

Avaliação Rápida do risco para a saúde pública relacionado com a *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta portadora de genes de carbapenemase na Região das Américas

20 de março de 2024

Avaliação de riscos elaborada com os dados disponíveis até 5 de março de 2024

Risco geral
Regional
Moderado

Confiança nas informações disponíveis
Regional
Moderado

Declaração geral de riscos

Dado o aumento da identificação de isolados de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (hvKp por sua sigla em inglês) ST23 portadora de genes de carbapenemase em vários países da Europa, especialmente na Irlanda, onde há evidências de uma disseminação sustentada de cinco anos dessa linhagem (1), e dado que nos últimos anos foram detectadas cepas de hvKp nas quais foram identificados genes associados à resistência antimicrobiana em alguns países da região das Américas (2,3,4), a Avaliação Rápida de Risco (RRA por sua sigla em inglês) para a saúde pública na região é apresentada a seguir.

A presente RRA tem por objetivo avaliar o risco regional atual relacionado com a presença de hvKp portadora de genes de carbapenemases, tendo em conta o risco potencial para a saúde humana (comportamento clínico-epidemiológico da doença, indicadores de gravidade, factores de risco), o risco de disseminação (capacidade limitada para detecção e implementação oportunas de medidas de prevenção e controle de infecções) e o risco de capacidade insuficiente para prevenção e controle com os recursos disponíveis (incluindo capacidades de apoio à resposta, capacidades de vigilância, técnica de detecção, preparação dos serviços de saúde e suprimentos).

Desde que os primeiros isolados de hvKp foram identificados em Taiwan e no Sudeste Asiático, em meados da década de 1980 e na década de 1990, foram identificados isolados de hvKp em vários países da Ásia, Europa e América do Norte nas últimas duas décadas. Historicamente, a hvKp tem sido mais prevalente nos países asiáticos, onde as análises detalhadas das cepas identificadas permitiram evidenciar a convergência de genes relacionados com a hipervirulência e a produção de carbapenemases (5).

Nos países da região das Américas, existe uma vigilância consolidada da resistência antimicrobiana, que tem permitido documentar amplamente a detecção de cpas de *Klebsiella pneumoniae* (Kp) portadoras de carbapenemases. No entanto, não existe uma vigilância sistemática que permita a identificação rotineira de cepas de hvKp e que permita a coleta de informações sobre essas cepas.

A identificação da hvKp é um desafio, dado que está determinada pela capacidade laboratorial disponível para realizar testes de sequenciamento genômico ou análises de marcadores específicos que possam indicar hipervirulência, de modo que a prevalência de infecções associadas à hvKp pode estar subestimada.

As informações sobre infecções causadas por cepas de hvKp procedem principalmente de estudos retrospectivos. Por meio da análise dos isolados identificados durante as duas últimas décadas, tem sido possível estabelecer uma caracterização do comportamento clínico-epidemiológico das infecções associadas a esse patógeno. As cepas de hvKp têm a capacidade de causar infecções tanto em pacientes imunocomprometidos quanto em indivíduos saudáveis e, portanto, podem estar associadas a infecções adquiridas na comunidade. A hvKp é transportada no trato gastrointestinal, o que contribui para a sua propagação na comunidade e em locais de prestação de cuidados de saúde. Ela causa abscessos piogênicos no fígado e pode causar metástase em locais distantes, como olhos, pulmões e sistema nervoso central (SNC). A hvKp também está envolvida em infecções extra-hepáticas primárias, inclusive bacteremia,

pneumonia e infecções de tecidos moles. Os sintomas da hvKp não são específicos e podem incluir febre, calafrios, dor abdominal, náuseas e vômitos, mas também dependem da localização da infecção primária e da metastática (6).

As cepas hvKp estão principalmente associadas a infecções que ocorrem na comunidade, em contraste com as infecções por Kp não hipervirulentas, que ocorrem principalmente em meio hospitalar. Além disso, devido a esta convergência, espera-se um aumento da morbidade e da mortalidade nas infecções causadas por estas cepas.

