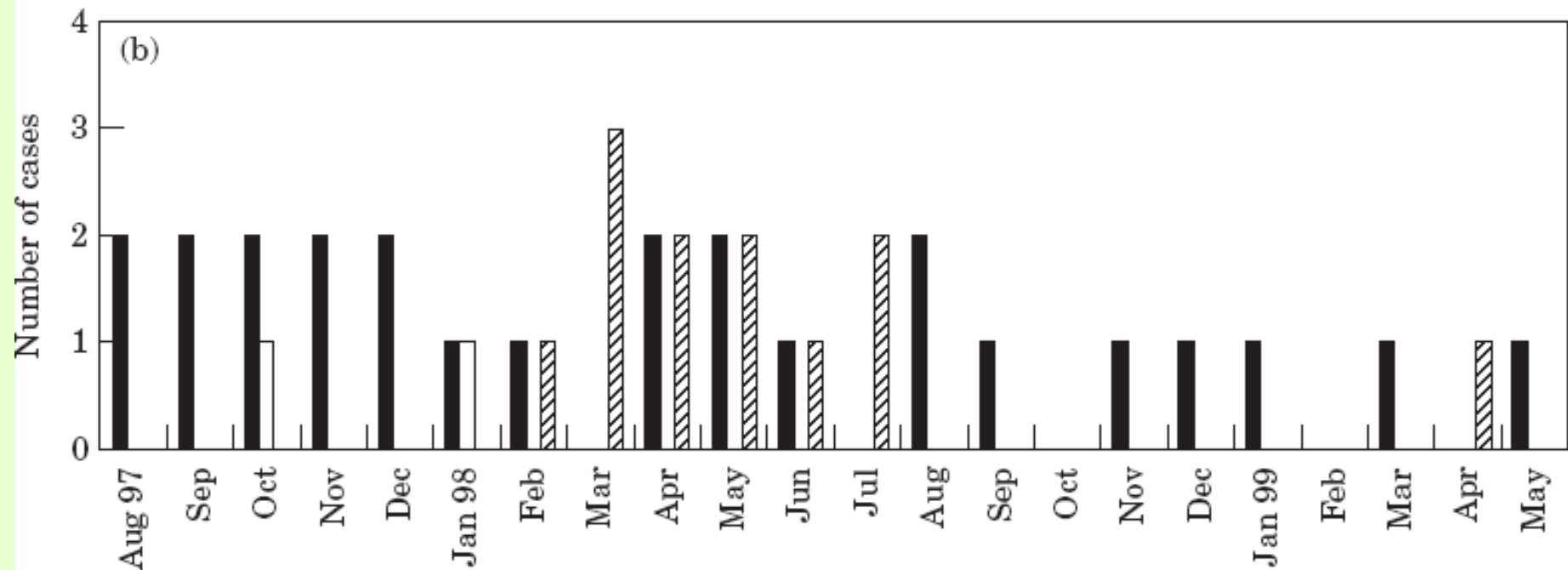
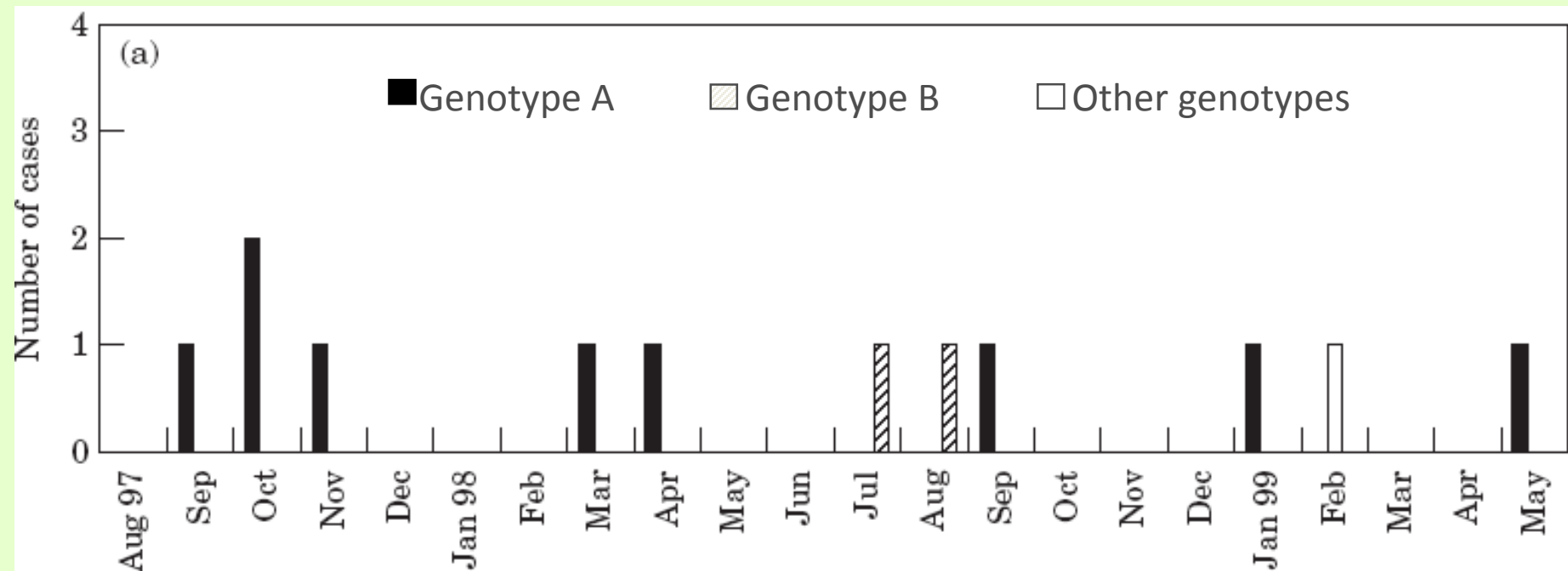
Resultados: a curva do surto



Colonização infecção

Resultados: tipagem - PFGE

- Uma cepa do surto (A) compreendia
 - 75% (9/12) das amostras de infecção e
 - 64% (25/39) das amostras de colonização
- Uma segunda cepa (B) compreendia
 - 17% (2/12) das amostras de infecção e
 - 31% (12/39) das amostras de colonização



