

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Vanessa Pimentel de Oliveira

Infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC e resistentes às polimixinas: avaliação de desfechos clínicos e tratamentos utilizados.

Porto Alegre
2018

Vanessa Pimentel de Oliveira

Infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC e resistentes às polimixinas: avaliação de desfechos clínicos e tratamentos utilizados.

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre P. Zavascki

Porto Alegre
2018

CIP - Catalogação na Publicação

Oliveira, Vanessa Pimentel

Infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC e resistente às polimixinas: avaliação de desfechos clínicos e tratamentos utilizados. / Vanessa Pimentel Oliveira. -- 2018.

84 f.

Orientador: Alexandre Zavascki.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. *Klebsiella pneumoniae*. 2. Polimixinas. 3. Enterobactérias resistentes a Carbapenêmico. 4. Tratamento farmacológico. 5. Infecção. I. Zavascki, Alexandre, orient. II. Título.

Vanessa Pimentel de Oliveira

Infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC e resistentes às polimixinas: avaliação de desfechos clínicos e tratamentos utilizados.

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

Porto Alegre, 19 de dezembro de 2018.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação “Infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC e resistentes às polimixinas: avaliação de desfechos clínicos e tratamentos utilizados”, elaborada por Vanessa Pimentel de Oliveira, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médicas na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Andreza Martins (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof. Dr. Diego Falci (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof. Dra. Maria Helena Rigatto (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof. Dr. Alexandre Prehn Zvascki - Orientador

*'Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca de arrepende'*

(Leonardo da Vinci)

AGRADECIMENTOS

À minha família por todo o esforço e renúncias que fizeram por mim sempre, por todo o amor que sempre me transmitiram. À minha mãe, em especial, que desde criança me despertou o interesse pela arte de ensinar, algo que me inspira até hoje.

Ao meu noivo, que sempre esteve presente nos momentos mais felizes e mais difíceis nos últimos 5 anos. O caminho foi mais feliz e tranquilo, compartilhando contigo esta trilha. Tu também me inspiras como profissional e como ser humano.

Às minhas amigas, Biluana, Dunia e Lizandra, pela força, conforto e por sempre lembrarem quem eu realmente sou, por me incentivarem a seguir em frente. Sem vocês, os últimos 14 anos não teriam a mesma cor.

Às minhas colegas de trabalho, Liliane Pacheco e Caroline Zotelle por me motivarem e me auxiliarem na rotina entre Hospital Universitário de Santa Maria e Porto Alegre, principalmente na reta final do mestrado.

À Thaysa por me ajudar na coleta dos dados e estar sempre disponível. À Cibele pela contribuição em resgatar isolados e auxiliar em nosso trabalho.

A toda equipe do Labresis, pela atenção e competência com as amostras estudadas e todo o apoio fornecido como laboratório de microbiologia e pesquisa.

À Bruna, Isabel e ao professor Eduardo Sprinz por me ajudarem em demandas que surgiram durante o caminho e por toda a atenção dedicada.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, instituição onde fiz residência e onde realizei este estudo, pela qualidade dos serviços prestados em assistência e pesquisa.

Ao professor e meu orientador Alexandre Zavascki, por ter me introduzido à pesquisa, desde 2016, ter me ensinado tanto nestes últimos 5 anos e principalmente por me incentivar na reta final. O professor consegue exercer sua função com excelência, quando motiva seus alunos a serem melhores.

Este trabalho também é dedicado a meu avô Leopoldo e meu padrinho Dirceu, in memoriam, pelos exemplos de vida e carinho recebidos.

E finalmente, a Deus, que tem iluminado meu caminho especialmente neste ano, quando nossa relação criou laços mais fortes.

RESUMO

Base teórica: A resistência a polimixina em *Klebsiella pneumoniae* produtora de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) tem aumentado na última década. A alta mortalidade destas infecções, principalmente em infecções de corrente sanguínea, enfatiza a relevância do tema. Faltam estudos prospectivos que avaliem cura clínica, antimicrobianos utilizados e sobrevida em pacientes com infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC e resistente a polimixina (KP-KPC-RP).

Objetivo: Avaliar cura clínica e mortalidade em pacientes com infecções por KP-KPC-RP e descrever os regimes antimicrobianos utilizados.

Métodos: Coorte prospectiva de pacientes com infecções por KP-KPC-RP em um hospital terciário de ensino em Porto Alegre, no período de abril/2017 a abril/2018. As infecções foram definidas de acordo com os critérios do Center for Disease Control and Prevention (CDC) e a decisão terapêutica era realizada pela equipe assistente. A cura clínica foi definida pelos pesquisadores como ausência de febre por 48 horas consecutivas, leucocitose e sintomas associados a foco infeccioso e presença de estabilidade hemodinâmica. Características dos pacientes e das infecções foram analisadas de acordo com a presença de cura clínica. A concentração inibitória mínima (CIM) aos principais antimicrobianos pelo método de microdiluição foi realizada em todos os isolados para avaliar se o tratamento foi adequado e também confirmar a resistência a polimixina.

Resultados: Foram incluídas 43 infecções. Todos os isolados apresentavam MIC Polimixina B maior que 2 mg/L pelo método de microdiluição em caldo, confirmando resistência a droga conforme breakpoint definido pelo EUCAST. Suscetibilidade a amicacina e tigeciclina foram encontradas em 92 e 25%, respectivamente. Apenas 4 isolados eram suscetíveis a gentamicina. Nenhum outro antimicrobiano demonstrou atividade *in vitro* na análise. Em 14 dias de tratamento, 62,8% dos pacientes apresentaram cura clínica. Esta foi mais comum em sítio urinário (93,8%; 15/16 episódios) comparado a infecções em outros sítios (44,4%; 12/27 episódios) $P=0.001$. Em modelo de regressão logística binário utilizado, a infecção de trato urinário foi a mais comum (37,2% da amostra) e esteve associada significativamente a cura clínica (OR ajustado, 0,07; 95% IC, 0.007-0.60; $P=0.02$). A mortalidade global em 30 dias e intra-hospitalar foi de 16,3% e 23,3% respectivamente. Foi observada maior mortalidade em infecções não urinárias comparado a infecções urinárias: 22,2% versus 6,3% ($P=0.23$) e 33,3% versus 6,3% ($P=0.06$). Vários esquemas terapêuticos foram usados em um limitado número de pacientes, dificultando comparações entre terapêuticas. O uso de amicacina foi associado a maior cura clínica, principalmente em infecção urinária.

Conclusão: Estes resultados sugerem benefício no uso de esquemas terapêuticos contendo amicacina em infecções de sítio urinário, incluindo pielonefrite. Infecções em outros sítios por KP-KPC-RP apresentaram menor frequência de cura clínica em 14 dias de tratamento e elevada mortalidade intra-hospitalar. Tais dados reiteram a preocupação atual sobre o tema e sobre a disponibilidade de novos antimicrobianos no Brasil para tratamento destas infecções.

Palavras-chave: Polimixinas. Resistência. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. *Klebsiella pneumoniae*. Infecção.

ABSTRACT

Background: Polymyxin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KP-KPC) has increased in the last decade. The high mortality in these infections, especially in bloodstream infections, emphasizes the relevance of the topic. There is a lack of prospective studies evaluating clinical cure, antimicrobials used and survival in patients with polymyxin-resistant KP-KPC infections (PR-KP-KPC).

Objective: To evaluate clinical cure and mortality of patients with PR-KP-KPC infections with special focus on the antimicrobial regimens.

Methods: This is a prospective cohort of patients with PR-KP-KPC infections at a tertiary-care teaching hospital in Porto Alegre, from April / 2017 to April / 2018. The infections were defined according Center of Disease Control and Prevention (CDC) and therapeutic decision was performed by medical assistants. Clinical cure was defined by research team as being alive without hemodynamic instability, plus absence of fever for consecutive 48 hours, and resolution of major laboratorial abnormalities and symptoms that were related to the infection diagnosis. Patients and infections data were analysed according presence clinical cure. The minimal inhibitory concentration (MIC) to the main antimicrobials by the microdilution method was performed in all isolates to evaluate if the treatment was adequate and also to confirm resistance to polymyxin.

Results: 43 infections were included. All isolates had MIC Polymyxin B > 2 mg / L by broth microdilution, confirming drug resistance according to breakpoint defined by EUCAST. Susceptibility to amikacin and tigecycline were found in 92 and 25%, respectively. Only 4 isolates were susceptible to gentamicin. No other antimicrobial demonstrated in vitro activity in the analysis. At 14 days of treatment, 62.8% of patients had clinical cure (27/43 inclusions). Clinical cure was higher in urinary tract infection (93.8%; 15/16 UTI) compared to other sites (44.4%; 12/27 episodes) $P = 0.001$. Urinary tract infection was the most common infection (37.2%) and it was significantly associated with clinical cure in a logistic regression model compared to other infections (adjusted OR, 0.07, 95% CI, 0.007-0.60; $P = 0.02$). The overall 30-day and in-hospital mortality rates were 16.3% and 23.3%, respectively. Higher mortality rates were observed in non-urinary infections compared to urinary infections: 22.2% versus 6.3% ($P = 0.23$) and 33.3% versus 6.3% ($P = 0.06$), respectively. Several therapeutic regimens were used in few patients, precluded more conclusive analyzes. Amikacin-containing regimens were most used and it were associated with clinical cure, especially in urinary tract infection.

Conclusion: These results suggest benefit in amikacin-containing therapeutic regimens in urinary infections, including pyelonephritis. Infections in other sites by KP-KPC-PR had lower frequency of clinical cure in 14 days of treatment and high in-hospital mortality. These data confirm the current concern about this question and the availability of new antimicrobials in Brazil for the treatment of these infections.

Keywords: Polymyxins. Resistance. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. *Klebsiella pneumoniae*. Infection.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Mecanismos de resistência as polimixinas envolvendo genes associados a ativação de modificações em lipopolissacarídeos..... 30
- Extraída de Olaitan et al Front Microbiol. 2014 Nov 26; 5:643.
- Figura 2 – Modelo para ativação de sistema de 2 componentes, principalmente PhoPQ e PmrAB, na resistência a polimixinas..... 31
- Extraída de Baron S et al Intern J Antimicrob Agents. 2016; 48: 583-91.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Table 1. Antimicrobial resistance profile of 43 isolates polymyxin B-resistant KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates.	63
Table 2. Characteristics of patients with polymyxin B-resistant KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> infections.	64
Table 3. Clinical cure at the 14 th day and 30-day mortality according the main antimicrobial therapy for polymyxin B-resistant KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> infections.	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

CLSI – Clinical & Laboratory Standards Institute

CMS – Colistimetato de sódio

ESBL – Beta-lactamase de espectro estendido

EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

ICS – Infecção de Corrente sanguínea

KP – *Klebsiella pneumoniae*

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

KP-KPC – *Klebsiella pneumoniae* produtora de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

KP-KPC-RP – *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC resistentes a polimixina.

KP- KPC-SP – *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC e sensível a polimixina.

LPS – Lipopolissacarídeos

MIC – Concentração Inibitória Mínima (sigla em inglês)

PFGE – eletroforese em gel de campo pulsado (sigla em inglês)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1	ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	23
2.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> : MICROBIOLOGIA E FATORES DE VIRULÊNCIA	23
2.3	HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA DOS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA	25
2.3.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e a produção de carbapenemases	26
2.4	KPC-2: FATORES DE RISCO PARA AQUISIÇÃO E DESFECHOS	28
2.5	RESISTÊNCIA A POLIMIXINAS EM KP-KPC	29
2.5.1	Polimixinas e mecanismos de resistência	29
2.5.2	Definição e métodos de detecção de resistência às polimixinas	32
2.5.3	Epidemiologia no Brasil e no mundo e características microbiológicas	33
2.5.4	Fatores de risco associados a infecção por KP-KPC-RP	35
2.5.5	Implicações da resistência a polimixina	36
2.5.6	Desafio terapêutico e alternativas utilizadas	36
3	MARCO CONCEITUAL	43
4	JUSTIFICATIVA	45
5	OBJETIVO GERAL	47
5.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
6	ARTIGO	49
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
	ANEXOS	75
	ANEXO A – TABELAS	75
	ANEXO B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	76

1 INTRODUÇÃO

As Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos tem sido reconhecidas como um problema de saúde pública e ameaça global, devido alta mortalidade e difícil tratamento em infecções de sua etiologia. (1)

Dentre as espécies pertencentes à família, *Klebsiella Pneumoniae* emerge como a principal enterobactéria multirresistente no cenário brasileiro na última década e a produção de carbapenemases, principalmente KPC, como mecanismo mais comum de resistência a carbapenêmicos. (2,3)

Diante da dificuldade de resposta terapêutica e escassez de drogas eficazes, polimixinas foram resgatadas para uso atual e tem sido usadas como base do esquema terapêutico para estas infecções, geralmente associadas a outras classes de antimicrobianos como aminoglicosídeos, carbapenêmicos ou glicilciclinas. (6,8)

Entretanto, estudos recentes descrevem crescentes taxas de resistência a polimixinas em *Klebsiella pneumoniae*, atingindo 25% dos isolados desta bactéria em países com maior incidência como Itália, Grécia e Brasil. Tais dados dificultam ainda mais a escolha de tratamento adequado em infecções por este germe que ocorrem predominantemente em ambiente hospitalar. (22,25)

Infelizmente, a resistência a polimixina em KP-KPC também é associada a maior mortalidade comparada a infecções por cepas de KP-KPC não resistentes a esta droga. Maior mortalidade esta possivelmente associada a maiores taxas de falha clínica ao tratamento e uso de terapêutica inadequada em infecções por KP-KPC-RP. (13,29)

Amicacina, gentamicina e tigeciclina são as drogas com maior suscetibilidade *in vitro* nestes isolados, porém possuem menor eficácia em infecções severas e em determinados sítios infecciosos. O benefício da adição de carbapenêmicos (mesmo com resistência de alto nível na maioria dos isolados) e o próprio benefício da adição de polimixina ao esquema terapêutico tendo em vista seu perfil farmacodinâmico ruim e toxicidade relacionada ao uso da droga ainda não estão bem elucidados. (36,38)

Existem poucos estudos comparando os tipos de tratamento e superioridade de esquemas contendo uma, duas ou três drogas com atividade *in vitro* ou regimes contendo certo antimicrobiano (aminoglicosídeo, carbapenêmico, tigeciclina e polimixina) em infecções por KP-KPC-RP. (37)

Não há até o momento estudos prospectivos que descrevam o perfil de suscetibilidade dos isolados, desfecho clínico e associação de desfecho a esquemas antimicrobianos utilizados.