Os sistemas e serviços de saúde em alguns países da Região das Américas podem enfrentar um desafio na implementação de medidas de controle de infecções, bem como na identificação e resposta adequada a casos de infecção por hvKp portadora de carbapenemases. A falta de suspeita clínica, de detecção e de implementação de medidas de controle de infecções indicadas para os casos (precauções padrão e de contato, incluindo o isolamento), bem como a detecção e o manejo de indivíduos colonizados, são alguns dos desafios a considerar face a um risco acrescido de propagação destas cepas de hvKp portadoras de carbapenemases em ambientes hospitalares e comunitários.

Na Região das Américas, o monitoramento da resistência aos carbapenêmicos por meio da Rede Latino-Americana e do Caribe de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (ReLAVRA+, por sua sigla em espanhol) permitiu observar um aumento nos registros sobre a emergência de Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase (EPC) e a um aumento no número de isolados que apresentam resistência. A convergência de genes de virulência e o aumento da resistência antimicrobiana em cepas de hvKp criam um alto risco para o surgimento de infecções invasivas difíceis de tratar.

As informações e o conhecimento sobre os mecanismos de virulência ainda são parciais, motivo pelo qual se requer mais pesquisas com a finalidade de se desenvolver ferramentas de diagnóstico que estejam disponíveis em países com capacidade laboratorial limitada. A prevenção e o controle da hvKp portadora de carbapenemase geram desafios significativos, uma vez que não tem sido possível estabelecer a extensão de sua disseminação nos países da região e as informações sobre o tema são ainda limitadas.

Com base nos critérios definidos para essa avaliação, o risco geral em nível da Região das Américas foi classificado como "**Moderado**", com um nível de confiança nas informações disponíveis de "**Moderado**".

Critério	Avaliação		Risco	Fundamento
	Probabilidade	Consequências		
Risco potencial para a saúde humana	Provável	Moderado	Moderado	<ul style="list-style-type: none"> As infecções causadas pelo hvKp ocorrem principalmente na comunidade e estão associadas a uma elevada morbidade e mortalidade, principalmente devido à elevada patogenicidade. A hvKp usualmente provoca abscessos hepáticos criptogênicos piogênicos e metástases sépticas incomuns, como endoftalmite ou meningite, em hospedeiros imunocompetentes. Estas condições clínicas aumentam a complexidade do tratamento clínico se a resistência aos antibióticos também estiver presente. O aparecimento de isolados de hvKp resistentes aos carbapenêmicos exige a administração de um tratamento antimicrobiano eficaz, que pode nem sempre estar disponível nos estabelecimentos de saúde. A hipervirulência e os maiores níveis de resistência associados à hvKp podem conduzir potencialmente a uma maior utilização de antimicrobianos de largo espectro, como os carbapenêmicos, aumentando os riscos de infecções não tratáveis.



<p>Risco de disseminação</p>	<p>Provável</p>	<p>Moderado</p>	<p>Moderado</p>	<ul style="list-style-type: none"> – A descoberta de isolados que produzem carbapenemases não descritas anteriormente ou carbapenemases duplas/múltiplas, especialmente a sua identificação em cepas hvKp, deve ser considerada de alto risco epidemiológico devido à sua capacidade de gerar surtos e às opções de tratamento antimicrobiano muito limitadas. – Estudos de coorte retrospectivos no Canadá e nos Estados Unidos da América tem evidenciado a identificação tanto de isolados hvkp sensíveis, como daqueles em que convergem os genes codificadores de carbapenemases (2,3,4). – A primeira caracterização genómica de um isolado de hvKp resistente aos carbapenêmicos foi realizada no Chile em 2023 (7). – As cepas hvKp estão principalmente associadas a infecções que ocorrem na comunidade, em contraste com o observado nas infecções por Kp não hipervirulentas, em que as infecções ocorrem principalmente em meio hospitalar. Com a concomitância da hipervirulência e da resistência aos antibióticos, espera-se que exista um risco acrescido de propagação destas cepas tanto em nível comunitário como hospitalar. – O risco de propagação pode ser aumentado devido à grande circulação de pessoas (dentro dos países e entre países).
<p>Risco de capacidade insuficiente de prevenção e controle com os recursos disponíveis.</p>	<p>Provável</p>	<p>Moderado</p>	<p>Moderado</p>	<ul style="list-style-type: none"> – O diagnóstico laboratorial das infecções por hvKp depende da disponibilidade de testes moleculares no país. A maioria dos países afetados não tem capacidade de diagnóstico no âmbito clínico. A restrição do diagnóstico laboratorial contribui para uma vigilância menos sensível. – Os dados sobre a prevalência de infecções por hvKp são escassos porque dependem de estudos e análises retrospectivos, os quais não são realizados de forma sistemática. – Existe heterogeneidade na capacidade de vigilância laboratorial e de resposta frente a casos e surtos na Região. – Não existe uma vigilância sistemática (detecção, monitoramento e notificação) das infecções por hvKp na maioria dos países da região. Os surtos e casos são documentados através da vigilância laboratorial da resistência aos antimicrobianos ou de estudos epidemiológicos retrospectivos. – Falta de participação e mobilização das comunidades locais em actividades relacionadas com a utilização adequada de antimicrobianos. – A prevenção e o controle da hvKp portadora de carbapenemase geram desafios significativos, uma vez que não tem sido possível estabelecer a extensão de sua disseminação nos países da região e as informações sobre o tema são ainda limitadas. – A detecção do aparecimento de patógenos multirresistentes ou extremamente resistentes exige sistemas de vigilância laboratorial das resistências estabelecidos, bem como programas eficazes de prevenção e controle de infecções em estabelecimentos de saúde.

