



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO
PROFISSIONAL**

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
ADMINISTRATIVO – FUNDAP



Fernanda Maciel de Melo

**“O TESTE DE HODGE MODIFICADO – AVALIAÇÃO
DE ENTEROBACTÉRIAS SENSÍVEIS A
CARBAPENÊMICOS”**

RIBEIRÃO PRETO
2014



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO
PROFISSIONAL**

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
ADMINISTRATIVO – FUNDAP



Fernanda Maciel de Melo

**“O TESTE DE HODGE MODIFICADO – AVALIAÇÃO
DE ENTEROBACTÉRIAS SENSÍVEIS A
CARBAPENÊMICOS”**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Laboratório de Microbiologia.

Área: Microbiologia médica e Controle de Infecção Hospitalar.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Martinez.

Supervisor Titular: Rosa Helena A. R. Gironi.

RIBEIRÃO PRETO
2014

SUMARIO

Assunto	Página
SUMARIO	i
LISTA DE TABELAS	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
RESUMO	1
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 Ensaio para determinação do Teste de Hodge Modificado (THM)	12
3.1.1 Amostras de Enterobactérias	12
3.1.2 Meio do Teste de Hodge Modificado e Controle de Qualidade	12
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSSÃO	17
6. CONCLUSÃO	19
7. REFERÊNCIAS	20

LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
1. Interpretação dos testes de sensibilidades para ertapenem e meropenem	9
2. Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos antibióticos ertapenem e meropenem	15
3. Sensibilidade dos antibióticos testados em 30 enterobactérias isoladas de pacientes do hospital das clínicas da FMRP – USP.	16

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Controle de Qualidade do Teste de Hodge Modificado	14

RESUMO

O Teste de Modge Modificado – Avaliação de Enterobactérias sensíveis a carbapenêmicos.

MELO, F. M.

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, – Laboratório de Microbiologia e Sorologia.

O presente trabalho descreve os resultados obtidos da comparação do desempenho do teste de hodge modificado (THM) com os resultados do equipamento Vitek 2 (bioMérieux Marcy-L'Ile, França) para detectar enterobactérias sensíveis aos carbapenêmicos produtoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemases* (KPC). De junho de 2013 a janeiro de 2014, um total de 30 cepas de Enterobacteriaceae isolados que eram sensíveis aos carbapenêmicos, de qualquer amostra clínica, foram selecionadas entre as culturas de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto FMRP-USP. Foram analisados 30 cepas de Enterobacteriaceas que eram sensíveis aos carbapenêmicos, dos quais 100% foram negativas para a análise fenotípica do THM. Todas as amostras identificadas como sensíveis aos carbapenêmicos pelo VITEK ® 2 da Bio-Mérieux (bioMérieux Marcy-L'Ile, França) concordaram com o THM, excluindo possível a presença do gene *blaKPC*. Entretanto essas técnicas fenotípicas não são extremamente sensíveis sendo necessária a confirmação por técnicas de biologia molecular. A importância clínica da detecção de bactérias produtoras de carbapenemases é a sua contribuição para o controle de infecção

hospitalar, diminuindo a disseminação de microrganismos multi-drogas-resistentes (MDR) através de vigilância e medidas de isolamento, fornecendo resultados que auxiliam na seleção do antimicrobiano mais adequado, prolongando a sobrevivência do paciente.

ABSTRACT

The Test modge Modified - Evaluation of Enterobacteriaceae susceptible to carbapenems.

Melo, F. M.

Hospital das Clinicas, Ribeirão Preto School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo - Laboratory of Microbiology and Serology.

This paper describes the results of comparing the performance of the modified Hodge test (MHT) with the results of the Vitek 2 equipment (bioMérieux Marcy - L'Ille, France) to detect Enterobacteriaceae susceptible to carbapenems producing *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) . From June 2013 to January 2014 , a total of 30 strains of Enterobacteriaceae isolates were sensitive to carbapenems in any clinical specimen were selected from cultures of patients at the Hospital das Clinicas, Faculty of Medicine, University of Ribeirão Preto FMRP - USP 30 strains of Enterobacteriaceae that were sensitive to carbapenems , of which 100 % were negative for phenotypic analysis of THM were analyzed . All samples identified as sensitive to carbapenems the VITEK ® 2 Bio- Merieux (bioMérieux , Marcy L'Ille , France) agreed with the THM , the presence of the gene blaKPC excluding possible. However, these phenotypic techniques are not extremely sensitive to confirmation by molecular biology techniques is required. The clinical significance of detection of carbapenemase -producing bacteria is their contribution to hospital infection control , reducing the spread of microorganisms multi - drug - resistant (MDR) through

surveillance and isolation measures , providing results that assist in the selection of antimicrobial more appropriate , prolonging patient survival .