O presente estudo pretende ampliar conhecimentos sobre desfechos clínicos e características de infecções por KP-KPC-RP, descrevendo o perfil de sensibilidade dos isolados por método de referência atualmente recomendado (microdiluição em caldo) e buscar associação de desfecho clínico ao tratamento antimicrobiano utilizado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

A revisão da literatura foi direcionada para fatores de risco, epidemiologia, mortalidade e tratamento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC e resistentes a polimixinas. Foram utilizados para pesquisa no Pubmed e Medline os seguintes termos: ‘*Klebsiella pneumoniae*’ ‘*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – KPC’, ‘colistin’ ‘resistant’, ‘risk factors’, ‘mortality’, ‘treatment’.

Palavras –chave:

1. *Klebsiella pneumoniae* Pubmed 12757 / Medline 20625
2. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
3. Colistin
4. Resistant
5. Risk factors
6. Mortality
7. Treatment

Klebsiella pneumoniae + KPC: 158 artigos encontrados, 13 selecionados.

Klebsiella pneumoniae + Colistin: 284 artigos encontrados, 39 selecionados .

Klebsiella pneumoniae + Colistin + Resistant – 661 artigos encontrados, 51 selecionados.

Klebsiella pneumoniae + KPC + treatment – 572 artigos encontrados, 22 selecionados.

Muitos dos artigos encontrados foram selecionados em mais de uma busca, justificando o número superior de artigos encontrados em relação ao número de citações nas referências bibliográficas finais.

2.2 *Klebsiella pneumoniae*: MICROBIOLOGIA E FATORES DE VIRULÊNCIA

A *Klebsiella pneumoniae* é um bacilo gram negativo anaeróbio facultativo não móvel pertencente a família Enterobacteriaceae e ordem Enterobacterales. Outras espécies do gênero

incluem: *Klebsiella oxytoca* e *Klebsiella granulomatis*, sendo a *Klebsiella pneumoniae* a espécie mais relevante. (1)

Esta enterobactéria é ubíqua na natureza, sendo encontrada no solo e água, e também como colonizante de superfícies mucosas em humanos e outros mamíferos (principalmente trato gastrointestinal e em menor frequência nasofaringe). Outras características importantes são as de serem fermentadoras de lactose, não formadoras de esporos, redutoras de nitrato a nitrito e produtoras de catalase. (1,2)

A *Klebsiella pneumoniae* pode causar infecções urinárias, abscessos hepáticos e pneumonia em pacientes previamente hígidos de origem comunitária ou pacientes com algum grau de imunossupressão como alcoolistas ou diabéticos. Entretanto, sua maior relevância está em âmbito hospitalar. Infecções nosocomiais causadas por *Klebsiella pneumoniae* são frequentes desde a década de 80 e lideram a etiologia das infecções associadas a serviços de saúde no Brasil atualmente. (2,3)

Dentre os fatores de virulência descritos da espécie, a produção de cápsula polissacarídica proeminente é a que mais se destaca. Esta justifica a aparência mucoide da colônia e possui grande importância devido a proteção contra a fagocitose realizada pelas células polimorfonucleares e contra substâncias bactericidas no soro do hospedeiro. (2)

Em modelos animais, demonstrou-se também que esta cápsula inibe a diferenciação e capacidade funcional de macrófagos, retardando o sistema imunológico do hospedeiro e diminuindo a produção de anticorpos de acordo com o aumento de antígenos polissacarídicos presentes (efeito dose-dependente).

Existe dentro da espécie, diferentes padrões de antígenos capsulares (de acordo com o conteúdo de manose da cápsula polissacarídica) e há uma grande diferença de virulência entre tipos de antígenos capsulares, sendo os tipos de antígenos capsulares K1, K2, K4 e K5 os mais virulentos, com destaque para os dois primeiros. Estes antígenos possuem sequências de manose em sua cápsula polissacarídica que não são reconhecidas pelas lectinas e outros receptores de macrófagos, inibindo a atividade fagocitária destas células de defesa. (3)

Além disso, a produção de uma variedade de tipos de pili (fimbrias) pela *Klebsiella pneumoniae* favorece a adesão a célula hospedeira principalmente em superfícies mucosas do hospedeiro – como trato urinário e respiratório. O pili também facilita a adesão a saliva do hospedeiro e proteínas urinárias justificando muitas vezes a colonização por *Klebsiella* nestes sítios.

Estas projeções filamentosas não flageladas da superfície bacteriana possuem dois tipos principais nesta espécie citada: o pili tipo 1 e o tipo 3, sendo o primeiro o mais comum. (3)

Outros fatores de virulência que conferem maior patogenicidade desta espécie são a resistência da cápsula polissacarídica ao soro bactericida criado pela via alternativa do complemento e a produção de sideróforos em especial aerobactina que promove a quelação de ferro – essencial para o crescimento bacteriano.

A habilidade de maior sobrevivência em tecidos como pele e superfícies também confere facilidade na disseminação de cepas resistentes, justificando o predomínio entre as enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), por exemplo.(3)

A evolução da medicina moderna, incluindo novas tecnologias em equipamentos e cirurgias, aumenta a sobrevivência dos pacientes que possuem doenças severas, porém implicam em maiores períodos de internação e uso de tratamentos imunossupressores, como biológicos, quimioterápicos, terapias substitutivas orgânicas e transplantes de órgãos. Isso ocasiona aumento de número de infecções relacionadas a assistência à saúde e emergência de bactérias multirresistentes no cotidiano hospitalar.

Atualmente, infecções relacionadas a dispositivos hospitalares como acesso venoso central, cateteres urinários e ventilação mecânica são importantes fatores de morbidade e mortalidade em pacientes internados. No Brasil, os bacilos gram negativos possuem grande parcela na etiologia destas infecções nosocomiais, sendo a *Klebsiella pneumoniae* a mais comum neste contexto. (21,25)

A evolução rápida dos perfis de resistência em grande parte associado ao uso empírico e muitas vezes indiscriminado de antimicrobianos de amplo espectro, além dos próprios fatores de virulência da espécie (fácil carreador de plasmídeos) e a fácil transmissão interpessoal do patógeno, torna a infecção por esta bactéria um desafio constante em unidades de terapia intensiva e ambiente hospitalar como um todo. (23,24)

A emergência de bactérias multirresistentes, dentre as quais, a *Klebsiella pneumoniae* se destaca devido sua patogenicidade, tem se tornado um desafio em âmbito mundial e o uso de opções antimicrobianas adequadas e eficazes são escassas. (26)

2.3 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA DOS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A produção de beta-lactamases constitui o principal mecanismo de resistência da espécie. É a presença de beta-lactamase penicilina-específica codificada por gene cromossomal que confere resistência intrínseca a ampicilina, por exemplo. Outros mecanismos de resistência descritos são: alteração da permeabilidade da membrana celular, alteração de sítio de ação e a presença de bombas de efluxo. (1,2)

Durante a década de 80, o tratamento de infecções nosocomiais por *Klebsiella pneumoniae* com cefalosporinas de terceira geração era totalmente eficaz.

Em 1985 na França, a detecção de beta-lactamase (TEM-3) nesta bactéria com resistência transmissível a cefalosporina de terceira geração foi descrita e denominada ESBL. No Brasil, a resistência a cefalosporinas de terceira geração foi observada também neste ano, porém primeiramente descrita em 1994. (25)

ESBLs são enzimas mediadas por genes plasmidiais, não induzíveis, capazes de hidrolisar cefalosporinas de terceira geração e monobactâmicos mas não conferir resistência às cefamicinas e carbapenêmicos. (1)

As beta-lactamases da família TEM e SHV deram origem por mutação às ESBL clássicas, tendo surgido posteriormente a CTX-M.

Nota-se na América Latina, um predomínio de CTX-2 e TEM-1, sendo a CTX-M-2 a principal ESBL detectada no Brasil. Em 1997, a presença de ESBL foi confirmada em hospitais do Rio de Janeiro e São Paulo. No mesmo ano, havia taxa de 16% de produção de ESBL entre isolados de *Klebsiella pneumoniae* que atingiu a taxa alarmante de quase 60% em unidades intensivas nos anos 2000.

Ao final dos anos 80, devido emergência de ESBLs, os carbapenêmicos já eram classe de escolha para tratamento de infecções hospitalares graves por *Klebsiella pneumoniae* ESBL e assim seguiram durante a década de 90. (25)

2.3.1 *Klebsiella pneumoniae* e a produção de carbapenemases

Os mecanismos de resistência a carbapenêmicos inicialmente relatados em *Klebsiella pneumoniae* nos anos 90 incluíam a combinação de produção de ampC plasmidial, perda de porinas ou aumento de efluxo e eram pouco prevalentes.

Entretanto, no início dos anos 2000, a produção de beta-lactamases com habilidade de hidrolisar carbapenêmicos denominadas carbapenemases se tornaria o mecanismo de resistência mais importante e comum relacionada a esta classe.

As metalo-betalactamases como IMP (imipenemase) e VIM (Verona codificada por integron metalobetalactamase) foram as primeiras carbapenemases descritas. (1, 69)

Todavia a descoberta de KPC nos Estados Unidos e Israel modificaria a maneira de diagnosticar, prevenir e tratar infecções hospitalares por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos no mundo inteiro. Outros países como Grécia, Itália, China e Colômbia

apresentaram nos anos 2000 alta taxa de produção de KP – KPC e surtos hospitalares relacionados. (16,17,18)

Notou-se nesta carbapenemase fácil transmissibilidade intra e interhospitalar, alta mortalidade e escassez de opções terapêuticas eficazes. Sua descoberta também aperfeiçoou o uso de práticas de controle de infecção como o isolamento e uso de precauções de contato em enterobactérias multirresistentes.

A produção de carbapenemases em *Klebsiella pneumoniae* no Brasil foi relatada primeiramente em 2005 – cerca de 20 anos após a introdução de carbapenêmicos. Primeiramente, foi descrito o isolamento de IMP-1 em hospitais de São Paulo, causando surto de infecção em unidade de terapia intensiva. Houve também identificação de GES-5 em 2008 e 2011, respectivamente em São Paulo e Porto Alegre. (24)

KP-KPC foi primeiramente descrita no Brasil por Monteiro e cols no ano de 2009 na cidade de Recife. Quatro pacientes internados em unidade de terapia intensiva apresentariam esta bactéria em isolados clínicos, 2 hemoculturas e 2 uroculturas, sendo realizado análise genômica por PFGE e detecção dos genes bla_{KPC} e bla_{CTX-M} em todos os isolados, carregados por um único plasmídeo. A capacidade de acumular outras beta-lactamases como CTX-M-2, TEM-1 e SHV-11 também conferia resistência aos demais beta-lactâmicos. (16)

Logo após, casos em locais geograficamente distantes foram relatados, como em Florianópolis, Rio de Janeiro, São Paulo e Mato Grosso, sugerindo ausência de relação entre os casos e possível natureza endêmica deste clone. (23,5)

Atualmente, a KPC-2 é descrita em estudos nacionais como a carbapenemase mais comum e endêmica no Brasil, sendo os tipos sequenciais ST11 e ST437 os principais identificados, pertencentes ao complexo clonal 258. (24,25).

Um estudo recente paulista com análise de 3085 isolados de *Klebsiella pneumoniae* demonstrou que 35,5% isolados eram resistentes a carbapenêmicos, sendo a produção de KPC-2 detectada em 96% destes no ano de 2015. (25)

Em 2013, a detecção de NDM (metalobetalactamase primeiramente descrita em New Dehli em 2009) foi descrita na cidade de Porto Alegre em *Providencia rettgeri*. A detecção do gene bla_{NDM1} foi identificado também em enterobactérias do gênero *Enterobacter* e *Morganella*. A disseminação recente para *Klebsiella pneumoniae* coloca a possibilidade de liderança da NDM entre as carbapenemases em nosso país como já é identificado em países como China, Paquistão e Singapura. Sua rápida disseminação em nosso país nos 4 anos após sua descoberta e sua fácil transmissibilidade plasmidial tornam esta carbapenemase uma possível ameaça futura. (19,21,25)

2.4 KPC-2: FATORES DE RISCO PARA AQUISIÇÃO E DESFECHOS

Em estudo caso-controle brasileiro de fatores de risco associados a bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC-2 no Brasil, Tuon e colegas demonstraram que idade avançada, presença de ventilação mecânica e exposição a ciprofloxacina durante a internação eram fatores de risco independentes para aquisição de bacteremia por KP-KPC (4). Outro estudo americano cita como fatores de risco para aquisição de KP-KPC: hospitalização prolongada, permanência em unidade intensiva, uso de dispositivos invasivos, imunossupressão e uso de múltiplos antimicrobianos. (63).

Tumbarello e cols publicaram em 2012 a maior coorte até então de pacientes com bacteremia por KP-KPC e descreveram alarmante taxa de mortalidade em 30 dias de 41,6%. Foram variáveis preditoras independentes associadas a desfecho a presença de choque séptico, elevado escore APACHE-III e terapia empírica inadequada. O impacto positivo do tratamento com mais de uma droga com sensibilidade ao isolado já demonstrado em estudos prévios foi corroborada, sendo a terapia tripla com tigeciclina, colistina e meropenem significativamente associada a redução do risco de morte. O benefício da adição de carbapenêmicos ao esquema terapêutico aumentou significativamente a sobrevida dos pacientes, e se associou a menor mortalidade se comparado com pomilixina ou tigeciclina em monoterapia em outro estudo.(6)

Novo estudo em 2015 de Tumbarello e cols agora com um número maior de pacientes com infecções de qualquer sítio por KP-KPC, sendo a maioria bacteremias, encontrou uma taxa de mortalidade de 34,1% em 14 dias. Fatores preditores independentes de mortalidade em 14 dias foram a presença de choque séptico, elevado escore APACHE, doença renal crônica e terapia antimicrobiana inadequada. Destaca-se também como fator preditor de mortalidade em 14 dias a presença de resistência a polimixina – um dos principais estudos com este dado. (7)

A combinação de pelo menos duas drogas com atividade in vitro quando MIC menor ou igual a 8 demonstraram aumento de sobrevida dos pacientes. Outros estudos também reforçariam o valor da terapia combinada em infecções graves por KP-KPC e o benefício da adição de carbapenêmico. (10,11)

Sendo assim, a terapia combinada para infecções graves por KP-KPC foi amplamente difundida e utilizada, sendo as polimixinas um dos grandes pilares do tratamento, associado a aminoglicosídeos, tigeciclina e carbapenêmicos. (8,12)

2.5 RESISTÊNCIA A POLIMIXINAS EM KP-KPC

2.5.1 Polimixinas e mecanismos de resistência

As polimixinas foram descobertas em 1947 e caíram em desuso na década de 80 devido potencial de nefrotoxicidade. Entretanto, reemergiram nos anos 2000 como última linha terapêutica para enterobactérias resistentes a carbapenêmicos.