Informações de contexto

Avaliação da ameaça

Klebsiella pneumoniae

A *Klebsiella pneumoniae* (Kp) é uma bactéria Gram-negativa, anaeróbia facultativa, imóvel e geralmente encapsulada, pertencente à família Enterobacteriaceae. Encontra-se no ambiente (incluindo solo, águas superficiais e dispositivos médicos), nas mucosas de mamíferos e, nos seres humanos, coloniza a nasofaringe e o trato gastrointestinal. É uma das principais causas de infecções adquiridas em instituições de saúde em nível global e tem sido considerado um patógeno oportunista, uma vez que normalmente causa infecções em indivíduos hospitalizados ou imunocomprometidos (8,9,10). Estima-se que a Kp seja o agente etiológico em 20-30% das pneumonias nosocomiais na Região das Américas e está entre os três principais patógenos isolados em bacteremias gram-negativas intra-hospitalares. A Kp tem resistência natural à ampicilina, devido à presença de um gene cromossômico que codifica uma β -lactamase específica.

As cepas clássicas de Kp (cKp) causam infecções graves, incluindo pneumonia, infecções do trato urinário e infecções da corrente sanguínea, bacteriemia ou meningite, especialmente quando infectam indivíduos imunocomprometidos (11). A virulência da Kp depende de vários fatores que podem conduzir à infecção e à resistência aos antibióticos. Entre os fatores de virulência mais importantes e que permitem que a bactéria escape da opsonofagocitose e da eliminação sérica pelo organismo hospedeiro, incluem-se: a cápsula polissacarídica, a presença de lipopolissacarídeos que revestem a superfície externa da bactéria, as fímbrias, que permitem sua aderência às células hospedeiras, e os sideróforos responsáveis por causar infecção nos hospedeiros. A Kp possui um grande genoma acessório de plasmídeos e loci de genes cromossômicos, o que divide as cepas de Kp em grupos oportunistas, hipervirulentos e multirresistentes (11).

Nas últimas décadas, tem-se registado um aumento da resistência a uma vasta gama de antibióticos por parte de cepas derivadas de Kp "clássicas". Foram identificados dois tipos principais de resistência aos antibióticos β -lactâmicos: um mecanismo envolve a expressão de β -lactamases de espectro estendido (BLEE), que tornam as bactérias resistentes às penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. O outro mecanismo de resistência é a expressão de carbapenemases, que torna as bactérias resistentes a todos os β -lactâmicos disponíveis, incluindo os carbapenêmicos (10).

Nos últimos anos, foram identificadas com maior frequência cepas de Kp que podem causar infecções graves em indivíduos saudáveis: estas cepas são consideradas hipervirulentas (hv) em comparação com as cepas clássicas devido à sua capacidade de infectar tanto populações saudáveis como imunocomprometidas e devido à sua maior tendência para produzir infecções invasivas. Essa virulência adicional está correlacionada com a aquisição de um plasmídeo de virulência de 200-220 kb que contém genes que aumentam a produção de cápsulas e codificam sideróforos (10, 11).