Fatores de risco para colonização

- 383 neonatos foram submetidos a rastreamento
- 379 permaneceram por ao menos 2 dias sem colonização por KpESBL e foram analisados: 217 (57%) adquiriram colonização

Fator	HR (95% CI)
-------	-------------

Cefalosporina e aminoglicosídeo	4,6 (1,5-14,3)
---------------------------------	----------------

Cada dia na UTIN	1,3 (1,2-1,4)
------------------	---------------

Fatores de risco para infecção (13 neonatos) Análise multivariada

Variável	OR (CI 95%)
Colonização por KpESBL	5,2 (1,6-17,1)
Uso de cateter vascular central	13,9 (2,7-71,3)

Conclusões do estudo de KpESBL

- O uso da tipagem molecular permitiu distinguir um agrupamento de infecções como um surto.
 - 75% das amostras isoladas no período eram parte do surto!
- Uso de regime com cefalosporina e cada dia de hospitalização aumentavam o risco de colonização
- Uma vez que o neonato estivesse colonizado, um procedimento invasivo precipitava a infecção

Controle do surto

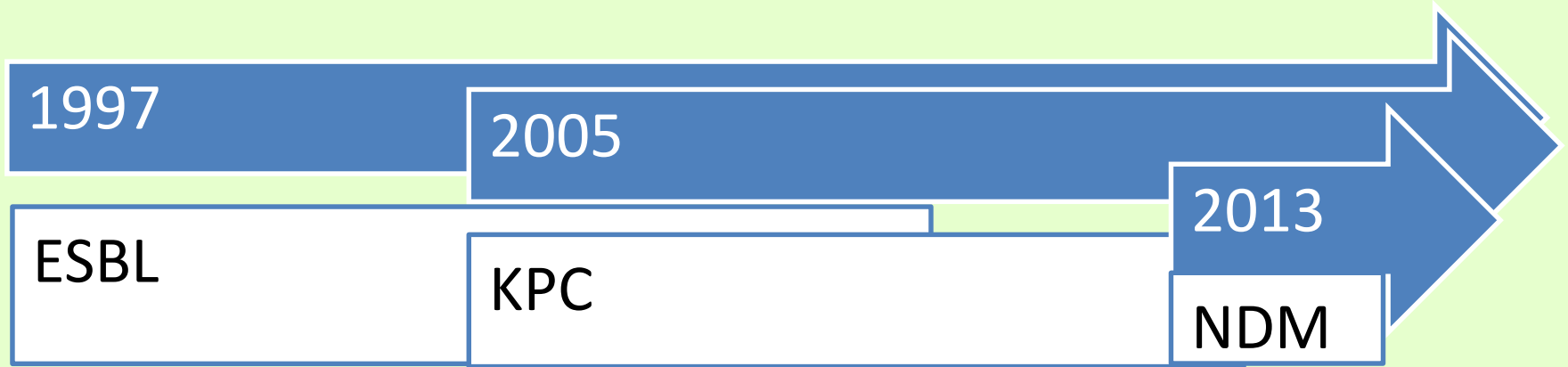
- Treinamentos da equipe de saúde para higiene de mãos e uso de luvas
- Limpeza da unidade diariamente
- Limpeza de ralos das pias e torneiras com hipoclorito 1% semanalmente
- Restrição de cefalosporinas de 3ª geração