1. INTRODUÇÃO

A resistência dos antibióticos da classe dos carbapenêmicos em enterobactérias é um grave problema de saúde pública de âmbito mundial, caracterizado pela elevada mortalidade e pelo reduzido número de opções terapêuticas. Em razão da multirresistência dos microrganismos, algumas publicações relatam taxas de mortalidade em 30 dias de 40% a 50%. Dentre os mecanismos de resistência aos carbapenêmicos (doripenem, ertapenem, imipenem e meropenem) a produção de carbapenemases, seja por sua eficiência hidrolítica, pela sua codificação por genes localizados em elementos genéticos móveis como plasmídios e transposons, ou pela sua rápida disseminação em âmbito mundial, tem o impacto mais significativo na saúde humana (ANVISA, 2013).

Vários fatores estão envolvidos na disseminação dessas bactérias multi-droga-resistentes (MDR), incluindo o uso abusivo de antibióticos, procedimentos invasivos (cirurgias, implantação de próteses médicas e outros) e a capacidade das bactérias de transmitir seu material genético com a informação de resistência a antibióticos (DIENSTMANN *et al.*, 2010).

A resistência aos antibióticos altera a permeabilidade da membrana celular, que impede a entrada do antibiótico na célula, bombeamento do antibiótico para fora da mesma, pelo mecanismo de efluxo; mutação genética que altera de alguma forma o alvo do antibiótico e, assim não afeta o funcionamento da bactéria, bem como desenvolvimento da capacidade de degradar ou de inativar o antibiótico (CARDOSO E OLIVEIRA, 2010).

O primeiro relato de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) ocorreu na Carolina do Norte, nos Estados Unidos, em 1996 (PIGNATARI *et al.*, 2013). Hoje é endêmica no Brasil tendo sido descrita pela primeira vez na região Noroeste, em 2006, mas somente em 2011 elas passaram a causar surtos mais graves no país e desde então tornou um importante mecanismo de resistência a carbapenens com sérias implicações clínicas e epidemiológicas, com crescente número de casos nos últimos anos em todo o mundo (ROSSI *et al.*, 2013).

O gene que codifica a enzima KPC, *bla* KPC tem alto potencial de disseminação, pois se localiza em um plasmídeo móvel, podendo ser transferido facilmente para diversos gêneros e espécies bacterianas. Embora as KPC sejam predominantemente encontradas em *K. pneumoniae*, há relatos da produção dessas enzimas em *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp e inclusive bacilos Gram-negativos não fermentadores. A disseminação de enterobactérias produtoras de KPC é um grave problema clínico e epidemiológico em diversas instituições de saúde brasileiras, pois os pacientes mais afetados pela *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC são aqueles com comorbidades incluindo pacientes transplantados, neutropênicos, em ventilação mecânica e aqueles internados em UTI, com longos períodos de internação que apresentam risco aumentado de infecção ou colonização para MDR, evoluindo para altas taxas de mortalidade e disseminação nosocomiais (PILONETTO *et al.*, 2012). Quando há a detecção dessas cepas faz-se necessário a adoção de algumas medidas, como por exemplo, comunicar ao grupo de controle de infecção hospitalar e isolar o paciente, para evitar a disseminação hospitalar das cepas produtoras de KPC (CARDOSO E OLIVEIRA, 2012).

As carbapenemases do tipo KPC em isolados bacterianos são capazes de hidrolisar não só aos antimicrobianos carbapenêmicos, mas também serem

usualmente capazes de inativar os demais beta-lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. A resistência surge, geralmente da combinação de impermeabilidade da membrana com betalactamases cromossômicas (AmpC) ou de amplo espectro (ESBL) (STEYER *et al.*, 2010; GALES *et al.*, 2011).

As opções terapêuticas para o tratamento destas infecções são basicamente tigeciclina e polimixinas. No entanto, a utilização clínica destes agentes antimicrobianos tem sido limitada, devido às suas propriedades farmacocinéticas, toxicidade e aumento da resistência (GALES *et al.*, 2011).