A hvKp é uma variante virulenta da cKp, pode chegar a causar infecções invasivas que afetam os olhos (endoftalmite), os pulmões e o sistema nervoso central (meningite) em indivíduos imunocompetentes, resultando em elevada morbidade e mortalidade (12). Ao contrário da maioria das infecções causadas por cepas cKp, muitas infecções por hvKp têm origem na comunidade, o que sugere que as cepas hvKp circulam entre indivíduos saudáveis (1). As cepas hvKp estão frequentemente associadas a abscessos hepáticos piogênicos, embora também possam causar pneumonia, abscessos pulmonares e outros tipos de infecções. As infecções causadas por cepas de hvKp foram identificadas principalmente em Taiwan e no sudeste asiático e, mais recentemente, foi relatada a sua propagação internacional na América do Norte e na Europa (10). Tal como ocorre com a cKp, as cepas hvKp podem permanecer em indivíduos

saudáveis (colonizados) sem causar doença. Os sintomas da hvKp são inespecíficos e podem incluir febre, calafrios, dor abdominal, náuseas e vômitos, mas também dependem da localização da infecção metastática (6).

Observou-se que a maioria das cepas de hvKp mantiveram a suscetibilidade aos antimicrobianos. No entanto, face à crescente pressão de seleção de antibióticos, tem havido cada vez mais registros de isolados de hvKp portadores de BLEE, carbapenemases e mesmo de plasmídeos que conferem resistência à colistina. Foram relatados casos de infecção por um plasmídeo portador de bla_{KPC-2} pela hvKp, com desfecho fatal para os pacientes, e foram registrados surtos hospitalares associados à hvKp resistente a antimicrobianos, como um documentado na UTI de um hospital na China, onde se registrou cinco casos fatais (13). Com base nas informações disponíveis, a probabilidade de se produzir uma maior convergência de genes de resistência a múltiplos medicamentos com a hvKp é cada vez mais elevada (14).

Avaliação da exposição

Em nível mundial, os primeiros isolados de hvKp foram identificados em Taiwan e no sudeste asiático em meados da década de 1980 e na década de 1990. O HvKp é atualmente considerado a principal causa de abscessos hepáticos em Hong Kong (Região Administrativa Especial da República Popular da China), Singapura, República da Coreia e Taiwan (1,12). A incidência de infecções por HvKp tem aumentado de forma constante nas últimas três décadas, principalmente nos países do Pacífico Ocidental. As infecções por HvKp são cada vez mais identificadas fora do continente asiático, sobretudo em países da Europa e da América do Norte (15).

Um estudo efectuado em países do sul e do sudeste asiático, que analisou cerca de 365 isolados de *K. pneumoniae* associados a infecções da corrente sanguínea de sete grandes estabelecimentos de saúde mostrou que o locus de síntese de aerobactina (iuc), associado à hipervirulência, encontrava-se presente em 28% dos isolados, enquanto 7% apresentavam o gene iuc mais BLEE e/ou carbapenemase, indicando uma convergência genotípica da resistência antimicrobiana e da virulência, que é geralmente considerada um fenômeno pouco frequente, mas que foi particularmente comum nas infecções da corrente sanguínea do sul da Ásia (17%). Além disso, neste estudo foram identificados sete novos plasmídeos portadores do gene iuc e de resistência antimicrobiana, o que levanta a possibilidade de co-transferência destes fenótipos de resistência e virulência entre isolados de *K. pneumoniae*. Além disso, a análise desses isolados identificou diversos sorotipos, capsulares e lipossacarídeos (LPS), com elevada prevalência de multirresistência, loci associados à hipervirulência e cepas virulentas multirresistentes convergentes (5).

Do mesmo modo, de acordo com os resultados da análise realizada no estudo sobre a elevada prevalência de infecção por Kp hipervirulenta em 10 cidades da China, no período de fevereiro a julho de 2013, verificou-se que 37,8% de 230 isolados de Kp procedentes de infecções da corrente sanguínea, pneumonia adquirida no hospital e infecções intra-abdominais analisados eram hvKp, com a taxa mais elevada em Wuhan (73,9%) e a mais baixa em Zhejiang (8,3%). Destaca-se que 12,6% dos isolados de hvKp eram produtores de BLEE e a maioria deles transportava genes bla_{CTX-M} (16).