1997

Surto de ICS por KpESBL

Investigação

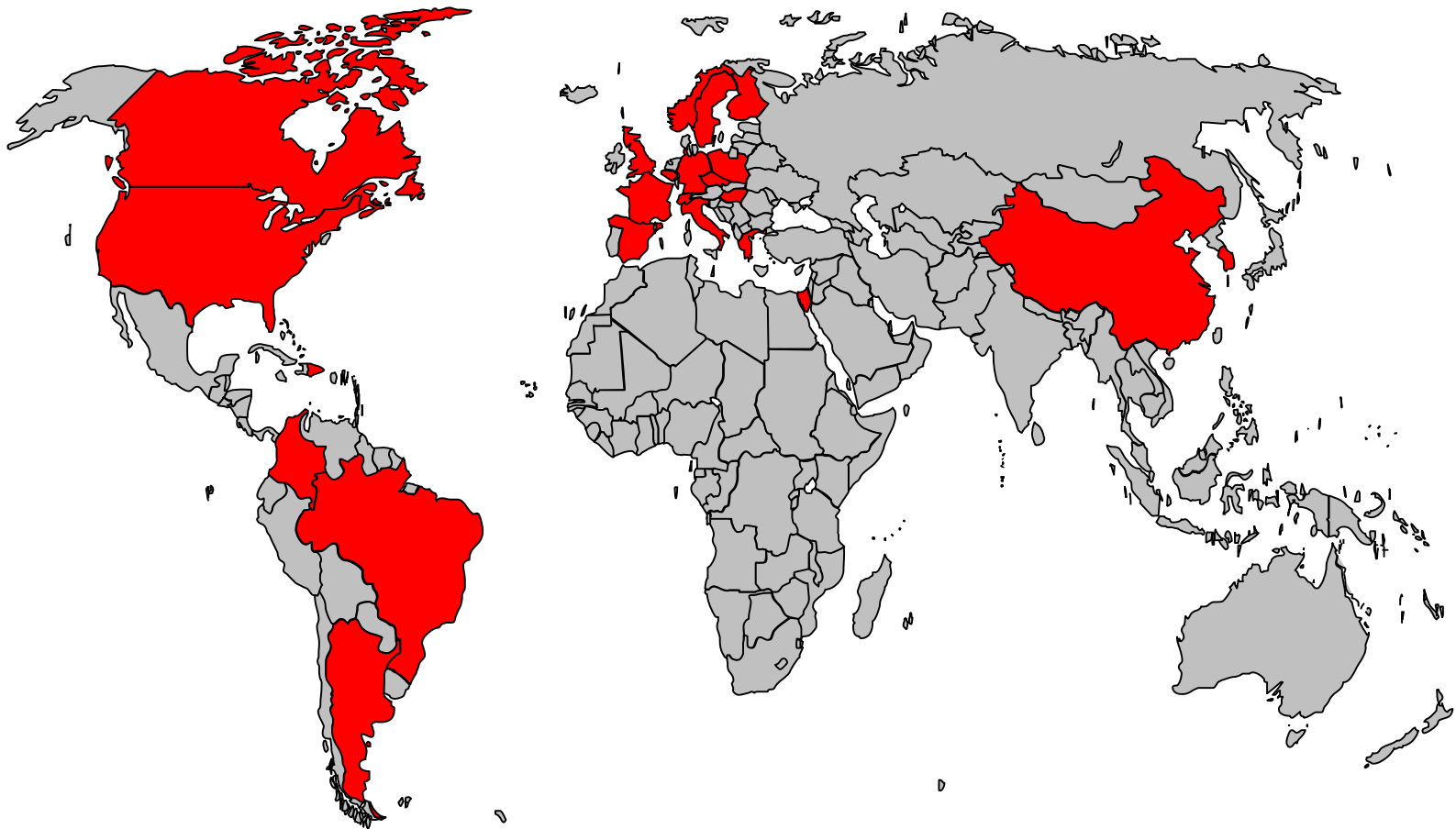
Controle com eliminação do patógeno

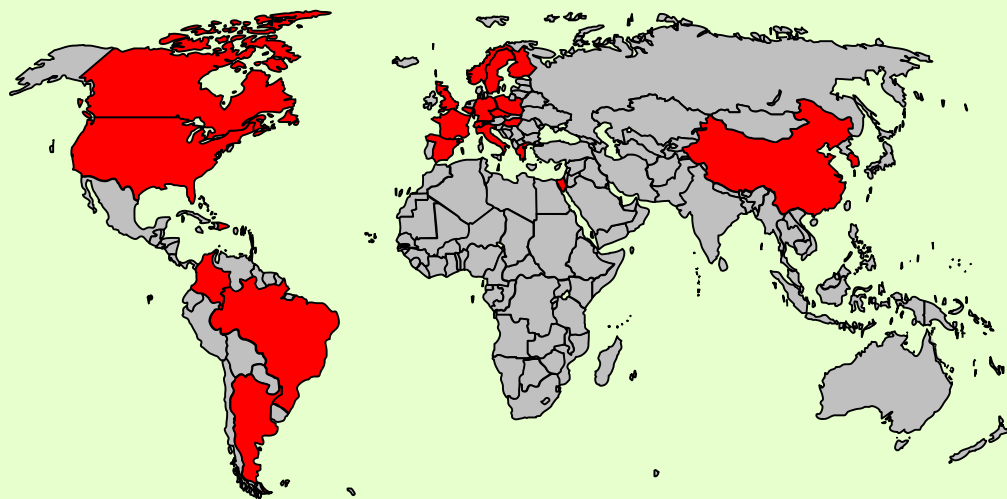


Klebsiella pneumoniae produtora de KPC: 2001



Klebsiella pneumoniae produtora de KPC: 2008





Tráfego aéreo visto
de um satélite



https://www.youtube.com/watch?v=yx7_yzypm5w

A descoberta da disseminação global de cepas

Em janeiro de 2009: comprovada disseminação inter-institucional

Endimiani, JAC: 427, 2009

Análise de 42 amostras de *K. pneumoniae* KPC+ obtidas de 5 instituições dos EU em 2006-2007 (Estados de Nova York, Pensilvânia, Cleveland)

Duas técnicas: rep-PCR e PFGE (resultados concordantes)

- Em média, 3,5 genes de β la/ amostra (variação 3-5)
 - KPC-2 (60%), KPC-3 (40%)
 - TEM-1 (91%), SHV-11(95%) e SHV-12 (50%).
- PFGE: 32 (76%) amostras pertenciam a um único genótipo (tipo A), sendo 20 KPC-2 e 12 KPC-3
- O tipo A foi detectado em todas as 5 instituições

Em fevereiro de 2009: um clone intercontinental (Israel e EU)

- *K. pneumoniae* KPC-3 (AAC: 818, 2009)
 - Emergiu em Israel em 2006-surto nacional
 - Mesmo visto nos EU desde 2000