Existem duas formas parenterais de polimixinas: CMS e Polimixina B. O CMS é uma pró-droga inativada administrada como sal sódico que necessita conversão a colistina e possui excreção renal. Possui maior penetração em trato urinário e dificuldade de atingir níveis séricos adequados nas primeiras horas de tratamento. (1,8)

A polimixina B é uma droga ativa administrada como sal sulfato, com excreção não renal, baixa penetração urinária e melhor perfil farmacocinético e farmacodinâmico para pacientes críticos.

Devido a estrutura química muito semelhante, estas duas drogas fornecem atividade bactericida idêntica e existe resistência cruzada entre os 2 agentes, com correlação de concentrações inibitórias mínimas. (1)

Mundialmente, havia uma tendência ao uso de Polimixina B em países em desenvolvimento e Colistimetato em países europeus e Austrália. Entretanto, dados mais recentes sugerem maior nefrotoxicidade associado ao uso de colistimetato, com crescente aumento do uso de polimixina B. (64).

O mecanismo de ação das polimixinas consiste em efeito bactericida exercido devido interação com moléculas de LPS da membrana externa da bactéria gram negativa levando a ruptura dela. A carga positiva da polimixina liga-se a carga negativa da membrana externa e ocorre o deslocamento de cátions divalentes dos grupos fosfatos de lipídios A. (53)

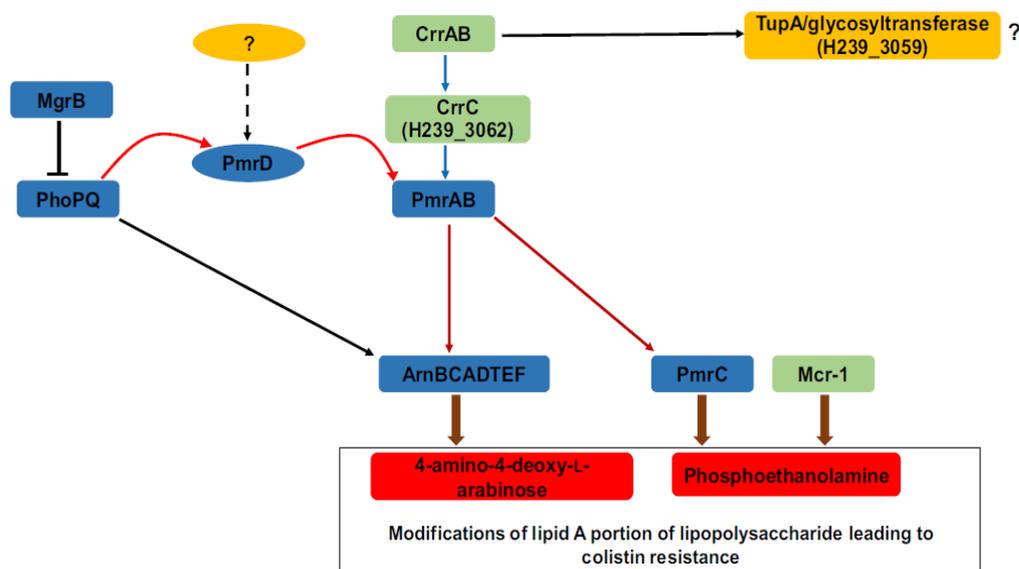
A heterorresistência a polimixina foi primeiramente relatada e associada a falha terapêutica. Heterorresistência é definida pela presença de subgrupo populacional bacteriano que possui resistência à droga porém não é detectada em testes de suscetibilidade (62). Heterorresistência é mais observada que a resistência a polimixina em *Klebsiella pneumoniae* e deve ser tratada como uma grande ameaça, devido associação de heterorresistência a desfecho clínico desfavorável durante tratamento com polimixinas em estudo em modelo animal (63).

Dentre os mecanismos de resistência a polimixina, mutações cromossômicas podem levar a modificação na porção lipídica A do LPS são os mais comuns. Isto desencadeia o enfraquecimento da carga negativa da membrana e interfere na ligação da polimixina a bactéria

gram negativa. Modificações da porção lipídica A em sua maioria seguem a via comum da 4-amino-4-desoxi-l-arabinose e/ou fosfoetanolamina. (51,70)

A adição de 4-amino-4-desoxi-l-arabinose a porção lipídica A é um dos principais mecanismos responsáveis pela resistência a polimixina. O operon *arnBCADTEF* (ou *pmrHFIJKLM*) sintetiza este aminoácido e está presente na espécie *Klebsiella pneumoniae*. (52, 53). Abaixo, figura resumindo as interações entre diversos reguladores:

Figura 1 – Mecanismo de resistência as polimixinas envolvendo genes associados a ativação de modificações em LPS



Adaptado de Baron et al, Intern J Antimicrob Agents 2016 Dec 48; 583-591

A ativação deste operon é ocasionada por mutações, sendo as deleções em PhoPQ as associadas a heteroresistência e resistência a polimixina em *Klebsiella pneumoniae*. (57)

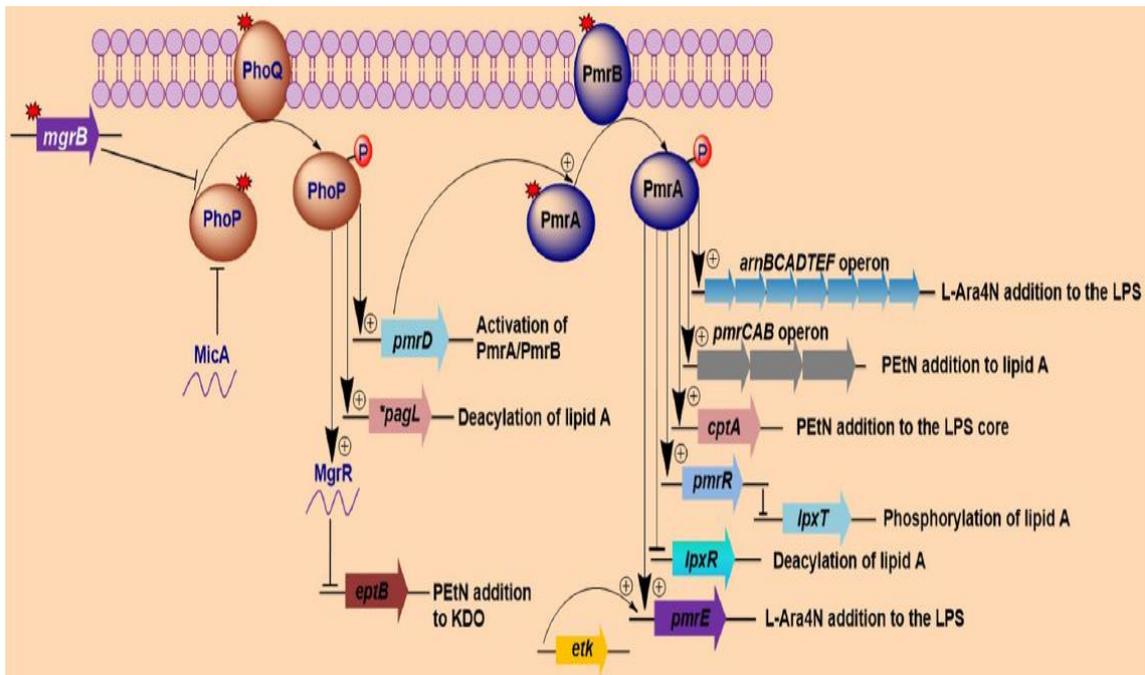
O gene *mgrb* em condições ideais faz o feedback negativo do PhoPQ. A inativação deste gene leva a ativação excessiva de PhoPQ que aumenta a ativação do operon. Este é o mecanismo mais frequente associado a resistência a polimixina em *Klebsiella pneumoniae* em todo o mundo. (50,51).

Em *Klebsiella pneumoniae* resistente a polimixina encontra-se produção de 4-amino-4-desoxi-l-arabinose cinco vezes maior, sendo este o principal aminoácido associado a resistência. A ativação dos componentes PhoPQ e PmrAB são vistos similarmente. Mutações nos genes que dão origem a estes ocasionam esta ativação.

O operon também é regulado por PmrAB diretamente e indiretamente por PmrD. O PmrC é regulado pelo PmrAB, e está diretamente associado a maior produção de fosfoetanolamina se alguma desregulação. (70)

Abaixo, figura mostrando um resumo das principais vias de modificação na porção lipídica A do LPS devido inativação do gene *mgrB*.

Figura 2 – Modelo para ativação de sistema de 2 componentes, principalmente PhoPQ e PmrAB, na resistência a polimixinas.



Adaptado de Olaitan et al Front Microbiol. 2014 Nov 26; 5:643

Em estudo avaliando a frequência de inativação de gene *mgrB* em *Klebsiella pneumoniae*, dos 66 isolados resistentes a polimixinas analisados, 39 (59%) apresentavam mutações no gene *mgrB* – como inserções de diferentes elementos móveis (IS5-like, IS1F-like e ISKpn14), mutações pontuais, deleções intragenicas ou deleção maior. Entretanto, 41% dos isolados resistentes não estavam associados a gene *mgrB* – sugerindo mutações no *pmrB* ou *phoQ* como possível mecanismo de resistência. (50)

A inativação do gene *mgrB* e ativação de PhoPQ também foi detectada em paciente que apresentou resistência a polimixina em KP-KPC previamente suscetível a droga. (57)

No Brasil, 8 isolados de KP-KPC-RP das 5 regiões do país foram analisados e todos mostraram o mecanismo de interrupção do gene *mgrB* por mutações de inserção ou deleção como causador da resistência. (52)

Mutações em gene *crrB* também são descritas como causa de resistência. Estas mutações levam a aumento da produção de *pmrC* (parte do completo *pmrA* e *pmrB*) que ativam *AmBcADTEF* e aumentam a produção de 4-amino-4-desoxi-l-arabinose.

A seleção de mutação de *pmrB* também foi detectada em KP-KPC proveniente de paciente tratado com baixa dose de CMS por 9 dias. O isolado era previamente sensível a polimixina, sugerindo mecanismo adquirido após exposição a droga, principalmente se administração em baixas doses. (56)

Em novembro de 2015, Liu e cols descreveram o primeiro mecanismo mediado por plasmídeo que conferia resistência a polimixinas – *mcr-1*, detectada em *Escherichia Coli* em animais. O *mcr1* alteraria a porção A da camada lipopolisacáridica pelo aumento da produção de fosfoetanolamina. Posteriormente relatos de isolados em humanos começaram a surgir.(71)

Em 2016, houveram relatos de detecção de *mcr-1* em KP-KPC. Um dos mais alarmantes foi estudo italiano que identificou *mcr-1* no grupo clonal 258, grupo que pode ter sido responsável pela disseminação de carbapenemases globalmente.(60)

Isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* portadores de *mcr-1* também foram relatado nas regiões sudeste e sul do Brasil (59, 61). Todos estes pertenciam a família de plasmídios *Incx4*, incluindo a *Escherichia coli* descrita em São Paulo. Além disso, nenhum dos isolados prévios tinha sido exposto previamente a polimixinas. (58)

O mecanismo plasmidial *mcr-1* preocupa pela fácil transmissão e disseminação a outras espécies de gram negativos e para a mesma espécie, podendo futuramente tornar a polimixina uma opção inefetiva para tratamento em isolados de *Klebsiella pneumoniae*.

2.5.2 Definição e métodos de detecção de resistência às polimixinas

A resistência a polimixina em enterobactérias incluindo *Klebsiella pneumoniae* é definida pela presença de MIC >2 mg/L conforme referência EUCAST e CLSI. Resultados de MIC de polimixina são extrapolados para MIC de colistina e demonstram equivalência em estudos.

Atual recomendação destas referências é a realização de teste de suscetibilidade pelo método de microdiluição em caldo – definido como melhor método para avaliação do MIC de polimixina, devido observação de discrepância dos resultados realizados com método automatizado vitek e em maior frequência, e-test. (67)

Em 2017, em uma coorte americana de 246 pacientes, o método diagnóstico para MIC de polimixina foi realizado por e-test em laboratório clínicos e comparado ao método de

microdiluição em caldo realizado por laboratório de pesquisa. Houve uma taxa de ‘Very Major Error’ (laboratório clínico divulga sensível e laboratório de pesquisa com resultado resistente) de 35%, ou seja, um subdiagnóstico de resistência a colistina pelo método por e-test.

A maioria dos estudos prévios utilizou como método de diagnóstico de resistência a polimixina vitek ou e-test, podendo este resultado ter sido subestimado devido taxa de Very Major Error do e-test comparado a microdiluição. (67)

2.5.3 Epidemiologia no Brasil e no mundo e características microbiológicas

O consumo de polimixinas no tratamento de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, uso empírico em infecções graves em unidades de terapia intensiva e a pressão seletiva exercida nestes locais contribuíram para que primeiros relatos de resistência a polimixina surgissem.

O uso da droga em monoterapia e dose reduzida posteriormente foram associados como fatores potenciais para o desenvolvimento de resistência. A detecção de múltiplos clones sugere que a pressão seletiva pelo uso de polimixina B seja o principal fator da emergência de resistência destes isolados. O encontro do mesmo clone em mais de um hospital também fala a favor de transmissão horizontal.

No início dos anos 2000, Grécia e Itália já possuíam relatos de surtos e crescente emergência de resistência a polimixinas, atingindo taxas de 20 a 30% em isolados de *Klebsiella pneumoniae*. (29,30,33)

Os primeiros relatos de resistência a polimixina B no Brasil surgiram em 2006 com prevalência de 1,8% em isolados de *KP*. Dados do SENTRY em 2011, demonstraram taxa de 3% em América Latina (21).