Em novembro de 2020, a Irlanda comunicou a detecção de isolados de hvKp de sequência tipo 23 (ST23) que foram registados em março de 2019. Essas hvKp ST23 incluíram isolados de cultura de sangue (n=2), abscesso hepático (n=2), urina (n=4), swabs de feridas (n=1), bem como isolamentos de hvKp bla_{OXA-48}-positivos procedentes de amostras retais ou fecais coletadas para vigilância do transporte de Enterobactérias produtoras de carbapenemases (EPC) (n=23). Os isolados foram notificados como portadores de genes associados à hipervirulência: iroB, iroC, iroD, iroN (salmochelina), iutA, iucB, iucC, iucD (aerobactina) e rmpA2 (hipermucoviscosidade). Foram identificados dois casos geograficamente distintos, bem como dois casos esporádicos adicionais, um dos quais foi associado a uma viagem do norte de África (17).

Desde 2021, o número de países na Europa que notificaram casos de hvKpST23 aumentou de quatro para dez, e o número de isolados submetidos a testes por esses países aumentou de 12 para 143 (1). Na última avaliação de risco publicada pelo Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças (ECDC, por sua sigla em inglês), assinala-se que os laboratórios nacionais de referência (LNR) de dez países da Região Europeia comunicaram a identificação, durante o período de 2018 a 2023, de 131 isolados de hvKpST23 associados a infecção ou presença: Dinamarca (n=4 isolados), Finlândia (n=1), França (n=13), Hungria (n=1), Irlanda (n=87), Itália (n=2), Letônia (n=9), Lituânia (n=8), os Países Baixos (n=4) e Noruega (n=2). A Irlanda é o país com o número mais elevado de isolados deste tipo, onde os dados de vigilância mostraram provas de uma propagação sustentada da linhagem hvKp ST23-K1, dominante em nível mundial, portadora de genes de carbapenemases em contextos de cuidados de saúde durante um período de cinco anos (1).

Uma análise mais detalhada dos genomas de hvKp ST23, empreendida como parte da avaliação dos riscos realizada pelo ECDC que incluiu 200 procedentes de países da região europeia (107 apresentados pelos laboratórios nacionais de referência e 93 de outras fontes de dados), detectou genes de carbapenemases em 89 (45,9%) dos 194 isolados de hvKp ST23 com informações disponíveis do ano de isolamento. Também se identificou que o primeiro isolado de hvKp ST23-K1 com um gene de carbapenemase (*bla_{KPC-2}*) foi detectado em 2009 na Polônia. Em 2022, os Países Baixos comunicaram a detecção de uma cepa isolada de hvKp ST23-K1 portadora de *bla_{NDM-1}* em um paciente com antecedente de viagem a Marrocos. Em 2023, a Lituânia comunicou três cepas isoladas de hvKp ST23-K1 portadoras de *bla_{KPC-2}*. A França e a Irlanda comunicaram, cada uma, um isolado de hvKp ST23-K1 portador de *bla_{OXA-181}* em 2019 e 2023, respetivamente (1).

Região das Américas

Na Região das Américas, estudos de coorte retrospectivos baseados em vigilância de Calgary e Quebec, **Canadá**, constataram que 10/134 (7,5%) e 1/110 (0,9%), respetivamente, de isolados sanguíneos de *K. pneumoniae* continham fatores de virulência sugestivos de hvKp, nos quais foi identificada a presença de um hipermucoviscoso (3,4).

Nos **Estados Unidos**, um estudo realizado sobre a vigilância genômica da hvKp analisou cepas isoladas da corrente sanguínea procedentes de 33 instituições entre 2007 e 2021 (n=104), identificando que quatro (3,8%) isolados correspondiam a hvKp. Dois desses isolados pertenciam à linhagem ST23 e um à linhagem ST66 reemergente. Dentre os achados preocupantes, descobriu-se que dois desses isolados continham plasmídeos com loci de conjugação *tra*, sugerindo o potencial de transmissão. Além disso, eles analisaram 963 genomas de isolados de Kp recuperados da corrente sanguínea de pacientes de diferentes locais nos Estados Unidos. Como resultado dessa análise, um total de 32 (3,3%) desses isolados continham genes de biossíntese de aerobactina e 26 (2,7%) continham pelo menos duas características genéticas de cepas hvKp, sugerindo níveis elevados de virulência. Além disso, seis (0,6%) isolados foram identificados como ST associados à hvKp: ST23 (n=4), ST380 (n=1) e ST65 (n=1) (2).