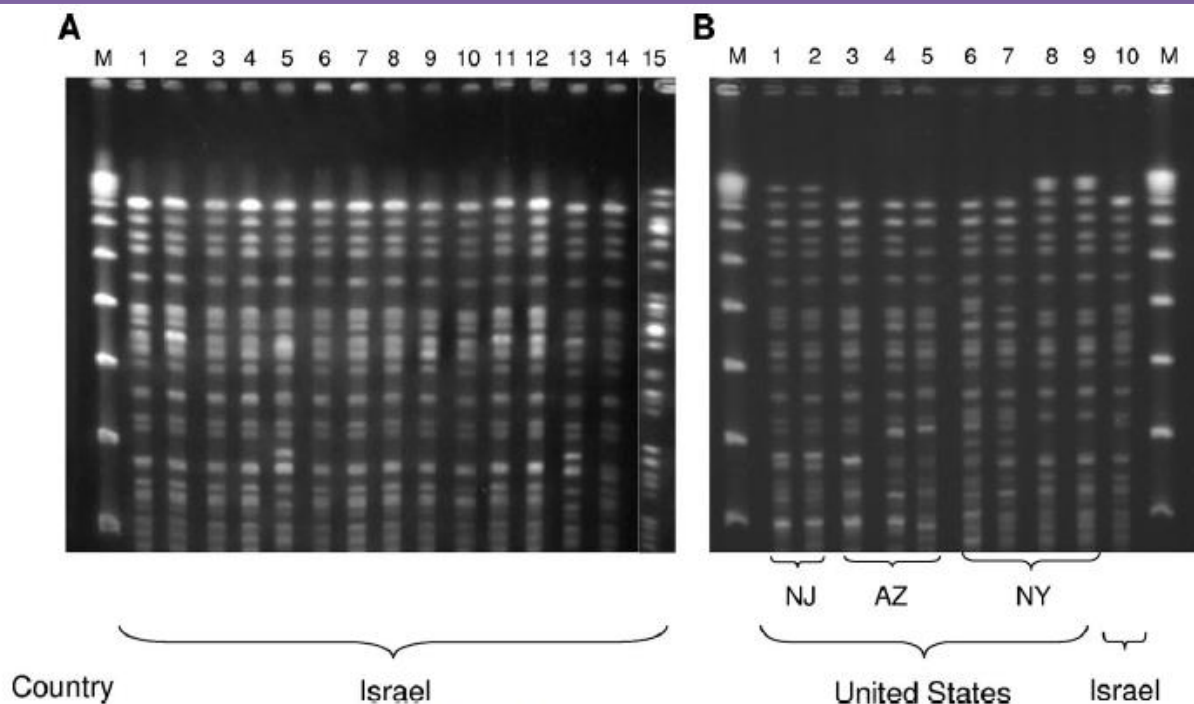


FIG. 1. (A) PFGE (SpeI restricted) of 14 representative KPC-3-producing, carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates from various Israeli hospitals (lanes 1 to 14) demonstrates a nationwide epidemic clone different from a KPC-2-producing clone reported previously in our hospital (6) (lane 15). (B) Genetic relatedness of the predominant Israeli epidemic clone (lane 10) with nine KPC-3-producing *K. pneumoniae* isolates involved in outbreaks in the United States, from New Jersey (NJ; lanes 1 and 2), Arizona (AZ; lanes 3 to 5), and New York (NY; lanes 6 to 9). M, lambda ladder (New England Biolabs).

Em maio de 2009: um clone hiperepidêmico na Grécia

- *K. pneumoniae* KPC-2 (Eurosurveillance 14;21, 2009)
 - Motivação para o estudo: observação de que um paciente com KPC na Suécia e um na França haviam sido hospitalizados na ilha de Creta, Grécia.
 - Em fevereiro/2008 – 40 hospitais representativos do país em tipo e tamanho.
 - 225 amostras com Hodge /teste de EDTA
 - KPC em 18 hospitais (173 amostras)
 - VIM nas outras 52 amostras

2 amostras com
KPC e VIM

Técnicas de tipagem de cepas

Técnicas mais frequentemente usadas

Comparação entre bandas geradas por meio de eletroforese de fragmentos de DNA amplificados ou digeridos (PFGE)

Multilocus Sequence Typing

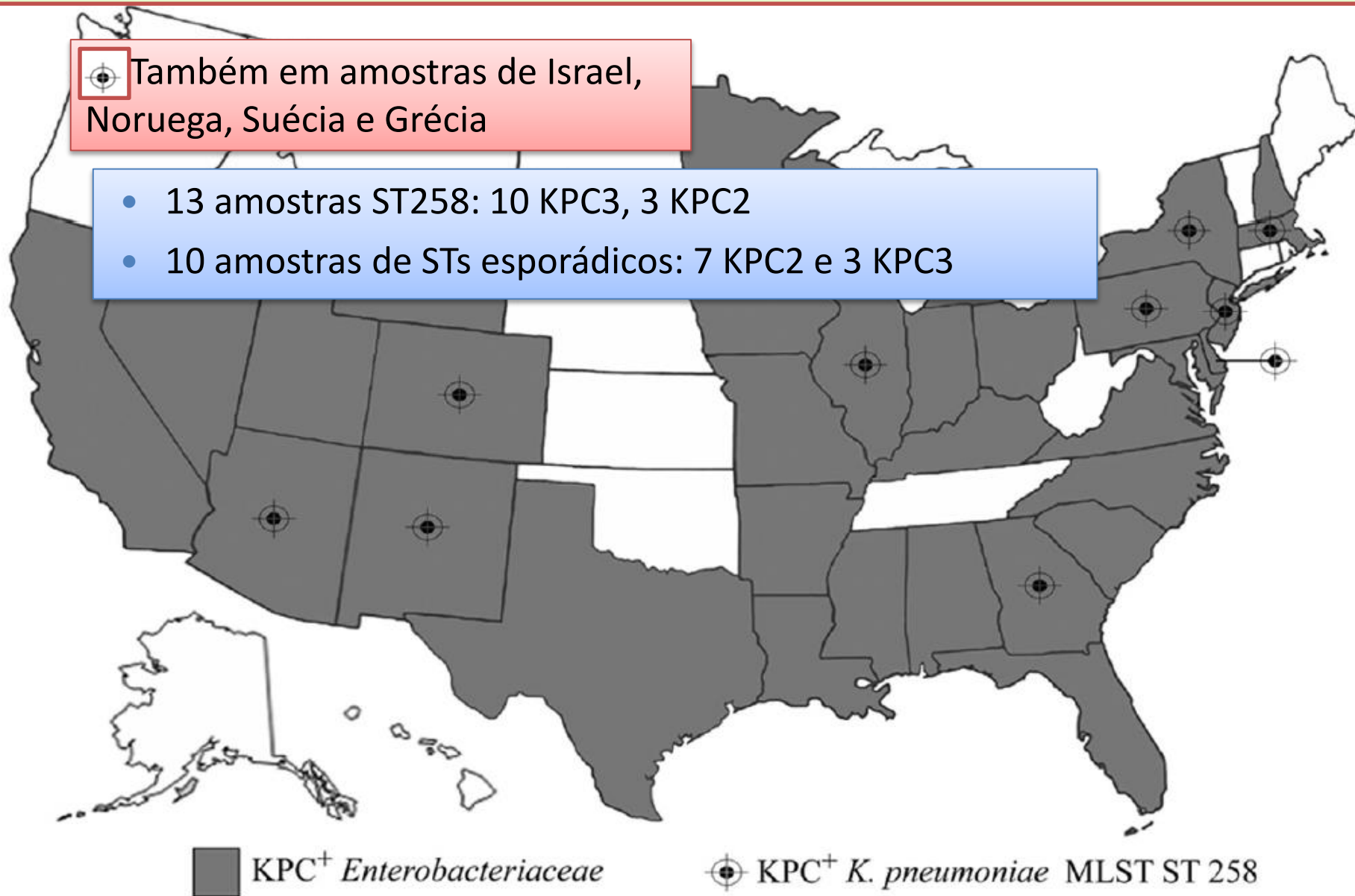
Sequenciamento de fragmentos de genes de manutenção celular, definição de “Tipos”, consulta a banco de dados para comparações internacionais imediatas