Pereira e cols em 2013 encontraram uma taxa de resistência a polimixina de 15% entre *KP* produtora de KPC-2 e complexo clonal 11 isoladas em diversos estados. (66)

Bartolleti e cols descreveram em um estudo com 10 centros hospitalares paulistas analisando 3085 isolados de 2011 a 2015 uma taxa de resistência a polimixina em *KP-KPC* que variou de 0% em 2011 a 27,1% no ano de 2015 e demonstraram que a sensibilidade a aminoglicosídeos e tigeciclina era menor em isolados *KP-KPC-RP* do que *KP-KPC-SP*. (25)

Rossi e cols descreveram a taxa de 9,4% de resistência a polimixina dentre as enterobactérias em 9 hospitais na cidade de São Paulo em 2014, com *Klebsiella pneumoniae* correspondendo a 90,6% da amostra. Em 2010 esta taxa era de 6,6%. A crescente resistência a polimixina em enterobactéria é citada como ‘alarmante’ e um ‘futuro problema terapêutico’.

Além disso, o uso de método automatizado (Vitek 2 - bioMerieux França) para a determinação da resistência a polimixina pode ter subestimado a real prevalência e é a maior limitação do estudo. (28)

Em estudo italiano, a detecção de resistência a polimixina e tigeciclina triplicou e a resistência a aminoglicosídeos duplicou no período de 2010. A resistência de alto nível (MIC > 16 mg/L) para meropenem também foi encontrada em 2/3 dos isolados. (33)

Em estudo recente, Antchevis e cols descrevem a taxa de 25,6% de resistência a polimixina B em 156 amostras de hemoculturas de KP-KPC de 4 hospitais de Porto Alegre nos anos de 2013 a 2015. O método utilizado foi a microdiluição em caldo –considerado padrão-ouro - também foi realizado a análise de subtipos clonais por macrorrestrrição de DNA.

A tipagem molecular foi realizada com identificação de 18 perfis distintos de clones. 10 foram analisados para realização de tipagem multilocus com 7 isolados pertencentes a CC11, clone que emergiu em 2014 e 2015, sendo o principal responsável para o aumento da resistência a polimixina nos isolados de KP-KPC.

No mesmo estudo, o perfil de sensibilidade a outras drogas também foi analisado: houve ausência de sensibilidade a meropenem em todos os isolados, 33,5% da amostra foi considerada sensível a tigeciclina e 17,7% foi considerado sensível a amicacina considerando critério EUCAST. Não houve diferença significativa entre a distribuição de MICs para tigeciclina, meropenem, amicacina e gentamicina nos grupos sensível a polimixina e resistente a polimixina. (23)

Rojas e cols. descreveram em 2017 uma coorte americana de 246 pacientes infectados ou colonizados por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos (97% produtores de KPC) encontrando uma taxa de 13% de resistência a polimixina. Demonstrou-se também redução da sensibilidade a amicacina e a tigeciclina em isolados KP resistentes as polimixinas (não somente as produtoras de KPC) comparado aos isolados sensíveis à polimixina.

A ausência de clonalidade nos isolados e de associação com exposição a polimixina e pesquisa negativa de *mcr-1* e *mcr-2* dificultam o entendimento sobre transmissão, sendo a transmissão inter-pessoal múltipla (não relacionada a surto) uma possível hipótese citada. A elevada taxa de pacientes (72%) com ICS KP-KPC-RP que não usaram polimixina previamente também sugere que outros fatores estão implicados na infecção por este isolado. (67)

2.5.4 Fatores de risco associados a infecção por KP-KPC-RP

Um dos primeiros estudos caso-controle comparando isolados KP-KPC sensíveis ou resistentes a polimixina foi descrito por Zarkotou e cols em 2010. Foram avaliados 13 pacientes com isolados de KP-KPC-RP (8 infecções e 5 colonizações) comparados a 39 pacientes com isolados de KP-KPC-SP (24 infecções e 15 colonizações).

A admissão prévia em outra instituição e tempo exposição prévia a beta-lactâmico associado a inibidor de beta-lactamase foram correlacionados a aquisição de isolado resistente a polimixina em análise univariada. Neste estudo, a exposição a polimixina não foi um fator de risco associado a resistência a droga e não houve nenhuma variável identificada como fator de risco em análise multivariada. O número restrito de isolados encontrados em 1 ano de seleção dos pacientes pode ter limitado maiores associações. (29).

Em estudo caso-controle italiano com maiores dimensões, Giacobbe e cols avaliam fatores de risco para ICS por KP-KPC-RP. Foram analisados 142 pacientes de 6 hospitais italianos de 2010 a 2014 com ICS por KP-KPC-RP comparados a 284 com KP-KPC-SP e 284 sem infecção.

Em análise multivariada, comparados a pacientes sem infecção, fatores como o uso prévio de polimixina (OR, 24.51 $P < 0.001$), colonização prévia por KP-KPC (OR, 18.71, $p < 0.001$), 3 ou mais hospitalizações (OR 5.32, $p < 0.001$), Charlson maior ou igual a 3 (OR, 2.84, $p < 0.001$) e neutropenia (OR, 2.72, $p < 0.001$) estiveram associados a maior risco de ICS KP-KPC-RP.

Comparados a infecções por KP-KPC-SP, uso prévio de polimixina (OR, 6.88, $p < 0.001$), colonização por KP-KPC (OR, 2.47, $p < 0.001$) e Charlson maior ou igual a 3 (OR 2.97, $p < 0.001$) foram associados a fatores de risco para ICS KP-KPC-RP. (33)

Em outro estudo caso-controle 41 isolados de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes a polimixina foram analisados, sendo 33 deles de *Klebsiella pneumoniae*. Ocorreram infecções em 35 pacientes e 6 eram somente colonizados. Em modelo bivariado, uso prévio de colistina, tempo de uso de polimixina, idade, histórico de intervenção cirúrgica prévia, uso de monobactâmicos e duração de antifúngicos foram relacionados ao isolamento de Gram negativo resistente a polimixina. Na análise multivariada, apenas o uso de polimixina permaneceu como fator de risco independente. (30)

Em estudo observacional, Papadimitriou-Olivgeris e cols descrevem uso de colistina prévio, administração de corticoesteróides e número de pacientes próximos colonizados com KP-KPC-RP por dia como fatores de risco para colonização por KP-KPC-RP em pacientes

internados em unidade de terapia intensiva. De 254 pacientes internados em unidade intensiva por pelo menos 7 dias e swab de vigilância inicial negativo, 62 (24,4%) desenvolveram colonização por este isolado. (31).

Alguns artigos relacionam o uso prévio de outros antimicrobianos como quinolonas, inibidores de beta-lactamase e carbapenêmicos como fatores de risco associados. (34)

Nota-se também nestes estudos o predomínio do sexo masculino e média de idade de 60 anos dos pacientes com infecções por KP-KPC-RP. A maioria isolou o germe durante internação em terapia intensiva ou passagem pelo setor. Os sítios infecciosos mais comuns foram trato urinário, respiratório e infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter, sendo a maioria dos estudos analisando apenas infecções com hemoculturas positivas.

2.5.5 Implicações da resistência a polimixina

Giacobe e cols descreveram mortalidade de pacientes com ICS por KP-KPC-RP de 51% e significativamente maior que ICS KP-KPC-SP. Elevadas taxas de mortalidade destas infecções são vistas em vários estudos, principalmente em infecções de corrente sanguínea.

O tempo até alta hospitalar, falha ao tratamento inicial e terapia antimicrobiana inadequada foram significativamente maiores no grupo de ICS KP-KPC-RP. (33)

Rojas e cols também demonstraram que a presença de resistência a polimixina foi associada a risco aumentado de mortalidade em 30 dias (Hazard Ratio ajustado, 3,48, $p < 0.001$). (67)

Em estudos menores não houve diferença de mortalidade entre infecções por KP-KPC-RP e KP-KPC-SP, embora a mortalidade comparada a que não possuía infecção ou colonização por este germes foi significativamente mais alta. (29, 30).

2.5.6 Desafio terapêutico e alternativas utilizadas

Não existem até o momento estudos prospectivos que avaliem e comparem esquemas terapêuticos e associações com desfechos clínicos em pacientes com infecções de qualquer sítio por RP-KPC-KP com ou sem acometimento de corrente sanguínea.

A avaliação de desfechos clínicos e comparação com tratamentos utilizados em pacientes com estas infecções em estudos prospectivos é um desafio. Em relação a análise terapêutica, a maioria dos estudos descrevem tratamentos realizados por uma série de pacientes analisados retrospectivamente ou relatam caso individual de sucesso terapêutico. Cada isolado

possui perfil de sensibilidade a outras drogas diferenciado, discrepâncias farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de sinergismo de cada esquema antimicrobiano além de variação individual de cada paciente. (35,42,43)

A falência terapêutica nas primeiras 72 horas de tratamento é mais comum em infecções por KP-KPC-RP. Isto explica-se pela ausência de tratamento adequado empírico nas primeiras 72 horas da infecção na maioria dos casos, onde monoterapia e terapia dupla são mais usadas em restrição a terapia tripla (terapia com maior chance de ter pelo menos uma droga sensível).

A demora da liberação do resultado da resistência faz com que o tratamento empírico seja inadequado na maioria das vezes – onde ainda o uso de polimixina permanece como terapia principal em infecções por KP-KPC e é um dos pilares de tratamento adequado em infecções por KP-KPC com sensibilidade a polimixinas.

O tratamento é composto por uma combinação de drogas, onde esquemas contendo tigeciclina e aminoglicosídeos são os mais comuns. É considerável e citado em algumas referências internacionais a crescente taxa de resistência a aminoglicosídeos e tigeciclinas. A inclusão de carbapenêmico no esquema também é citado e mais comum do que em infecções com sensibilidade a polimixinas, sendo a terapia com duplo carbapenêmico associado a outra droga mais comum do que em infecções KP-KPC, além da associação de rifampicina a alguns esquemas.

A terapia tripla e quádrupla é mais comum nas infecções por estes isolados do que em infecções por KP-KPC- SP.

A resistência de alto nível a meropenem é encontrada, com MIC menor ou igual a 8 em poucos casos. A resistência de alto nível a polimixina também é percebida, sendo ela uma opção terapêutica questionável visto seu perfil farmacocinético-farmacodinâmico desfavorável.

Giacobbe e cols demonstraram que terapias contendo rifampicina, duplo-carbapenêmicos e aminoglicosídeos foram significativamente mais frequentes em ICS por KP-KPC-RP. Falha a terapia inicial e uso de monoterapia antimicrobiana foram mais comuns no grupo KP-KPC-RP. A análise de dose da drogas e do tempo de duração e tratamento em monoterapia ou terapia combinada não foi relatada.(33)

Em outro estudo, Machuca e cols encontraram superioridade da terapia combinada comparada a monoterapia em bacteremias em pacientes com choque séptico por KP-KPC-RP com resistência de alto nível a carbapenêmicos e polimixina. Tanto polimixina quanto carbapenêmicos não foram usados nestas terapias combinadas devido este perfil de resistência.

Tigeciclina, gentamicina e fosfomicina foram utilizadas tanto em monoterapia quanto terapia combinada (2 ou 3 destas drogas).

A mortalidade com uso de tigeciclina em monoterapia chegou a 53% (8/15 pacientes).

O uso de terapia tripla (fosfomicina + tigeciclina + gentamicina) foi a que apresentou menor taxa de mortalidade – 18,8% (6/32 pacientes).

Pacientes que sobreviveram ao quadro infeccioso usaram terapia combinada de 2 ou 3 drogas com maior frequência e análise multivariada com escore de propensão demonstrou ser significativo o número de pacientes sobreviventes que usaram terapia combinada em vigência de choque séptico. (36)

Em estudo indiano, 75 pacientes com infecção de corrente sanguínea por KP resistentes às polimixinas (não somente as produtoras de KPC) foram analisados e 52 (69,3%) morreram durante a internação, sendo 27 deles em 48 horas de bacteremia. Em análise multivariada, apenas o score de bacteremia de Pitt >4 foi associado a maior mortalidade.

A análise e comparação dos tratamentos não foi realizada, todos os esquemas terapêuticos foram citados e classificados de acordo com o desfecho mortalidade. Nos 17 pacientes que sobreviveram, esquema terapêutico contendo 3 ou 4 drogas foi o mais comum sendo uma delas carbapenêmico, maioria meropenem. A maior limitação deste estudo é a ausência de análise molecular do mecanismo de resistência a carbapenêmico em todos os isolados, dos 6 isolados em que foram analisados OXA-48 foi detectado em 5 e NDM em 1, o que pode sugerir que não seja a produção de KPC o principal mecanismo nesta série de coorte retrospectiva. (32)

Em estudo revisando o uso de terapia tripla para infecções por KP-KPC, mesmo com isolados com MIC meropenem maior que 8, houve maior taxa de sucesso terapêutico em esquema contendo carbapenêmico. A heterogeneidade dos casos dificulta esta interpretação para infecções por KP-KPC-RP visto que não é divulgado a sensibilidade a polimixina nestes isolados e não são todos produtores de KPC-2, embora sejam maioria. (37).

Outras combinações demonstram sinergismo em estudos *in vitro*, são eles: polimixina + rifampicina + meropenem (45) e CMS + meropenem + tigeciclina (47).

Em 8 isolados estudados em estudo *in vitro* resistentes a rifampicina e KP-KPC-RP, houve detecção de sinergismo da combinação de rifampicina e CMS em todos eles e também inibição persistente de crescimento bacteriano, confirmando efeito pós antimicrobiano. Isto não foi visto nos isolados sensíveis a polimixina. (45)

A combinação tripla de CMS + rifampicina + tigeciclina também mostrou tais achados (maioria dos isolados MIC tigeciclina = 2 mg/L). O sinergismo foi intermediário na combinação tigeciclina + CMS e CMS + meropenem neste estudo. Ainda não se sabe a causa deste efeito sinérgico com associação de rifampicina, acredita-se que a ação da polimixina de romper a

membrana do bacilo gram negativo facilite a penetração e acúmulo de rifampicina dentro da célula. (38).

O uso do aminoglicosídeo se torna também um dos pilares na terapêutica deste tipo de infecção.

Padilla e cols associaram o uso de gentamicina a redução da mortalidade em 30 dias após análise multivariada e controle de possíveis variáveis confundidoras. 50 pacientes com sepse de principais focos pulmonar e urinário decorrente de um surto de KPC-3 produtora de clone ST512 foram analisados. O uso de gentamicina em infecção com isolado com MIC menor ou igual a 2 mg/L foi significativamente associado a menor mortalidade. O grupo de tratamento com gentamicina em monoterapia esteve associado a 12,5% de mortalidade e a associação gentamicina e tigeciclina em altas doses apresentou 14,3% de mortalidade em 30 dias – sendo estas as menores taxas comparados a outras opções terapêuticas.