Da mesma forma, um estudo realizado em dois hospitais de Houston, Texas, analisando isolado de Kp procedente da corrente sanguínea, identificou que quatro (6,3%) dos 64 isolados analisados carregavam pelo menos um dos genes de virulência *rpmA* e *magA* (18). A triagem de pacientes em um hospital de Nova York durante três anos, na qual 463 isolados de Kp foram testados, detectou várias cepas de hvKp não correlacionadas, o que pode indicar que elas correspondem a infecções adquiridas na comunidade, e os autores do estudo concluíram que vários dos clones de hvKp estão estabelecidos em Nova York (19).

Em 2023, publicou-se um estudo no **Chile** mostrando a análise das características genômicas de um isolado de hvKp resistente a carbapenêmicos, obtido em 2022 de um paciente com COVID-19, sendo essa a primeira caracterização genômica de um isolado de hvKp K1-ST23 e resistente a carbapenêmicos no Chile, que abriga um plasmídeo portador de *bla_{KPC}* (7).

Avaliação do contexto

Na Região das Américas, a resistência aos carbapenêmicos em bacilos gram-negativos tem sido monitorada desde 1996 por meio do ReLAVRA+ (20). De 2006 a 2010, a resistência a carbapenêmicos em Kp era um achado esporádico em alguns países e, desde então, a porcentagem de *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos tem aumentado de maneira contínua. Essa situação piorou durante a pandemia da COVID-19, quando as autoridades nacionais de vários países da Região, com base nos resultados dos laboratórios nacionais de referência membros da ReLAVRA+, emitiram relatórios sobre o surgimento de Enterobactérias produtoras de carbapenemases (EPC) não descritas anteriormente ou sobre o aumento do número de isolados que expressavam duas ou mais dessas enzimas (21).

A situação é atualmente preocupante do ponto de vista clínico-epidemiológico, devido à dispersão de clones hipervirulentos e multirresistentes que estão associados a altas taxas de mortalidade em todo o mundo.

As informações e o conhecimento sobre os mecanismos de virulência ainda são parciais, e são necessárias mais pesquisas para desenvolver ferramentas de diagnóstico disponíveis em países com capacidade laboratorial limitada que permitam identificar rapidamente as cepas de hvKp produtoras de infecções e encontrar novas alternativas terapêuticas destinadas não apenas ao tratamento de infecções multirresistentes, mas também de infecções causadas por variantes hipervirulentas.

A prevenção e o controle de hvKp portadora de carbapenemase representam desafios significativos porque a extensão de sua disseminação nos países da região não foi estabelecida e as informações são ainda limitadas.

Os sistemas e os estabelecimentos de saúde de alguns países da região podem enfrentar um grande desafio na implementação de medidas de controle de infecções, bem como na identificação e na resposta adequada aos casos de infecção por hvKp portadora de carbapenemase, pois enfrentam emergências concomitantes relacionadas a outros eventos de interesse para a saúde pública, como dengue e vírus respiratórios.

Capacidades	Vulnerabilidades
<p>Coordenação</p> <ul style="list-style-type: none">A OPAS/OMS estabeleceu com os Estados-Membros da América Latina e do Caribe a Rede Latino-Americana e do Caribe de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (ReLAVRA+), por meio da qual se coordena a vigilância da resistência antimicrobiana.São realizadas reuniões quinzenais entre os membros da ReLAVRA+, a maioria das quais de modo virtual, onde são coordenadas e discutidas as questões prioritárias.	<p>Coordenação</p> <ul style="list-style-type: none">Coordenação limitada entre laboratórios nacionais de referência, departamentos de vigilância epidemiológica e programas de prevenção e controle de infecções em alguns países da Região.Variabilidade, nos países da Região, da implementação e do monitoramento de diferentes estratégias para o controle de patógenos multirresistentes e hipervirulentos nos estabelecimentos de saúde.

Vigilância

- A ReLAVRA+ monitora a resistência aos carbapenêmicos em bacilos gram-negativos desde 1996.
- Geração de alertas e atualizações epidemiológicas regionais, juntamente com recomendações para os Estados Membros com relação à resistência antimicrobiana.
- A ReLAVRA+ realiza reuniões com todos os seus membros regularmente para o intercâmbio de informações sobre a vigilância da resistência nos países.
- Fornecimento de reagentes de laboratório para a detecção de mecanismos emergentes de resistência antimicrobiana, suporte técnico em vigilância e resposta às autoridades nacionais.