Agosto, 2009: MLST de *K. pneumoniae* KPC
Kitchel, AAC: 3365, 2009 (CDC, Israel, Suécia)

- Amostras enviadas ao CDC em 1996-2008 (MIC \geq 2 mg/L para qq carbapenema ou Hodge+)
- 16 estados EU, Índia, Israel - PFGE
 - Um perfil no PFGE predominante (172 amostras – 70%), 23 analisadas em MLST
 - *13 - um ST predominante ainda não relatado no banco de dados do MLST: ST258 (corresponde a 70% de todas as amostras KPC enviadas ao CDC)*
 - *Um variante em um único locus do ST11 , CTX-M15 da Hungria*
 - *Genótipos de PFGE esporádicos correspondiam a outros STs*

☉ Também em amostras de Israel,
Noruega, Suécia e Grécia

- 13 amostras ST258: 10 KPC3, 3 KPC2
- 10 amostras de STs esporádicos: 7 KPC2 e 3 KPC3



CC258 no Brasil

Dissemination of *bla*_{KPC-2} by the Spread of *Klebsiella pneumoniae* Clonal Complex 258 Clones (ST258, ST11, ST437) and Plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among Enterobacteriaceae Species in Brazil

Antimicrob. Agents Chemother. 2011, 55(7):3579. DOI: 10.1128/AAC.01703-10



a triangle, *C. freundii* by a hexagon, and *E. coli* isolates by a rhombus. Bold circles represent STs belonging to CC258 (ST258, ST11, and ST437). Clones analyzed in this study are indicated by arrows. ST25 and ST327 are double-locus variants of each other.

CC258 no Brasil

Clonal Complex 258, the Most Frequently Found Multilocus Sequence Type Complex in KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated in Brazilian Hospitals

Adriana G. Nicoletti, Lorena C. C. Fehlberg, Renata C. Picão, Antônio de O. Machado and Ana C. Gales
Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56(8):4563. DOI:

34 KPC-2-*K. pneumoniae*

13 hospitais, 7 estados, 2008-2010

ST	PFGE pattern(s)	No. of isolates	Location(s) ^b
ST11	A, C, E, F, G, I	10	São Paulo, SP; Porto Alegre, RS; Recife, PE; Belo Horizonte, MG; Brasília, DF
ST17	H	1	Campo Grande, MS
ST70	B	2	João Pessoa, PB
ST133	A	1	São Paulo, SP
ST340	A	1	São Paulo, SP
ST437	A	18	João Pessoa, PB; São Paulo, SP
ST617	D	1	São Paulo, SP
Total % resistance			

Expansion and Evolution 1 of a Virulent, Extensively Drug-Resistant (Polymyxin B Resistant), QnrS1-CTX-M-2- and KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 International High-risk Clone

- Andrade, Vitali, Gaspar , Bellissimo-Rodrigues, Martinez, Darini J. Clin. Microbiol., 7 de maio, 2014
 - Estudo: 7 amostras obtidas em dezembro 2012 – fevereiro 2013
 - Resistentes a carbapenemas
 - Hospital universitário em Ribeirão Preto, São Paulo
 - Caracterização das amostras, ambiente genético da KPC, análise de 10 genes de virulência

CC258/11. Andrade, Vitali, Gaspar , Bellissimo-Rodrigues, Martinez, Darini, J. Clin. Microbiol., 7/ maio/ 2014

Table 1. Patient data and phenotypic and genotypic characteristics of the QnrS1 and KPC-2-producing *K. pneumoniae* ST11-KpI clone

Isolate/ Patient code	Patient data					Pulsotype	Isolate data					Plasmid analyses ⁵	
							Antimicrobial susceptibility ^{1, 2, 3} -						
							MIC (mg/L)						
Gender/ Age	Subjacent disease	Hospital ward	Clinical sample	Outcome	AMI	FOS	TET ⁴	TGC	PB	~ Size(s)	Inc group(s)/pI		
RP01	F/23	Rombo Encephalomyelitis	Neurology	urine	alive	A	16	4	12	4	≤0.5	100, 388, 450	<u>FIIk</u> , FIA
RP04	M/70	Psoriasis, arthritis, Parkinson's disease	Dermatology, Intensive Care Unit	tracheal secretion	death	A	3	4	12	1	≤0.5	100, 388	<u>FIIk</u>
RP29	F/75	Acute myeloid leukemia	Hematology	blood	death	A	3	4	12	4	32	100, 388, 450	<u>FIIk</u> , FIA
RP59 ^{6, 7}	M/36	Acute myeloid leukemia	Hematology	blood	death	A	3	4	2	1	32	100, 388	<u>FIIk</u>
RP60	M/64	Chronic arterial disease, diabetes mellitus, renal insufficiency	General Medical, Cardiology	blood	alive	A	3	4	12	1	≤0.5	100, 388	<u>FIIk</u>
RP62 ⁷	F/66	Chronic arterial disease, diabetes mellitus, renal insufficiency	Geriatrics	venous catheter	alive	A	8	4	2	6	128	100, 388	<u>FIIk</u>
RP66	M/55	Aortic aneurysm (surgery)	Vascular, Intensive Care Unit	urine	death	A1 ⁸	3	4	12	1	≤0.5	100, 388	<u>FIIk</u>

²Antimicrobials and interpretative criteria: AMI, Amikacin (S≤16, I=32, R≥64); FOS, Fosfomicin (S≤64, I=128, R≥256); TET, Tetracycline (S≤4, I=8, R≥16); TGC, Tigecycline (S≤1, R>2); PB, Polymyxin B (S≤2, R>2).

Amostras pertencem a um número limitado de clones

- Difícil estudar surtos
 - O apoio da tipagem de cepas se torna limitado

Sequenciamento do genoma completo (SGC)

Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing

Evan S. Snitkin,¹ Adrian M. Zelazny,² Pamela J. Thomas,¹ Frida Stock,²
NISC Comparative Sequencing Program,³ David K. Henderson,²
Tara N. Palmore,^{2*} Julia A. Seare^{1*}

www.ScienceTranslationalMedicine.org 22 August 2012 Vol 4 Issue 148 148ra116

“A integração de dados epidemiológicos e do genoma produz conhecimento que pode gerar ações que facilitarão o controle da transmissão de patógenos nas instituições”

Investigação de surto com uso de SGC

- Centro Clínico do NIH dos EUA (Bethesda, MD)
- Paciente 1: admissão 31 junho - 15 de julho 2011 (colonizada com KpKPC, sabido)
- Paciente 2: 5 agosto 2011 – KpKPC em aspirado traqueal
 - Nunca foram contactantes
 - Cepas do ST 258
- Surto? Ou nova introdução independente?