Em uma coorte prospectiva, Souli e cols avaliaram terapia com duplo carbapenêmico (ertapenem uma hora antes de meropenem e meropenem com infusão estendida) em 27 pacientes de 2 hospitais de Atenas. Infecção urinária complicada sem bacteremia foi o sítio mais comum de infecção. Havia neste estudo 18,5% dos isolados suscetíveis a polimixina. Sucesso clínico foi visto em 77,8% da amostra e sucesso microbiológico em 74,1%. Entre os 13 pacientes com bacteremia houve 76,9% de sucesso clínico com esta terapia. No subgrupo de infecção urinária complicada sem bacteremia associada o sucesso clínico chegou a 83,3%. Todos os 3 pacientes que apresentavam MIC meropenem menor que 16 obtiveram sucesso clínico. (41).

Em 7 relatos de caso citados por Camargo e cols todos os pacientes obtiveram sucesso terapêutico e ausência de recidiva após o uso prolongado de duplo carbapenêmico (pelo menos 20 dias, em infecções de corrente sanguínea em sua maioria), 5 usaram ertapenem e meropenem e 2 ertapenem e doripenem. O mecanismo suposto é a ligação mais forte de um carbapenêmico com a carbapenemase – como um inibidor suicida, permitindo e preservando a atividade de outro carbapenêmico. (38).

A combinação de duplo-carbapenêmico associado a CMS também foi associada a sucesso terapêutico em relato de caso e demonstrou sinergismo e atividade bactericida em análise *in vitro*. (48).

No Brasil, há descrição do uso de duplo carbapenêmico (ertapenem e meropenem) e amicacina em infecção por KP-KPC-RP relacionada ao doador em receptor de transplante cardíaco no sétimo dia pós transplante. O isolado era somente sensível a amicacina (MIC = 4 por método de microdiluição). O MIC meropenem era maior ou igual a 16 e MIC ertapenem

maior ou igual a 8. Paciente evoluiu desfavoravelmente para pericardite, osteomielite em esterno e abscesso pulmonar com necrose liquefeita e faleceu após 50 dias do transplante cardíaco. Este caso exemplifica a gravidade deste tipo de infecção, com mortalidade elevada em pacientes imunossupressos e infecção de corrente sanguínea, com óbito em 43 dias após coleta do isolado a despeito de tratamento combinado com 1 droga ativa. (27)

Em um estudo, 23 isolados KP-KPC resistentes a colistina e/ou tigeciclina foram analisados e sensibilidade *in vitro* a fosfomicina foi encontrada em 70% dos isolados. Este estudo também demonstrou estreita relação dos métodos diagnósticos com resultados realizados por disco-difusão e *etest*. A fosfomicina teria efeito bactericida importante contra gram negativos e gram positivos, inibindo a síntese da membrana através da inibição da síntese de peptidoglicano. Pequeno grau de toxicidade, rápida penetração tecidual e alta penetração urinária, fazem dela uma opção atraente para uso neste contexto de KP-KPC-RP. (44)

Em um relato de caso, a adição de fosfomicina endovenosa a esquema composto por meropenem, tigeciclina e CMS apresentou erradicação microbiológica e ausência de recidiva em paciente transplantada hepática com ICS secundária a foco abdominal. Foi detectado resistência a fosfomicina em teste de disco-difusão porém ainda é controverso o breakpoint de fosfomicina em casos de Enterobactérias. O controle do foco abdominal agressivamente e a redução da imunossupressão da paciente também foram fatores associados pelos autores como contribuítes a cura. (40)

Em outro relato, em pneumonia associada a ventilação por KP-KPC-RP foi descrito o uso de tigeciclina 100 mg 12/12 horas, fosfomicina 3 g 8/8 horas e CMS 4,5 milhões de unidades de 12/12 horas por 9 dias com sucesso terapêutico em paciente de 28 anos, com seqüela de trauma cranioencefálico. Os MICs realizados por *e-test* para tigeciclina, fosfomicina e polimixina foram respectivamente 2 mg/L, 16 mg/L e 4 mg/L. Devido MIC meropenem igual a 8 mg/L foi optado por regime sem carbapenêmico. A idade, ausência de insuficiência renal e outras comorbidades foram citadas pelos autores como possíveis contribuidores ao sucesso do tratamento e ausência de recidiva da infecção. (35)

Embora ainda indisponível no Brasil, relatos de sucesso terapêutico de bacteremias por KP-KPC-RP com uso de ceftazidima-avibactam são descritos.

Infecção de corrente sanguínea refratária a colistina + meropenem + ertapenem foi descrita em paciente diabética, pós transplante intestinal por síndrome do intestino curto. O isolado apresentava sensibilidade a ceftazidima/avibactam pelo método de disco-difusão e foi usada esta droga associada a duplo-carbapenêmico. A paciente apresentou esterilização de

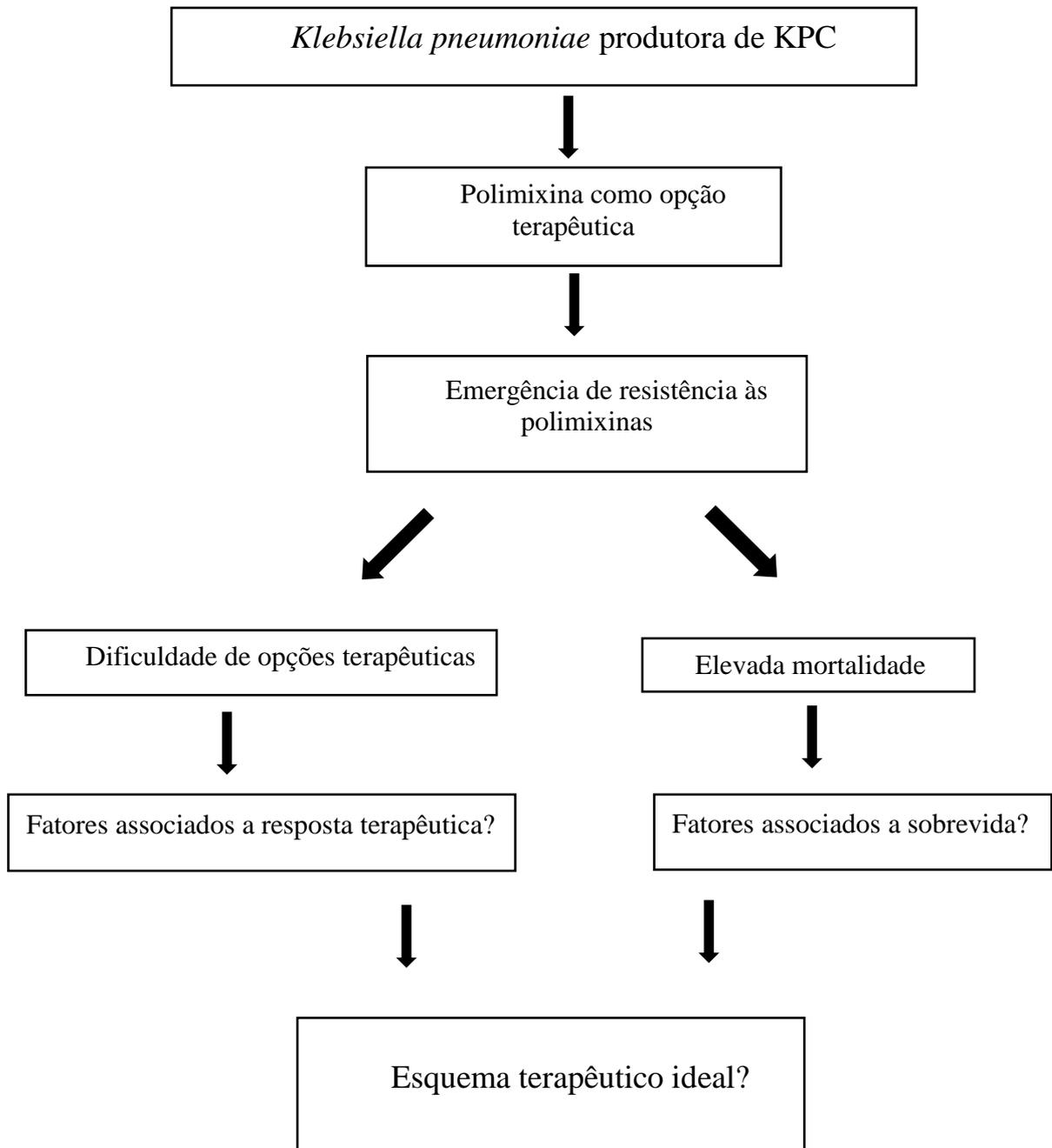
hemoculturas em 24 horas do regime. Após duas semanas de tratamento ela teve alta da unidade de cuidados intensivos sem efeitos adversos relacionados a ceftazidima/avibactam.

Estudo retrospectivo italiano também demonstrou significância em uso de terapia combinada contendo ceftazidima/avibactam em infecções por KP-KPC (sensíveis ou resistentes a polimixina) e sobrevida em 30 dias, mantendo esta diferença após análise multivariada e escore de propensão. Nos pacientes que sobreviveram e usaram terapia combinada com ceftazidima/avibactam, as combinações ceftazidima/avibactam + fosfomicina e ceftazidima/avibactam + gentamicina foram as relacionadas a maior sobrevida em 30 dias – com taxas de 71,4 e 68%, 17/25 isolados e 5/7 isolados respectivamente. Todos os isolados apresentavam suscetibilidade a ceftazidima/avibactam e somente 27% eram sensíveis a polimixina, reforçando a opção desta terapia em infecções por KP-KPC-RP. (41)

Outra opção ainda não disponível no Brasil e que se torna expectativa é a plazomicina – novo aminoglicosídeo semi-sintético que não é hidrolisado por clássicas enzimas modificadoras de aminoglicosídeo. MICs menores ou iguais a 4 mg/L inibem enterobactérias resistentes a polimixina em 93,7% dos isolados, sendo que apenas 4 isolados de *Klebsiella pneumoniae* demonstraram resistência a plazomicina, sendo a carbapenemase NDM detectada em 3 deles. A sensibilidade a plazomicina foi preservada mesmo em isolados resistentes a amicacina e gentamicina e se torna opção para o tratamento de enterobactérias resistentes a polimixina e aminoglicosídeos devido a qualquer mecanismo. (48).

As opções terapêuticas ainda são um desafio e melhor associação de antimicrobianos ainda não foi estabelecida, tornando-se necessário maiores estudos com melhores delineamentos para a descoberta de opções associadas a melhor desfecho clínico nestas infecções com alta mortalidade e baixa taxa de cura.

3 MARCO CONCEITUAL



4 JUSTIFICATIVA

Considerando até o momento poucos estudos sobre o impacto clínico da resistência a polimixina B em infecções por KP-KPC e ausência de estudos brasileiros comparando esquemas terapêuticos a desfechos clínicos neste tipo de infecção, este estudo é válido diante da atual redução de opções de tratamento antimicrobiano disponíveis e elevada mortalidade neste contexto.

5 OBJETIVO GERAL

Descrever características demográficas, epidemiológicas, clínicas e microbiológicas de pacientes com infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC e resistente a polimixinas.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar fatores de risco associados a ausência de cura clínica da infecção e mortalidade hospitalar.
2. Descrever o perfil de sensibilidade dos isolados microbiológicos destas infecções por *Klebsiella pneumoniae*.
3. Descrever os tratamentos antimicrobianos utilizados e associação com cura clínica da infecção e mortalidade.

6 ARTIGO

Characteristics and clinical outcomes of patients with polymyxins-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections.

Vanessa Pimentel de Oliveira^{1*}, Cibele Massoti Magagnin^{2,3}, Thaysa Guglieri Krummer⁴, Aline Gabrielle Nunes², Silvana Maia Cavalcante³, Diego Rodrigues Falci^{5,6}, Alexandre Prehn Zavascki^{5,7,8}.

¹ *Hospital Universitário de Santa Maria, Santa Maria, Brazil.*

² *Laboratório de Pesquisa em Resistência Bacteriana (LABRESIS), Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.*

³ *Laboratório Weinmann–Grupo Fleury, Porto Alegre, Brazil.*

⁴ *School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.*

⁵ *Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.*

⁶ *Universidade La Salle, Canoas, Brazil.*

⁷ *Department of Internal Medicine, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.*

⁸ *Infectious Diseases Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil.*

#Corresponding Author: Alexandre P Zavascki. Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90035-903, Brazil.

Phone/fax: +55 (51) 33597749

E-mail: azavascki@hcpa.ufrgs.br

Running title: Polymyxins-resistant KPC-KP infections

Keywords: Polymyxins, Resistance, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

Abstract

Polymyxin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* (PRKPCKP) have emerged in latter years representing a new and more difficult challenge to antimicrobial therapy. We performed a prospective cohort study at a tertiary-care teaching hospital with patients with PRKPC-KP infections. All isolates had polymyxin B MIC > 2mg/L determined by broth microdilution. A total of 43 infections episodes in 42 patients were analyzed. Amikacin and tigecycline were the agents for which isolates showed higher in vitro susceptibility (92 and 25%, respectively) while four isolates were susceptible to gentamicin. No other antimicrobial showed in vitro activity against isolates. The overall clinical cure rate at 14 days was 62.8%. Clinical cure was more common in urinary site (93.8%; 15/16 episodes) compared to non-urinary tract site infections was 44.4% (12/27 episodes), $P=0.001$. Urinary tract infection (UTI) was the most common infection (37.2%) and significantly associated with higher clinical cure at 14 days, in a logistic regression model (adjusted OR, 0.07; 95% CI, 0.007-0.60; $P=0.02$). The overall 30-day and in-hospital mortality rates were 16.3% and 23.3% and these rates were higher in non-UTI compared to UTI group: 22.2% versus 6.3% ($P=0.23$) and 33.3% versus 6.3% ($P=0.06$), respectively. There were several antimicrobial schemes used as the main therapy for these infections. Amikacin-containing regimens were the most commonly prescribed and only 3 patients received the combination of two agents with in vitro activity (amikacin plus tigecycline). Our study suggests that amikacin-containing schemes may be useful for UTI, including pyelonephritis, but lower clinical cure and higher mortality rates were noted in non-UTI emphasizing the urgent need for the use of new antimicrobial agents in more severe infections.

Introduction

Klebsiella pneumoniae isolates are among the major pathogens causing hospital acquired infections [1]. Treatment of last resort against Enterobacterales, including *K. pneumoniae* have classically been the carbapenems; however, the emergence of carbapenemase producing isolates, notably KPC-producing *K. pneumoniae* (KPC-KP) worldwide in the last decade has severely compromised the activity of these agents in the therapeutic armamentarium of these infections [1, 2].