Laboratório

- A OPAS/OMS é apoiada pela ReLAVRA+, que é responsável por manter e gerir a comunicação direta com os laboratórios e aconselhar os países sobre questões como a utilidade e as limitações dos métodos fenotípicos para a detecção da resistência.
- Na sua estrutura em nível dos países, a ReLAVRA+ conta com 33 laboratórios nacionais de referência que, por sua vez, se baseiam no trabalho de mais de 1.000 laboratórios sentinela.
- Fortalecimento da capacidade de vigilância genômica nos laboratórios nacionais de referência.
- Plataformas de RT-PCR e de sequenciamento genômico instaladas em muitos países da Região.

Manejo de casos

- Alguns países têm redes nacionais de especialistas clínicos sob a direção dos Ministérios da Saúde de cada país, que são responsáveis pela formação clínica para análise e manejo de casos.
- Através da ReLAVRA+, os países são aconselhados sobre temas emergentes, como a avaliação de novos medicamentos para o tratamento de infecções graves.

Vigilância

- Os laboratórios de referência estão sobrecarregados devido a numerosos surtos paralelos de grande escala e de alto risco e a outras emergências de saúde pública registradas na região.
- Escassos sistemas de detecção e resposta para patógenos multirresistentes e hipervirulentos, em estabelecimentos de saúde.

Laboratório

- A capacidade de detecção de cepas de hvKp, bem como de identificação da resistência aos medicamentos, é limitada nos laboratórios clínicos, o que pode ser agravado pela resposta simultânea a surtos relacionados com outros eventos de interesse para a saúde pública.
- Fornecimento insuficiente de reagentes e insumos de laboratório, particularmente reagentes para técnicas moleculares.
- Número limitado de laboratórios nacionais de referência capazes de realizar o sequenciamento genômico e a aplicação de métodos de detecção de hvKp.

Manejo de casos

- Falta de diretrizes ou recomendações de prática clínica para o tratamento de casos suspeitos ou confirmados de hvKp.
- Insumos de tratamento inadequados (antimicrobianos apropriados para o tratamento de infecções multirresistentes, falta de testes de diagnóstico ou monitoramento no local de atendimento etc.).
- Inexistência de experiência clínica prévia em suspeita, detecção e manejo clínico de casos de hvKp.



Comunicação de riscos e participação da comunidade

- Conseguiu-se o fortalecimento da coordenação dos parceiros.

Logística

- O Fundo Estratégico da OPAS pode facilitar o acesso a testes de diagnóstico e antimicrobianos adequados para o diagnóstico e tratamento de infecções multirresistentes graves.

Comunicação de riscos e participação da comunidade

- Recursos limitados.
- Falta de comunicação de risco específica e efetiva sobre a utilização correta e a dispensação adequada de antibióticos.
- Compreensão limitada da percepção de risco concernente à utilização de antibióticos.

Logística

- Recursos financeiros insuficientes para responder de forma oportuna e eficaz em nível nacional.
- Em alguns países, não há pessoal e recursos suficientes com experiência em controle de infecções e manejo de casos de infecções fármaco resistentes.