Snitkin, 2012

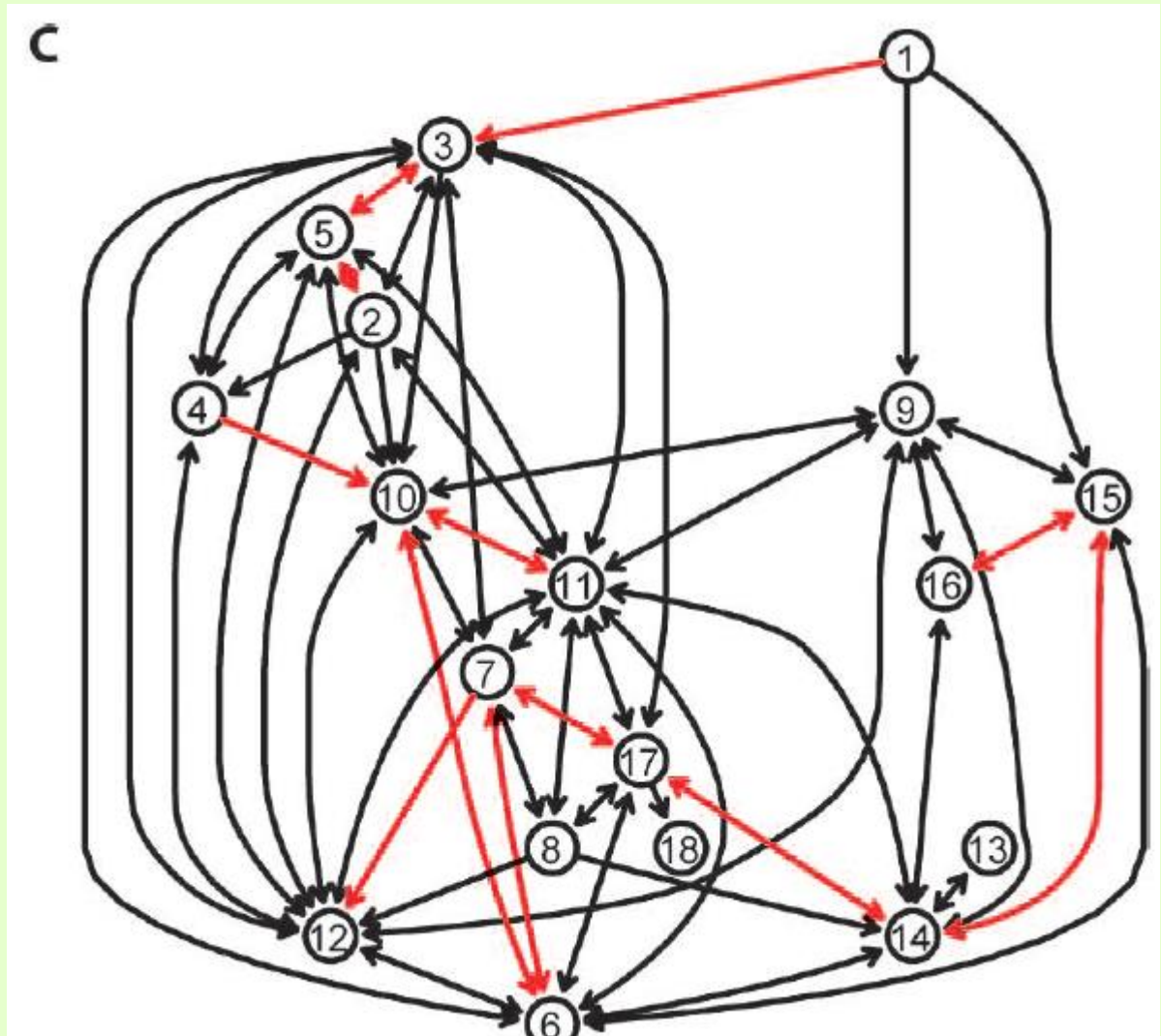
Investigação de surto com uso de SGC

- Total 18 casos até janeiro de 2012
- 10 faleceram, sendo 6 mortes atribuídas à infecção por Kp
- Contenção do surto:
 - Coorte dos colonizados/infectados
 - Coorte do staff de apoio
 - Restrição de atividade dos pacientes fora dos quartos
 - Restrição de visitas
 - Equipamentos de uso único, limpeza dupla dos quartos após a alta, companhia privada contratada para descontaminar UTI e todos os quartos e equipamentos usados pelos pacientes positivos com vapor de peróxido de hidrogênio

Snitkin, 2012

SGC

Levantamento epidemiológico apenas: toda a movimentação dos pacientes – possíveis vias de transmissão