As carbapenemases pertencem às classes moleculares de Ambler, denominadas A, B e D. As do grupo A incluem membros designados SME, IMI, NMC, GES e a família das KPCs. Destes, as KPCs são as mais prevalentes encontradas em plasmídeos de *Klebsiella pneumoniae*. A enzima KPC já foi documentada em diferentes bactérias por meio de estudos moleculares e diferenciada em KPC-1 a 4, com a seguinte descrição: KPC-1 em isolados de *Klebsiella pneumoniae*; KPC-2 em *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Salmonella enterica* e em *Enterobacter sp.*; KPC-3 em *K. pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*. Para KPC-4, não foram encontrados microrganismos relacionados (GALES *et al.*, 2011).

O reconhecimento laboratorial de bacilos Gram-negativos (BGN) produtores de KPC é importante, uma vez que esses microrganismos podem determinar infecções graves, e os carbapenêmicos são terapia de escolha para muitas infecções nosocomiais, além da identificação dos indivíduos portadores da bactéria também é importante por permitir o controle da disseminação desses agentes. Uma ferramenta fenotípica ideal para a identificação de bactérias produtoras de carbapenemases ainda não foi descrita; as que estão disponíveis não diferenciam os mecanismos de resistência (MARTINO *et al.*, 2012).

A recomendação atual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) consiste na realização pelo teste de screening por disco-difusão com carbapenêmicos e pela determinação das concentrações inibitórias mínimas (CIM), seguidas da confirmação pela pesquisa do gene *blaKPC* por biologia molecular (MARTINO *et al.*,2012). Entretanto a detecção laboratorial de rotina de KPC é um desafio, especialmente para os laboratórios sem recursos de diagnóstico molecular, como é comum nos hospitais brasileiros. Mesmo realizando a mensuração do CIM para carbapenêmicos existe a possibilidade de resultados falso- negativos, com falha na detecção de bacilos gram – negativos produtores de carbapenemases, sugerindo a necessidade de testes adicionais (ROSSI *et al.*, 2013).

As metodologias utilizadas para rastreamento de KPC são diversificadas: como focalização isoelétrica, disco-difusão, E-test e Teste de Hodge Modificado. Pode-se ainda pesquisar o gene *blaKPC* por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou ribotipagem. Os sistemas de automação microbiológica utilizados para teste de suscetibilidade podem não identificar com precisão os isolados KPC positivos. Sendo assim, a triagem fenotípica é recomendada por meio de antibiograma com discos - difusão de cefalosporinas subclasse III (cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona) e imipenem, meropenem e ertapenem , além do THM (CARDOSO E OLIVEIRA, 2012).

Devido à crescente disseminação de enterobactérias produtoras de carbapenemases, no ano de 2009, o *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* passou a recomendar o uso do THM, para cepas que apresentam sensibilidade diminuída a carbapenemases pela metodologia de disco-difusão (ertapenem 19-21 mm; meropenem 16-21 mm (imipenem é fraco preditor de carbapenemase) (SOARES, 2012). O ertapenem apresenta melhores sensibilidade (90%-100%) e especificidade (81%-93%) para a enzima KPC, seguido de

meropenem, com 48%-94% e 96%-100%, respectivamente. O disco de imipenem, um dos mais empregados rotineiramente nos laboratórios de microbiologia, apresenta menores sensibilidade (42%-94%) e especificidade (28%-93%), sendo o menos recomendado (STEYER *et al.*, 2010).

Os critérios a serem utilizados como base para interpretação dos testes de sensibilidade para Enterobacteriaceae deverão ser aqueles contidos no documento M100-S20 do *CLSI*, publicado em janeiro de 2010, sobre as diretrizes para avaliação da sensibilidade antimicrobiana e detecção de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, como segue a tabela 1 (ANVISA, 2010).

Tabela 01 – Interpretação dos testes de sensibilidade para ertapenem, imipenem e meropenem.

Antimicrobiano	Sensível (µg/mL)	Intermediário (µg/mL)	Resistente (µg/mL)	Potência do Disco (µg)	Sensível (mm)	Intermediário (mm)	Resistente (mm)
Ertapenem	□ ≤ 0,5	1	≥ 2	10	≥ 25	22 - 24	≤ 21
Imipenem	≤ 1	2	≥ 4	10	≥ 23	20 - 22	≤ 19
Meropenem	≤ 1	2	≥ 4	10	≥ 23	20 - 22	≤ 19

Tabela 1 : “Para a interpretação dos testes de sensibilidade foram utilizados os critérios preconizados na nota técnica da ANVISA N°. 01/2010”.