Polymyxins, both colistin and polymyxin B, have been used as the cornerstone therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria [3-5]. Despite the extensive use of these antibiotics in the last 10 years, resistance rates to common hospital pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and most Enterobacterales remain relatively low [6, 7]. Unfortunately, this is not true for *Klebsiella pneumoniae*. Polymyxins-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* (PRKP-KPC) isolates have emerged in several countries as a new public health treat. Resistance rates of 20% to 43% have been reported in Greece, Italy and Brazil [8-12].

Therapeutic options for treating PRKP-KP are severely limited. Aminoglycosides and tigecycline are the agents with higher *in vitro* susceptibility rates but their clinical efficacy in severe infections is poor. Additionally, high levels of carbapenems resistance have been shown in some isolates likely impairing the efficacy of these agents when used in combination [13, 14]. Although there have been new antimicrobials, such ceftazidime-avibactam and meropenem-varbobaactam, as obvious alternative agents for these infections, they are still not approved in many countries. As expected, possibly owing to limited therapeutic options, mortality rates of KP-KPC infections showing resistance to polymyxins have been higher than infections caused by polymyxins-susceptible isolates [15, 16]. However, the characteristics of antimicrobial regimes used for the treatment of these infections have not been thoughtfully evaluated. The aim of this study was to assess the clinical outcomes of PRKP-KP infections with a special focus on the antimicrobial regimes.

Methods

Study design

This was a prospective cohort study performed at a tertiary-care teaching hospital in Porto Alegre, Brazil. From April/2017 to April/2018, patients infected by PRKP-KP were enrolled for the study. Infections were defined by the presence of signs and symptoms plus laboratory and/or radiological exams, which were all evaluated by the research team, independently of the attendant physicians. All treatment decisions were at discretion of the attendant physicians. Blood cultures were collected at the baseline and at the 3rd and 7th day of therapy. Follow-up cultures from the infected site were also collected on these days whenever possible.

The study was approved by the ethical committees of the hospital, and all patients signed the informed consent.

Microbiology

Isolates were identified by MALDI-TOF. *K. pneumoniae* isolates with showing non-susceptibility to meropenem, imipenem or ertapenem by disk-diffusion according to CLSI [17] were evaluated for the presence of *bla*_{NDM}, *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *bla*_{GES}, *bla*_{OXA-48}, and *bla*_{IMP} by multiplex high-resolution, melting, real-time PCR, as described previously by Monteiro et al [18]. Minimal inhibitory concentrations (MICs) to antibiotics, including polymyxin B, were determined by broth microdilution. Isolates with a polymyxin B MIC > 2mg/L were considered resistant [17].

Variables and definitions

The infection onset was defined as the day that cultures that yielded the positive result for PRKPC-KP were collected. The primary outcome was clinical cure at 14 days. Clinical cure was defined as being alive without hemodynamic instability, plus absence of fever for consecutive 48 hours, and resolution of major laboratorial abnormalities and symptoms that were related to the infection diagnosis. Secondary outcomes were 14-, 30-day and in-hospital mortality, microbiological eradication (defined

as negative cultures obtained from the infection site at the 7th and 14th days after the onset of treatment), relapse and recurrence of the infection (defined as the resurgence of clinical and laboratorial findings related to the site of infection plus a positive culture for PRKPC-KP within 7 days of the end of treatment and a new episode of infection in a period between 7 and 30 days after the end of therapy, respectively). The following variables were evaluated: demographics, actual body weight, Charlson score [19], dialysis at the beginning of therapy, intensive care unit (ICU) admission at the onset of infection, presence of septic shock, site of infection, presence of bacteremia, polymicrobial infections and length of hospital stay. Antimicrobial regimes were considered appropriate if at least one antimicrobial with *in vitro* susceptibility was administered. Time to start therapy, use of combination therapy, antimicrobial doses were also evaluated. The main therapy was defined as the antimicrobial or combination of antimicrobials scheme received for the longest period during the entire treatment.

Statistical analysis

All the statistical analysis was carried out using SPSS for windows, version 18.0. Bivariate analysis was performed separately for each of the variables. P values were calculated using the χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables and the Student's t-test or the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables. Covariates with a P value ≤ 0.2 were included in a forward stepwise logistic regression model. Variables with a P value ≤ 0.10 were maintained in the model. Tests for interactions were not performed. All tests were two-tailed and a P value ≤ 0.05 was considered significant.

Results

Study population

A total of 403 KPC-KP isolates have been identified during the study period. Of these, 122 (30.3%) were resistant to polymyxin B. Fifty-eight patients were excluded because they did not fulfil criteria

for infection, 7 because they were younger than 18 years, and 5 because they died within the first 48 hours of infection onset, resulting in 52 isolates recovered from 42 patients with PRKPC-KP infections. One patient had two distinct infections by PRKPC-KP separated by a period than 30 days, so a total of 43 infections episodes were analyzed.

Antimicrobial resistance profile

High level resistance was noted to all antimicrobials tested (Table 1). The MIC_{50/90} of the isolates causing infections were 16/64 mg/L, ranging from 4 to 128 mg/L. High level resistance to meropenem (MIC >32mg/L) were found in most isolates. Susceptibility to amikacin occurred in 92% of isolates according to CLSI criteria but in 62% according to EUCAST (12 isolates showing a MIC=16mg/L; susceptible according to CLSI but Intermediate according to EUCAST). Tigecycline was considered susceptible against 25% of isolates according to EUCAST. Only 7% of isolates were susceptible to gentamicin (three were susceptible to both aminoglycosides) and no isolate was susceptible to other tested antimicrobial agents.

Clinical characteristics and primary outcome

The urinary tract was the most common (16 patients, 37.2%) site of infection (8 low UTI and 8 pyelonephritis) followed the respiratory tract (8 patients, 18.6%; 3 tracheobronchitis and 5 non-ventilator-associated pneumonia), central line associated bloodstream infection (7, 16.3%), intra-abdominal infections (5, 11.6%), skin and soft tissue infections (3, 7.0%), primary bloodstream infections (2, 4.7%), joint infection (1, 2.3%) and bone (1, 2.3%).

The overall clinical cure rate at 14 days was 62.8% (27 of 43 episodes). Clinical cure was more common in urinary site (93.8%; 15/16 episodes) compared to non-urinary tract site infections was 44.4% (12/27 episodes), P=0.001. Patients with longer length of hospital stay before infection, previous KPC-KP colonization or infection and septic shock tended to have lower 14-day clinical cure rates (Table 2). Urinary tract infection site was the only variable significantly associated with higher 14-day clinical cure rate (Table 2). No other baseline factor was associated with clinical cure rates (Table 2). In a

logistic regression model, UTI was significantly associated with higher clinical cure (adjusted Odds Ratio, 0.07; 95% Confidence Interval, 0.007-0.60; P=0.02) after adjustment for septic shock (adjusted Odds Ratio, 4.0; 95% Confidence Interval, 0.38-41.7%; P=0.25).

Among the 16 UTIs, in one (6.3%) and six (37.5%) episodes the appropriate therapy initiated up to 24 and 72 hours, respectively; while in six (22.2%) and nine (33.3%) of the 27 episodes of non-UTIs the appropriate therapy was initiated at these moments, respectively. There was no significant association between appropriate therapy at both 24 and 72 hours and clinical cure at 14 days. Several antimicrobial schemes have been used as the main therapy for PRKPC-KP (Table 3).

Of the 15 patients who had not clinical cure at 14 days in non-UTI group, 30-day and in-hospital mortality were 46.7% (7 patients) and 60.0% (9 patients), respectively, while none of the 12 patients who had clinical cure at 14 days died.

Secondary outcomes

Fourteen-, 30-day and in-hospital mortality rates were 2.3%, 16.3% and 23.3%, respectively. These rates were higher among the 27 episodes of non-UTIs compared to the 16 UTIs: 3.7% versus 0, 22.2% versus 6.3% (P=0.23) and 33.3% versus 6.3% (P=0.06), respectively.

A total of three (6.9%) patients presented another infection by PRKPC-KP within the first 30 days after the initial infection: one urinary tract infection relapse, one respiratory infection in a patient with a previous catheter-related bloodstream infection and one with a second episode of catheter-related bloodstream infection.

Fourteen and four patients had a new culture from the same site infection on day 7 and 14 of therapy, respectively, and only one (7.1%) yielded the growth of a PRKPC-KP isolate (a patient with primary BSI) on day 7 while the four cultures were negative on day 14.

Discussion

We presented the results of a cohort of patients with extremely-drug or pan-drug-resistant isolates of PRKPC-KP. In fact, the therapeutic options that have shown *in vitro* susceptibility against some isolates were limited to aminoglycosides, mainly amikacin, and tigecycline, while all isolates were resistant to all other antimicrobial tested according to either CLSI or EUCAST. Moreover, isolates have shown high level of resistance to the drugs, including meropenem, which turns extremely difficult the rescue of the activity by dose optimization [20] .

The outcomes of the infections in our study may be considered relatively good, considering the therapeutic challenge posed by these infections, particularly in UTIs where the clinical cure rate was 93.8%. However, this rate dropped to 44.4% in non-UTIs infections, suggesting that in more severe infections this therapeutic limitation may have a more pronounced impact on clinical outcomes. Indeed, although not statistically significant, 30-day and in-hospital mortality rates were much higher in non-UTIs episodes with one third of patients in this group ultimately dying during hospitalization. Mortality rates reported in previous studies addressing carbapenem- and polymyxins-resistant *K. pneumoniae* infections were generally higher ranging from 30.8 to 51.0%, but most of these studies evaluated only patients with bloodstream infections [15, 21].

As expected, UTI was the only factor associated with 14-day clinical cure; however, patients with septic shock also have a non-significant increased risk. However, it must be noted that the number of patients impaired a more accurate prediction in multivariate model.

Although the limited number of patients our study suggests that amikacin-containing schemes may be a reliable therapeutic option in urinary tract infections, even amikacin in monotherapy. In fact, only 4 patients with UTI have not received amikacin in their main antimicrobial scheme (two patients received oral fosfomicin, one colistimethate plus meropenem and one meropenem plus ceftazidime). Importantly, of the 8 patients treated with amikacin in monotherapy, four had pyelonephritis while the remaining had lower UTIs. Previous studies evaluating UTIs by carbapenem-resistant *K.*

pneumoniae have also shown acceptable outcomes, considering the limited number of therapeutic options [22-24] . In one of them, bacterial clearance from urine cultures was higher with aminoglycosides than with polymyxin B [24] , possible due to the lower urinary concentrations of this drug in urine [25] . In our study, polymyxins was not an option because we addressed PRKPC-KP, despite this, two patients in the UTIs group (4 in non-UTI group) received a polymyxin (mostly CMS) as a part of combination schemes. Any potential advantage of this association when the isolate demonstrate *in vitro* resistance could not be addressed due to the small number of patients.

Of the 27 patients with non-UTIs, only 3(11.1%) received the combination of two agents with displaying *in vitro* susceptibility (i.e., amikacin plus tigecycline; two also received the association of meropenem) and 2 patients fulfilling criteria for clinical cure at day 14th while 1 patient died before 30 days. Other two patients also received amikacin and tigecycline in combination but the MIC for tigecycline was 4mg/L, which is above the susceptibility breakpoint of these drug according to FDA, and both did not obtain clinical cure at 14th. This finding emphasizes the challenge in optimizing antimicrobial therapy against PRKPC-KP isolates [14].

In our study there was a broad variation in therapeutic schemes used for the therapy of PRKPC-KP infections, in both UTI and non-UTI groups. This ultimately limited our capacity to compare the effectiveness of different therapeutic regimens. It could also be noted that the administration of a drug with *in vitro* activity was delayed in most patients, with very few receiving an active agent in the first 24 hours and a few more in the first 72 hours. This fact also difficult a head-to-head comparison of different therapeutic options, but certainly represent a real-life scenario in which the adequacy of therapy is a hard challenge.

This is the first prospective study addressing PRKPC-KP infections, which has been evaluated by the research group for criteria of infections and cure. Several cases were excluded owing to lack of criteria for infection and we believe that only patients with actual infections were addressed. The high proportion of isolates that were resistant to polymyxin B reflects the current epidemiology of KPC-KP

infection in Brazil and is a cause of great concern [8, 9, 12, 26]. A recently published study, as in our study, also shown that alternative therapeutic options are very restricted and MICs of both aminoglycosides and tigecycline of susceptible isolates are usually near to the breakpoints [12].

Unfortunately, the limited number of patients precluded a more conclusive analysis of the effectivity of each individual regime for non-UTIs, and this is the main limitation of our study. We could also not evaluate new agents such as ceftazidime-avibactam, meropenem-varbobactam and plazomicin, because they are still not available in Brazil. However, this is the case of several countries in the world, so we believe our data are important by showing that alternative schemes may be effective for some infections, even though more severe infections have not been evaluated.

In summary, this prospective study suggest that amikacin-containing regimes may be an effective therapeutic option for UTIs caused by PRKPC-KP, with high rates of clinical cure and low incidence of relapse in 30 days. This scenario drastically changed in non-UTIs in which less than 50% of patients were considered cured of the infection in 14 days and one third ultimately died during the hospitalization. Our results highlight the urgent need of the availability of the new drugs in Brazil, and other countries where they are still not available, for the treatment of PRKPC-KP non-UTIs.

Acknowledgements

Funding: This study was supported by “Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre” (160444).

Competing interests: A. P. Z. is a research fellow of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Ministry of Science and Technology, Brazil. A. P. Z. has received honoraria for speaking engagements and consultancy from Cipla, MSD, AstraZeneca, Pfizer and United Pharmaceuticals. D. R. F. has received payment for lectures, advisory board participation and travel

reimbursements from TEVA, Pfizer, United Medical and Gilead Sciences. All other authors: none to declare.

Ethical approval: The local ethics committee of each hospital approved the study (61090916500005327)

References

- [1] Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2009;48:1-12.
- [2] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious diseases.* 2013;13:785-96.
- [3] Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet Infectious diseases.* 2006;6:589-601.
- [4] Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert review of anti-infective therapy.* 2013;11:1333-53.
- [5] Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2007;60:1206-15.
- [6] Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, Francois B, Niederman MS, Rello J, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Critical care medicine.* 2014;42:2178-87.
- [7] Spellberg B, Bonomo RA. The deadly impact of extreme drug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Critical care medicine.* 2014;42:1289-91.