SGC

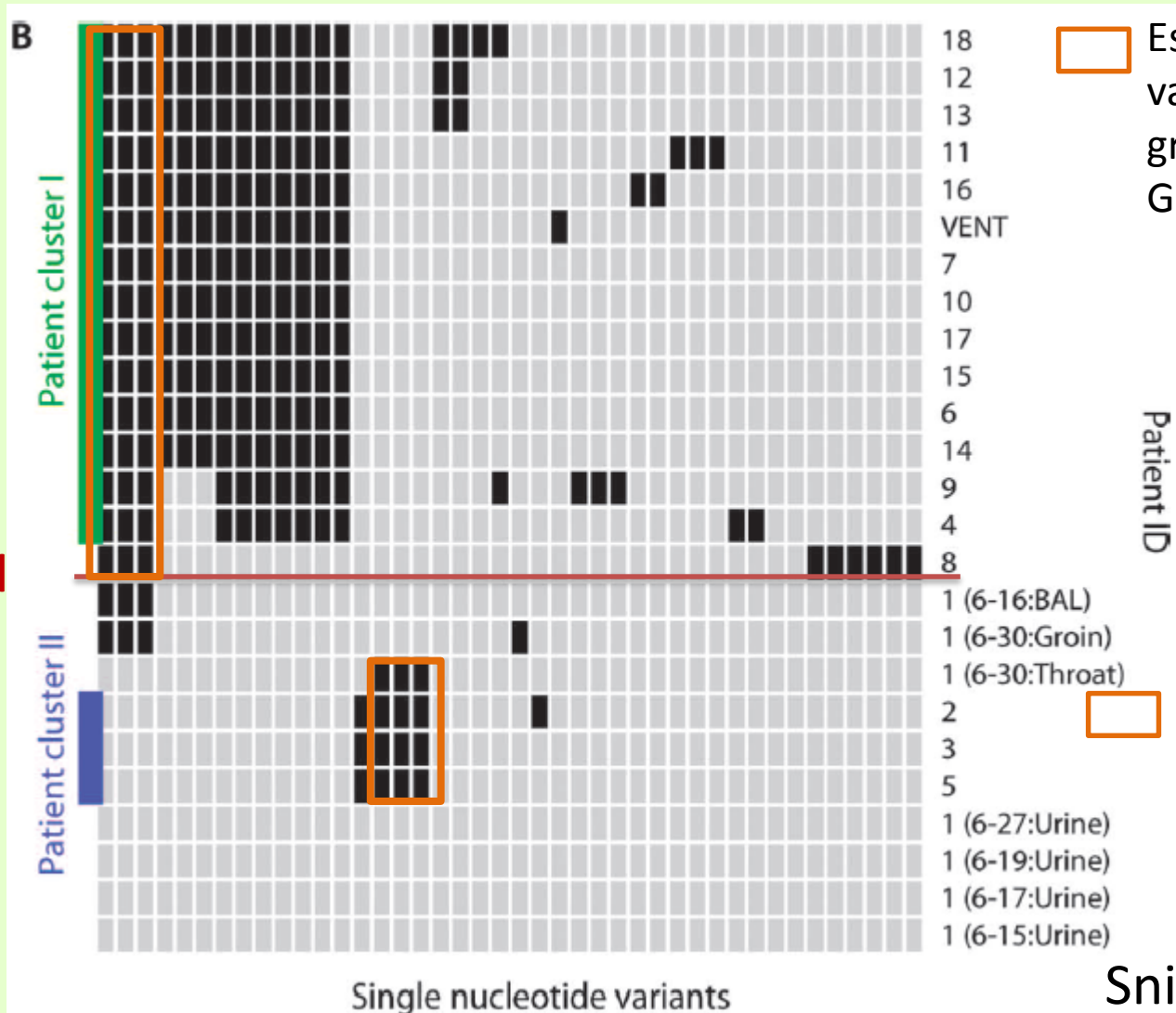
- Paciente 1, SGC:
 - Amostra inicial
 - Como a paciente ficou colonizada durante vários meses, mais 6 amostras de 4 sítios anatômicos foram sequenciadas para verificar a heterogeneidade genética e definir vias de transmissão de forma mais precisa
 - Encontradas 4 variantes
- Outros pacientes: uma amostra de cada um