Documentos de referência

1. Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update 14 February 2024. Estocolmo: ECDC; 2024. Disponível em inglês em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20240129-48%20FINAL.pdf>
2. Kochan T, Nozick S, Medernach R, Cheung B, Gatesy S, Lebrun-Corbin M, et al. Genomic surveillance of hypervirulent or multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* among United States bloodstream isolates. BMC Infect Dis. 2022 Jul 7;22(1):603. doi: 10.1186/s12879-022-07558-1. PMID: 35799130; PMCID: PMC9263067. Disponível em inglês em: <http://doi.org/10.1186/s12879-022-07558-1>
3. Peirano G, Pitout J, Laupland K, Meatherall B, Gregson D. Population-based surveillance of hypermucoviscosity *Klebsiella pneumoniae* causing community-acquired bacteremia in Calgary, Alberta. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2013;24(3):e61-e64. Disponível em inglês em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3852459/pdf/jidmm24e061.pdf>
4. Doshi S, Forbes JD, Mubareka S, Andany N. *Klebsiella pneumoniae* causing endophthalmitis, and lung and liver abscesses. CMAJ. 2022 May 9;194(18):E645-E648. doi: 10.1503/cmaj.211413. PMID: 35534028; PMCID: PMC9259407. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.1503%2Fcmaj.211413>
5. Wyres K, Nguyen T, Lam M, Judd L, van Vinh Chau N, Dance D, et al. Genomic surveillance of hypervirulence and multidrug resistance in invasive *Klebsiella pneumoniae* from South and Southeast Asia. Genome Medicine volume 12, Article number: 11 (2020). Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0706-y>
6. Choby J, Howard-Anderson J, Weiss D. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* - clinical and molecular perspectives. J Interno Med. 2020 marzo; 287(3): 283–300. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.1111/joim.13007>
7. Morales-León F, Matus-Köhler M, Araya-Vega P, Aguilera F, Torres I, Vera R, et al. Molecular Characterization of the Convergent Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Strain K1-ST23, Collected in Chile during the COVID-19 Pandemic. Microbiol Spectr. 2023 Jun 15;11(3):e0054023. doi: 10.1128/spectrum.00540-23. Epub 2023 May 16. PMID: 37191539; PMCID: PMC10269581. Disponível em inglês em: <http://doi.org/10.1128/spectrum.00540-23>
8. Echeverri L, Cataño J. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia latente. vol.23 no.3 Medellín July/Sept. 2010. Disponível em espanhol em: http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000300006
9. Ashurst J, Dawson A. *Klebsiella Pneumonia*. [Atualizado em 2023 Jul 20]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponível em inglês em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/#_ncbi_dlg_citbx_NBK519004
10. Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offensive with a strong defense. Microbiol Mol Biol Rev. 2016 Jun 15;80(3):629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15. PMID: 27307579; PMCID: PMC4981674. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.1128/mmbr.00078-15>
11. Martin RM, Bachman MA. . Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2018 Jan 22; 8: 4. doi: 10.3389 / fcimb.2018.00004. PMID: 29404282; PMCID: PMC5786545. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>
12. Du Q, Pan F, Wang C, Yu F, Shi Y, Liu W, Li Z, He P, Han D, Zhang H. Nosocomial dissemination of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* with high-risk clones among children in Shanghai. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Aug



29;12:984180. doi: 10.3389/fcimb.2022.984180. PMID: 36105148; PMCID: PMC9464974. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.984180>

13. Danxia G, Ning D, Zhiwei Z, Di L, Man H, Lihua W, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 18:1, 37-46,2018. . Disponível em inglês em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30489-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30489-9)
14. Marr C, Russo T. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: an emerging public health threat. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 17:2, 71-73, 2019. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1555470>
15. Russo T, Marr C. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 32:10.1128/cmr.00001-19.2019. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-19>
16. Zhang Y, Zhao C, Wang Q, Wang X, Chen H, Li H, et al. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 60:6115–6120. doi:10.1128/AAC.01127-16.2016. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.1128/AAC.01127-16>
17. Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries. 17 de março de 2021. ECDC: Estocolmo; 2021. Disponível em inglês em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Emergence-of-hypervirulent-Klebsiella-pneumoniae-ST23-carrying-carbapenemase-genes.pdf>
18. Chou A, Nuila RE, Franco LM, Stager CE, Atmar RL, Zechiedrich L. Prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-associated *rmpA* and *magA* genes in two tertiary hospitals in Houston, TX, USA. *J Med Microbiol*. 2016 Sep;65(9):1047-1048. doi: 10.1099/jmm.0.000309. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27392968; PMCID: PMC5068137. Disponível em inglês em: <http://doi.org/10.1099/jmm.0.000309/>
19. Parrott A, Shi J, Aaron J, Green D, Whittier S, Wu F. Molecular characterization of the convergent carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain K1-ST23 collected in Chile during the COVID-19 pandemic. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 27, Issue 4, 2021, Pages 583-589, ISSN 1198- 743X. 2021. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.012>
20. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. Resistência antimicrobiana. Washington, D.C.: OPAS/OMS; 2024. [citado em 5 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>
21. Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe, 22 de octubre del 2021, Washington, D.C.: OPAS/OMS: 2021. Disponível em espanhol em: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>