[8] Bartolleti F, Seco BM, Capuzzo Dos Santos C, Felipe CB, Lemo ME, Alves Tda S, et al. Polymyxin B Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, Sao Paulo, Brazil. *Emerging infectious diseases*. 2016;22:1849-51.

[9] Braun G, Cayo R, Matos AP, de Mello Fonseca J, Gales AC. Temporal evolution of polymyxin B-resistant *Klebsiella pneumoniae* clones recovered from blood cultures in a teaching hospital during a 7-year period. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;51:522-7.

[10] Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Triikka-Graphakos E, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20:O117-23.

[11] Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;19.

[12] Antochévis LC, Magagnin CM, Nunes AG, Goulart TM, Martins AS, Cayo R, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from Brazilian hospitals: What (still) remains active? *Journal of global antimicrobial resistance*. 2018;15:173-7.

[13] Mattioli F, Fucile C, Del Bono V, Marini V, Parisini A, Molin A, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2016;72:839-48.

[14] Zavascki AP, Klee BO, Bulitta JB. Aminoglycosides against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the critically ill: the pitfalls of aminoglycoside susceptibility. *Expert review of anti-infective therapy*. 2017;15:519-26.

[15] Machuca I, Gutierrez-Gutierrez B, Gracia-Ahufinger I, Rivera Espinar F, Cano A, Guzman-Puche J, et al. Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with

High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61.

[16] Rojas LJ, Salim M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, et al. Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Laboratory Detection and Impact on Mortality. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64:711-8.

[17] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-first informational supplement M100-S21. 2017.

[18] Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67:906-9.

[19] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47:1245-51.

[20] Cojutti P, Sartor A, Righi E, Scarparo C, Bassetti M, Pea F. Population Pharmacokinetics of High-Dose Continuous-Infusion Meropenem and Considerations for Use in the Treatment of Infections Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61.

[21] Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21:1106.e1-8.

[22] Alexander BT, Marschall J, Tibbetts RJ, Neuner EA, Dunne WM, Jr., Ritchie DJ. Treatment and clinical outcomes of urinary tract infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae in a retrospective cohort. *Clinical therapeutics*. 2012;34:1314-23.

[23] Rodrigues Dos Santos BG, Amaral ES, Jr., Fernandes PF, Oliveira CM, Rodrigues JL, Perdigao Neto LV, et al. Urinary Tract Infections and Surgical Site Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Renal Transplant. *Transplantation proceedings*. 2016;48:2050-5.

[24] Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55:5893-9.

[25] Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57:524-31.

[26] Rossi F, Girardello R, Cury AP, Di Gioia TS, Almeida JN, Jr., Duarte AJ. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of Sao Paulo, Brazil, over five years. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2017;21:98-101.

Table 1. Antimicrobial resistance profile of 43 isolates polymyxin B-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates.

Antimicrobial	MIC (mg/L)			Susceptibility (%)	
	MIC 50	MIC 90	Range	CLSI	EUCAST
PMB	16	64	4 - 128	0	0
AMK	8	16	2 - 32	92	62
GEN	128	256	0.5 - 512	7	7
TGC	2	4	0.25 - 8	N/A	25
MEM	128	256	4 - 512	0	0
CAZ	128	256	16 - 512	0	0
CRO	512	512	32 - 512	0	0
FEP	512	512	64 - 1024	0	0
FOX	256	1024	32 - >1024	0	0
PTZ	512	1024	128 - >1024	0	0
CIP	128	256	16 - 256	0	0
CHL	512	1024	32 - >1024	0	0

MIC, Minimal Inhibitory Concentration; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; EUCAST, Europe Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; PMB, polymyxin B; AMK, amikacin; GEN, gentamicin; TGC, tigecycline; MEM, meropenem; CAZ, ceftazidime, CRO, ceftriaxone, FEP, cefepime, FOX, cefoxitin; PTZ, piperacillin-tazobactam; CIP, ciprofloxacin; CHL chloramphenicol; N/A, not available.

Table 2. Characteristics of patients with polymyxin B-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections

	Clinical Cure at 14th day			P
	Entire Cohort (n=43)	Yes (n = 27)	No (n = 16)	
Age, years	58.5 (17.7)	58.9 (19.5)	55.4 (17.1)	0.56
Gender, male	23 (53.0)	15 (55.0)	8 (50.0)	0.97
BMI kg/m ²	24.8 (5.3)	25.2 (5.6)	24.1 (4.9)	0.48
Charlson Score	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-5)	0.62
Length of hospital stay, days	19 (6 – 42)	10 (0-44)	31 (14-39)	0.11
Estimate Creatinine, ml/min	50.2 (31.0-76.7)	56.1 (35.5 -75)	44.1 (27.1-82.9)	0.55
Previous KPC-KP colonization or infection	21 (48.8)	10 (37.0)	11 (68.8)	0.09
Polymyxins use in the last 30 days	15 (34.9)	7 (25.9)	8 (50.0)	0.20
Site of infection				
Urinary tract	16 (37.2)	15 (55.6)	1 (6.3)	0.01
Respiratory Tract	8 (18.6)	5 (18.5)	3 (18.8)	
Catheter-related BSI	7 (16.3)	5 (18.5)	2 (12.5)	
Abdominal site	5 (11.6)	2 (7.4)	3 (18.8)	
Skin and Soft Tissue	3 (7.0)	0 (0)	3 (18.8)	
Primary BSI	2 (4.7)	0 (0)	2 (12.5)	
Joint infection	1 (2.3)	0 (0)	1 (6.3)	
Osteomyelitis	1 (2.3)	0 (0)	1 (6.3)	
Polymicrobial infection	15 (34.9)	7 (25.9)	8 (50.0)	0.20
ICU admission	3 (7.0)	1 (3.7)	2 (12.5)	0.55
Septic Shock	5 (11.6)	1 (3.7)	4 (25.0)	0.06
Mechanical Ventilation	5 (11.6)	2 (7.4)	3 (18.8)	0.34
Appropriate therapy in the first 24h	7 (16.3)	3 (11.1)	4 (25.0)	0.39
Appropriate therapy in the first 72h	15 (34.9)	8 (29.6)	7 (43.8)	0.54

Data are n (%), mean±SD or median (Interquartile range). BMI, body mass index; KPC-KP, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*; BSI, bloodstream infection; ICU, intensive care unit.

Table 3. Clinical cure at the 14th day and 30-day mortality according the main antimicrobial therapy for polymyxin B-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections

Site of infection	Main treatment	N	14-day Clinical Cure (%)	30-day mortality (%)
Urinary tract		16	16 (100)	1 (6.25)
One drug		10	10 (100)	0 (0)
	AMK	8	8 (100)	0 (0)
	FOS	2	2 (100)	0 (0)
Two drugs		4	4 (100)	1 (25)
	CMS + MEM	1	1 (100)	0 (0)
	MEM + CAZ	1	1 (100)	1 (100)
	AMK + MEM	1	1 (100)	0 (0)
	CMS + AMK	1	1 (100)	0 (0)
Three drugs		2	2 (100)	0 (0)
	AMK + MEM + CAZ	1	1 (100)	0 (0)
	AMK + PMB + MEM	1	1 (100)	0 (0)
Non-urinary site		27	12 (44.4)	6 (22.2)
One drug		3	2 (66.6)	0 (0)
	AMK	1	1 (100)	0 (0)
	MEM	2	1 (50)	0 (0)
Two drugs		18	7 (38.8)	4 (22.2)
	MEM + AMK	7	3 (42.8)	1 (14.2)
	AMK + TGC	2	0 (0)	1 (50)
	MEM + CAZ	2	1 (50)	0 (0)
	PMB + MEM	2	0 (0)	1 (50)
	MEM + TGC	1	0 (0)	0 (0)
	CMS + MEM	1	1 (100)	0 (0)
	CMS + CAZ	1	1 (100)	0 (0)
	AMK + CAZ	1	0 (0)	1 (100)
	AMK + FEP	1	1 (100)	0 (0)
Three drugs		6	3 (50)	3 (50)
	AMK + TGC + MEM	3	2 (66.6)	1 (33.3)
	TGC + CAZ + MEM	1	1 (100)	0 (0)
	PMB + MEM + AMK	1	0 (0)	1 (100)
	CMS + MEM + AMK	1	0 (0)	1 (100)

AMK, amikacin; FOS, fosfomycin; CMS, colistimethate; MEM, meropenem; CAZ, ceftazidime; PMB, polymyxin B; GEN, gentamicin; TGC, tigecycline; CRO, FEP, cefep

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo avaliou desfechos clínicos em pacientes com infecções de qualquer sítio por KP-KPC-RP.

Nossa taxa de cura clínica foi elevada e a mortalidade inferior ao descrito em outros estudos, devido a um significativo número de infecções urinárias na amostra – que se caracterizam por menor morbidade quando comparada a outros sítios. Excluindo as infecções de trato urinário a mortalidade e ausência de cura clínica em 14 dias de tratamento aumentaram significativamente.

O número limitado de pacientes incluídos no estudo impossibilita uma análise mais elaborada e comparativa de tratamentos utilizados. Entretanto, em infecções urinárias o tratamento predominantemente utilizado (amicacina em monoterapia ou esquema combinado contendo amicacina) apresentou elevada cura clínica nas infecções de sítio urinário, podendo sugerir segurança e eficácia neste cenário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donnemberg MS. Enterobacteriacear. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Estados Unidos: Churchill Livingtone elsevier; 2010. 2815-33 p.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology: Enterobacteriaceae. 6th ed. Canada: Mosby Elsevier; 2009. 301-15 p.
3. Podschung R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods and pathogenicity factors. Clin Microb Rev 1998; 11(4): 589-603.
4. Tuon FF, Rocha JL, Toledo P, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Braz J Infect Dis 2012; 16(5): 416-9.
5. Biberg CA, Rodrigues ACZ, do Carmo SF, et al. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in the Midwest region of Brazil. Braz J Microbiol 2015; 46(2): 501-4.
6. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. Clin Infect Dis 2012; 55: 943-50.
7. Tumbarello M, Treccarichi EM, de Rosa FG et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2133-43.
8. Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Expert Ver Anti Infect Ther 2013; 11(12): 1333-53.
9. Viale P, Gianella M, Lewis R, et al. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2013; 11: 1053-63.
10. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 2322-28.
11. Daikos GL, Markogiannakis A, et al. Carbapenemases-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135-41.
12. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 2108-13.
13. Zarkotou O, Pournaras S, Tseliot P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1798-803.

14. Schwaber MJ, Klarferd-Lidji, Navon-Venezia S, et al. Predictors of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1028-33.
15. Seki LM, Pereira PS, de Souza MP, et al. Molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Brazil: the predominance of sequence type 437. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 274-77.
16. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, et al. First report of KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 333-4.
17. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsy I, et al. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3026-29.
18. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid Spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1430-5.
19. Rozales FP, Ribeiro VB, Magagnin CM, Pagano M, Lutz L, Falci DR, Machado A, Barth AL, Zavascki AP. Emergence of NDM-1 producing *Enterobacteriaceae* in Porto Alegre, Brazil. *Int J Infect Dis* 2014; 25: 79-81.
20. Carvalho-Assef AP, Pereira OS, Albano RM, et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:2956-2957.
21. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 354-60.
22. Spyropoulou A, Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, et al. A ten-year surveillance study of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care Greek university hospital: predominance of KPC-over VIM or NDM producing isolates. *J Med Microbiol* 2016; 65(3): 240-6.
23. Antchevis LC, Magagnin CM, Nunes AG, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream isolates from Brazilian hospitals: What (still) remains active? *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 30: 173-7.
24. Zavascki AP, Zoccoli CM, Machado AB, et al. KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: a widespread threat in waiting? *Int J Infect Dis* 2010; 14(6): 539-40.
25. Sampaio JL, Gales AC. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Braz J Microbiol* 2016 Dec; 47 Suppl 1: 31-7.
26. Bartolleti F, Seco BM, Capuzzo dos Santos C, et al. Polymyxin B Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(10): 1849-51.
27. Galvão LM, Oliveira APR, Ibanês AS, et al. Fatal case of donor-derived colistin-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* transmission in cardiac transplantation. *Braz J Infect Dis* 2018; 22(3): 235-8.

28. Rossi F, Girardello R, Cury AP, et al. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. *Braz J Infect Dis* 2017; 21(1): 98-101.
29. Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E, et al. Risk Factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a matched case-control study. *J Clin Microbiol* 2010; 48(6): 2271-4.
30. Matthaïou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. *Crit Car Med* 2008; 36(3): 807.
31. Papadimitriou-Olivgeris M, Christofidou M, Fligou F, et al. The role of colonization pressure in the dissemination of colistin or tigecycline resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients. *Infection* 2014; 42(5): 883-90.
32. Klaur A, Gandra S, Gupta P, et al. Clinical outcome of dual colistin and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a single-center retrospective study of 75 cases in India. *Am J Infect Control* 2017; 45(11): 1289-91.
33. Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(12): 1106.e1-8.
34. Gundogdu A, Ulu-kilic A, Kilic H, et al. Could frequent Carbapenem use be a risk factor for colistin resistance? *Microb Drug Resist* 2018; 24(6): 774-81.
35. Viaggi B, Sbrana F, Malacarne P, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case report and literature review. *Respir Investig* 2015; 53(3): 124-8.
36. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Gracia-Ahufinger I, et al. Mortality associated with bacteremia due Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with high level meropenem resistance: Importance of combination therapy without colistin and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(8): 1-11.
37. Jacobs DM, Safir MC, Huang D, et al. Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017; 16(1): 76.
38. Gaibani P, Lombard D, Lewis RE, et al. In vitro activity and post-antibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. *Antimicrob Chemother* 2014; 69(7): 1856-65.
39. Camargo JF, Simkins J, Beduschi T, et al. Successful treatment of carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(10): 5903-8.
40. Mills JP, Wilck MB, Weikert BC, et al. Successful treatment of a disseminated infection with extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant recipient with a fosfomicin-based multidrug regimen. *Transpl Infect Dis* 2016; 18(5): 777-81.

41. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2018; 68(3):355-64.
42. Souli M, Karaikos I, Masgala A, et al. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(7): 1305-15.
43. Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A, et al. Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumoniae due colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(6): 2900-1.
44. Endimiani A, Patel G, Hujer KM, et al. In vitro activity of fosfomicin against blaKPC containing *Klebsiella pneumoniae* isolates, including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(1): 526-9.
45. Tascini C, Tagliaferri E, Giani T, et al. Synergistic activity of colistin plus rifampin against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(8): 3990-3.
46. Diep JK, Jacobs DM, Sharma R, et al. Polymyxin B in combination with Rifampin and Meropenem against Polymyxin B-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(2): 1-15.
47. Oliva A, Scorzolini L, Cipolla A, et al. In vitro evaluation of different antimicrobial combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: the activity of the double-carbapenem regimen is related to meropenem MIC value. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(7): 1981-84.
48. Denervaud-tendon V, Poirel L, Connolly LE, et al. Plazomicin activity against polymyxin-resistant Enterobacteriaceae, including MCR-1-producing isolates. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(10): 2787-91.
49. Oliva A, Mascellino MT, Cipolla A et al. Therapeutic strategy for pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* severe infections: short-course treatment with colistin increases the in vivo and in vitro activity of double carbapenem regimen. *Int J Infect Dis* 2015; 33: 132- 4.
50. Cannatelli A, Giani T, D'Andrea MM, et al. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(10): 5696-703.
51. Baron S, Hadjadj L, Rolain JM et al. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48(6): 583-91.
52. Aires CA, Pereira OS, Asensi MD, et al. MgrB mutations mediating Polymyxin resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates from rectal surveillance swabs in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(11): 6969-72.
53. Leung LM, Cooper VS, Rasko DA et al. Structural modification of LPS in colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(11): 3035-42.

54. Poirel L, Jayol A, Bontrol S et al. The mgrB gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2015; 70(1): 75-80.
55. Jayol A, Nordmann P, Brink A, et al. High-level resistance to Colistin mediated by various mutations in the crrB gene among Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. 2017; 61(11): 1-4.
56. Cannatelli A, Di Pilato V, Giani T, et al. In vivo evolution to colistin resistance by pmrB sensor kinase mutation in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with low-dosage colistin treatment. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(8): 4399-403.
57. Cannatelli A, D'Andrea MM, Giani T, et al. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemase mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(11): 5521-6.
58. Conceição-Neto OC, Aires CAM, Pereira NF, et al. Detection of the plasmid-mediated mcr-1 gene in clinical KPC-2-producing *Escherichia coli* isolates in Brazil. Int Antimicrob Agents 2017; 50(2): 282-4.
59. Aires CAM, da Conceição-Neto OC, Tavares e Oliveira TR, et al. Emergence of the plasmid-mediated mcr-1 gene in clinical KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 392 in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61(7): 61-7.
60. Di Pilato V, Arena F, Tascini C, et al. Mcr-1.2, a new mcr variant carried on a transferable plasmid from a Colistin-resistant KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain of sequence type 512. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(9): 5612-5.
61. Dalmoli TV, Martins AF, Zavascki AP, et al. Acquisition of the mcr-1 gene by a high-risk clone of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST437/CC258, Brazil. Diagn Microbiol Infect Dis 2018; 90(2): 132-3.
62. Meletis G, Tzampaz E, Sianou E, et al. Colistin heteroresistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2011; 66(4): 946-7.
63. Band VI, Satola SW, Burd EM, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* exhibiting clinically undetected colistin heteroresistance leads to treatment failure in a murine model of infection. MBio 2018; 9(2).
64. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread on carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City. Arch Intern Med 2005; 165:1430-35.
65. Rigatto MH, Oliveira MD, Perdigão-Neto LV, et al. Multicenter prospective cohort study of renal failure in patients treated with colistin versus polymyxin B. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(4): 2433-9.
66. Pereira PS, de Araujo CF, Seki LM, et al. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 e ST340). J Antimicrob Chemother 2013; 68(2): 312-6.

67. Rojas LJ, Salim M, Cober E et al. Colistin resistance in Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact in mortality. *Clin Infect Dis* 2017; 64(6): 711-8.
68. Padilla MG, Cisneros JT, Espinar RF, et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 905-13.
69. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care* 2015; 36: 74-84.
70. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol* 2014; 5: 643.
71. Hu Y, Liu F, Lin IY, Gao GF, Zhu B. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(2): 146-7.

ANEXOS

ANEXO A – TABELAS

Escore de comorbidades de Charlson

Condition	Score
Myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes mellitus without end organ damage	1
Hemiplegia	2
Moderate to severe kidney disease	2
Diabetes mellitus with end organ damage	2
Tumor	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate to severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
AIDS	6
Total Score	Final Index
0	0
1 – 2	1
3 – 4	2
≥ 5	3

ANEXO B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Questionário Projeto: *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC e resistente às polimixinas: avaliação prospectiva de esquemas antimicrobianos

1) Nome: _____ Sexo: _____ Idade: _____

Registro: _____

Data da Internação Hospitalar: ____ / ____ / ____

2) Peso: _____ Altura: _____ IMC= _____

3) Sítio da infecção: pulmonar: [Pneumonia () traqueobronquite () PAV ()

TBAV ()] urinário: [ITU baixa () PNA ()] CVC ()

corrente sanguínea: [bacteremia primária () secundária a outro foco ()

intra abdominal () SNC () Pele /partes moles () Infecção de Sítio Cirúrgico ()

Outro _____ ()

4) Sítio primário presumido (cultura negativa do sítio suspeito): () Sim () Não

Sítio primário provável / provado (cultura positiva + achados suspeitos):

() Sim () Não

Quais achados que levaram a suspeita de sítio provável:

5) Procedimento cirúrgico PARA o tratamento da infecção S() N()

Retirada de CVC, se sítio CVC () Data da retirada: ____ / ____ / ____

6) Isolado:

Material: _____ Data do isolamento: ____ / ____ / ____

Perfil Antibiograma:

MIC poli B MD LB:

MIC Poli B E-test MC:

MIC tigeciclina MD LB:

MIC Tigeciclina E-test MC:

MIC meropenem LB:

MIC amicacina LB: S ou R MC:

MIC Gentamicina LB: S ou R MC:

MIC Fosfomicina LB:

MIC Ceftazidima LB:

MIC Cloranfenicol LB:

MIC Ceftazidima LB:

MIC Cefoxitina LB:

Outra sensibilidade detectada pela Microbiologia:

Teste sinergismo:

7) Tratamento:

Data do início da polimixina B () : _____ / _____ / _____

Data do término da polimixina : _____ / _____ / _____

Dose mg/kg/dia: _____ Posologia: _____

Data do início da Tigeciclina : _____ / _____ / _____

Data do término da Tigeciclina : _____ / _____ / _____

Dose mg/kg/dia: _____ Posologia: _____

Data do início da amicacina () : _____ / _____ / _____

Data do término da amicacina: _____ / _____ / _____

Dose mg/kg/dia: _____ Posologia: _____

Data do início Gentamicina:

Data do término da Gentamicina:

Dose mg/kg/dia:

Posologia:

Data do início Meropenem:

Data do término Meropenem:

Dose mg/kg/dia:

Posologia:

Outros antimicrobianos?

Dose / tempo de tratamento?

8) Sinais Vitais:

	PA	FC	FR	Sat	Tax
DO					
D1					
D2					
D3					
D4					
D5					
D6					
D7					
D8					
D9					
D10					

D11					
D12					
D13					
D14					

9) Terapêutica em uso:

D0:

	Manutenção ATB?	Troca para:
D1		
D2		
D3		
D4		
D5		
D6		
D7		
D8		
D9		
D10		
D11		
D12		
D13		
D14		

10) Hemograma:

	Leucóc	Metam/miel	Bastões	Neutr	Eosin	Linfoc	Monoc
D0							
D3							
D7							
D14							

Outros achados relevantes em HMG?

11) PCR:

D0:

D3:

D7:

D14:

12) Hemocultura: (se positiva em algum momento):

D0:

D3:

D7:

13) Urocultura (se sitio for trato urinário):

D3:

D7:

D14:

14) Exame de urina (se sítio for trato urinário):

D0/diagnóstico:

	Leucócitos	Nitrito	Esterase	Proteínas	Hemácias/Hb
D3					
D7					
D14					

15) Cura Clínica (Ausência de febre, ausência leucocitose, ausência sintomas relacionados ao sítio infecção)

7 dias () Sim () Não

14 dias: () Sim () Não

16) Óbito: () Sim () Não

() Óbito em 14d () Óbito em 28d () Óbito em mais de 28d.

17) Alta: () Sim () Não

() Alta em 14d () Alta em 28d

18) Internação em CTI no início de tratamento (até 48 horas): () Sim () Não

-- tempo de internação em CTI:

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE APACHE II									
A	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T retal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
PAM	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
FC	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
FR	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
SatO ₂	> 499	350-499	200-349		< 200				
SiFiO ₂ ≥ 0,5					> 70	61-70		56-60	< 56
SiFiO ₂ ≤ 0,5									
pH art.	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Cr (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Ht (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
GB (x1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Soma de pontos (A)= 0 a 4 pontos por cada item, consoante valores.									
ESCALA DE COMA DE GLASGOW (B)					ÍNDICE DA IDADE (C)				
Avaliação da abertura ocular/ Avaliação da resposta verbal/ Avaliação da resposta motora					Idade em anos:				
					<45 anos: 0 pontos				
Soma de pontos (B)=15- Escala de coma de Glasgow atual					45-54: 2 pontos				
					55-64: 3 pontos				
					65-74: 5 pontos				
					≥75: 6 pontos				
CONDIÇÕES CRÔNICAS (D)									
Comorbidades:									
- Sem história de condições crônicas: 0 pontos									
- Com história de condições crônicas, se o doente for admitido após cirurgia eletiva: 2 pontos									
- Com história de condições crônicas, se o doente for admitido por cirurgia de urgência ou por outro motivo: 5 pontos									
ESCORE APACHE II= Somatório de A+ B+ C+ D									

19) APACHE II do dia do isolado: _____

20) APACHE II do primeiro dia de tratamento: _____

21) Ventilação mecânica no início do tratamento

sim () não ()

22) Uso de vasopressor durante o tratamento S() N() dias _____

23) Doença(s) de base: cardiovascular () pulmonar () SNC ()

hepatopatia () Insuficiência renal crônica () aparelho digestivo ()

tecido conjuntivo () DM () neoplasia maligna () doença linfoproliferativa ()

HIV/AIDS () Transplante ()

Se doença linfoproliferativa ou neoplasia maligna- presença de neutropenia no início do tratamento (neutrófilos < 1000) S() N()

24) Escore de comorbidade de CHARLSON _____

25) Infecção polimicrobiana? sim () não () se sim, germe: _____

• Perfil de Sensibilidade: _____

• Tratamento: _____

26) Infecções por outros microorganismos (em outro sítio) associada- durante o período de uso dos antimicrobianos? sim () não ()

• Se sim, sítio: _____ germe: _____

• Sensibilidade: _____

• Tratamento: _____

27) Antibioticoterapia prévia ao isolamento (14 dias)? sim () não ()

Se sim, qual (is) - anotar o último esquema utilizado:

28) Culturas **do sítio de infecção** após início do tratamento: () S () N

Erradicação microbiológica (ausência crescimento culturas do mesmo sítio em até 14 dias do início do tto): () Sim Não () Se não: Cultura positiva em qual dia? _____

29) Recaída da infecção (cultura positiva em até 7 dias do término do tto): () Sim () Não

30) Recidiva infecção (cultura positiva após 7 dias do término do tto): () Sim () Não

31) Tipagem molecular por macrorestrição de DNA seguida de PFGE compatível com mesma cepa: () Sim () Não

32) Modificação do perfil de resistência após tratamento: () Sim () Não

Quais modificações:

33) Insuficiência renal crônica no início do tratamento S() N()

Se sim, não precisa coletar os dados abaixo.

34) DCE (Cockroft- Gault) no início do tratamento _____ (considerar a primeira creatinina anterior disponível)

35) Outra medicação nefrotóxica durante o tratamento:

Vancomicina S() N() dias de uso

AINE S() N() dias de uso

Furosemida S() N() dias de uso

Anfotericina S() N() qual?_____

Antivirais S() N() qual?_____

Outros

qual?_____ dias de uso_____

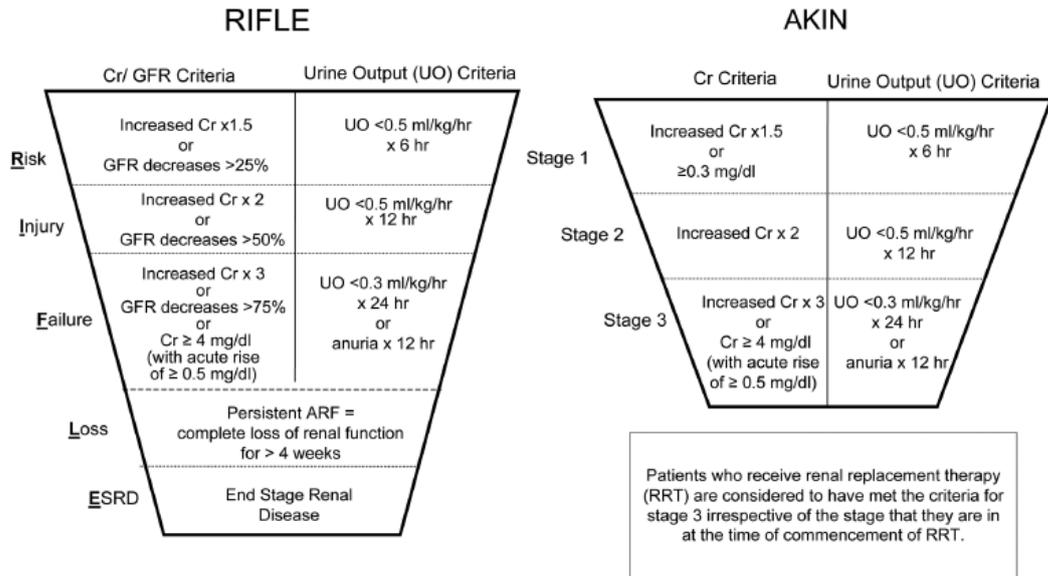
qual?_____ dias de uso_____

qual?_____ dias de uso_____

36) Exame com contraste nefrotóxico 2 dias antes do início ou durante o tratamento?

S() N()

Se sim, data __/__/__



RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury. Risk–Injury–Failure–Loss–Endstage renal disease (RIFLE) and Acute Kidney Injury Network (AKIN) classifications for acute kidney injury (adapted from [6,7]). ARF, acute renal failure; Cr, creatinine; GFR, glomerular filtration rate.

37) Preencheu critérios no RIFLE OU AKIN S () N()