SGC-comparação das amostras de todos os pacientes

Grupo I

Grupo III

Grupo II

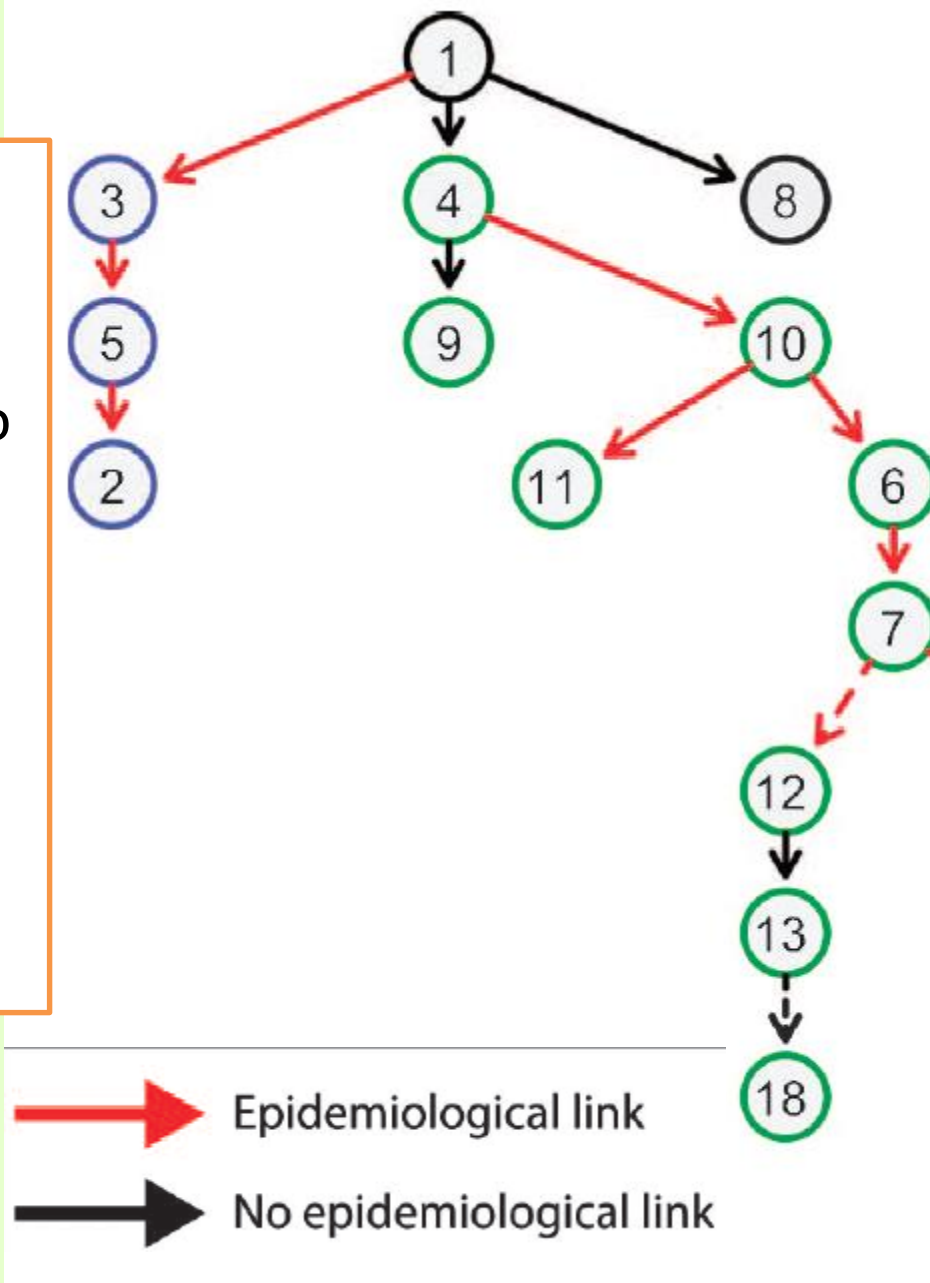


Essas 3 regiões variáveis ligam o grupo I e III ao Grupo II

Essas 3 regiões variáveis ligam o paciente 1 aos outros do Grupo II



Snitkin, 2012

3-5-2
Assim foi
suposto
embora o
paciente
2 tenha
tido
infecção
10 dias
antes do
3!



Pac 6 e VENT
Investigação do
ambiente no
quarto do
paciente 6:
amostra isolada
do respirador
(com uma única
variação no
genoma)

O respirador
tinha sido
tratado com
quaternário de
amônio duas
vezes e
hipoclorito

 Epidemiological link
 No epidemiological link

Considerações

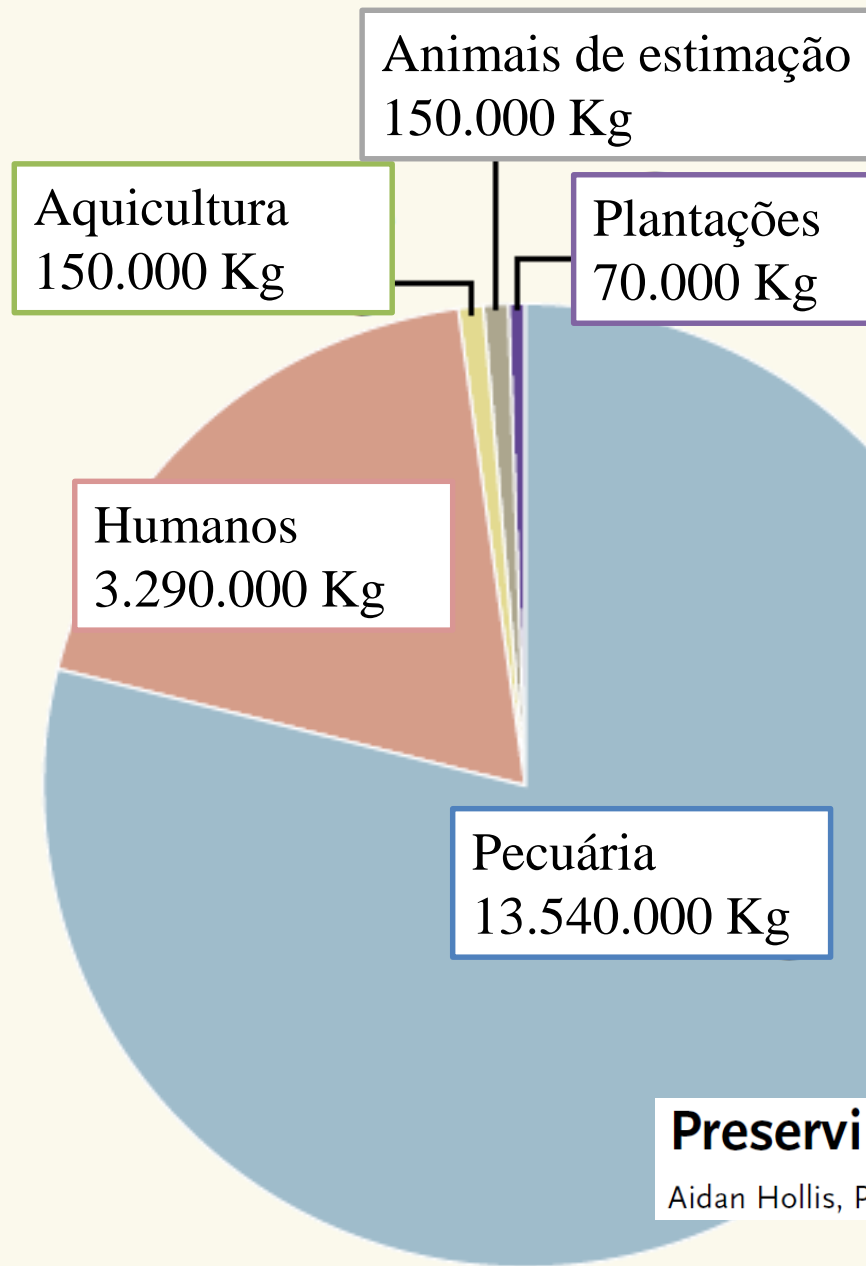
- Demonstrado que o surto foi consequência da introdução de uma única paciente no hospital
- Para o controle foi necessário interromper a disseminação por contato de uma única cepa
 - Contato direto ou por meio de ambiente contaminado
- Portadores não detectados foram a ligação entre vários casos

Uso de antimicrobianos e a investigação de surtos

KpESBL final dos anos 1990s	
Fator de risco	Desfecho
Uso de antimicrobianos	Colonização
Procedimento invasivo	Infecção

Com uma certa exceção ainda da colistina e tigeciclina

- Surtos mais recentes
 - Uso de antimicrobiano frequentemente não é mais necessário e não é fator de risco para emergência de cepas resistentes
 - Transmissão cruzada de cepas ocorre sem efeito de pressão seletiva específica



Preserving Antibiotics, Rationally

Aidan Hollis, Ph.D., and Ziana Ahmed, B.A.Sc.

DECEMBER 26, 2013

N ENGL J MED 369;26