O MHT detecta a produção de enzimas carbapenemases em isolados da família Enterobacteriaceae. Esse teste de fácil execução e tem demonstrado sensibilidade e especificidade superior a 90% na detecção da produção de KPC em Enterobacteriaceae. Entretanto, a interpretação deste teste pode ser dificultada por não individualizar a enzima em questão, indicando somente a existência de uma carbapenemase, ou seja, revela a presença de mecanismo associado à inativação

de carbapenems. Outras carbapenemases, como metalo-beta-lactamases e PME-1 em *Serratia marcescens*, também podem produzir MHT positivos, mas são encontrados em baixa frequência (STEYER *et al.*, 2010).

Várias pesquisas estão em busca de um método fenotípico ideal para rastrear a produção de KPC, ainda não há resultados que corroborem a utilização dessas ferramentas isoladamente. Muitos grupos trabalham atualmente na busca das melhores metodologias, sem conclusões definitivas. Reforçando as orientações da ANVISA, os dados obtidos apontam para a necessidade da confirmação da presença do gene blaKPC por técnicas de biologia molecular para definição da produção de KPC (MARTINO *et al.*, 2012).

2. OBJETIVO

Este trabalho visa avaliar cepas isoladas de Enterobactérias de pacientes no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, com sensibilidade aos carbapenêmicos (ertapenem e meropenem) determinada pelo equipamento VITEK® 2 da BioMérieux (bioMérieux Marcy-L'Île, França), analisando se sistema automatizado pode produzir falsos-negativos na detecção de enzimas KPC. A avaliação foi feita pelo Teste de Hodge Modificado que é uma ferramenta útil para o teste rápido para o rastreamento de KPC entre Enterobactérias. As amostras foram isoladas de diferente tipos de amostras, de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto FMRP-USP.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Ensaio para determinação do Teste de Hodge Modificado (THM)

3.1.1 Amostras de Enterobactérias.

No período de junho de 2013 a janeiro de 2014, foram avaliados 30 isolados de Enterobactérias com sensibilidade aos carbapenêmicos (ertapenem e meropenem), isolados da urina (N= 28), secreção ferida operatória (N= 1) e ponta de cateter (N= 1) de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto FMRP-USP.

As culturas de Enterobactérias foram identificadas e tiveram a susceptibilidade determinada utilizando o sistema VITEK ® 2 da Bio-Mérieux (bioMérieux Marcy-L'Ille, França), sendo o teste de sensibilidade a antimicrobianos feito com os cartões AST-N105 e AST-N104. As interpretações foram realizadas de acordo com as normas CLSI M100-S21. Todas as amostras foram testadas pelo MHT de acordo com as recomendações do CLSI e de controle de qualidade.

3.1.2 Meio do Teste de Hodge Modificado e Controle de Qualidade

O teste é realizado em meio de cultura ágar Müller Hinton, por método semelhante ao teste de sensibilidade antimicrobiana (ATS) convencional.

Inicialmente realizou o preparo de um inóculo da cepa *E. coli* ATCC 25922 correspondente a 0,5 da escala de McFarland, por meio do método da suspensão direta da colônia. Em seguida foi realizado o TSA por disco-difusão semeando a

cepa de *E. coli* ATCC 25922 em uma placa de ágar Müller-Hinton e colocou - se no centro da placa um disco ertapenem de 10 µg. Segundo critérios preconizados na nota técnica da ANVISA N° 01/2013 o disco de imipenem não detecta a presença de carbapenemases no teste, por isso devem ser usados o disco de ertapenem ou o disco de meropenem, a fim de se evitar resultados falsos negativos.

Com auxílio de uma alça, estria - se a amostra teste do centro do disco de ertapenem até a periferia da placa de Petri, com o cuidado para não tocar o disco. Da mesma maneira a cepa de *K. pneumoniae* ATCC 700603 é semeada como controle negativo. Após incubação à temperatura de 35±2°C, em ar ambiente, por 16 a 18 horas, observou-se o crescimento da *E. coli* ATCC 25922 no halo de inibição do disco ertapenem (distorção do halo de inibição). A amostra de *E. coli* ATCC 25922 é sensível ao ertapenem, e este crescimento só foi possível porque a amostra teste produziu uma enzima que foi capaz de inativar o ertapenem. Não houve distorção do halo, quando a amostra de *K. pneumoniae* ATCC 700603 foi semeada.

O THM será positivo quando houver uma distorção no halo de inibição da cepa ATCC. Isso confirma que a cepa é produtora de uma carbapenemase. Observe a figura 1.

Figura 01 – Controle de qualidade do Teste de Hodge Modificado.

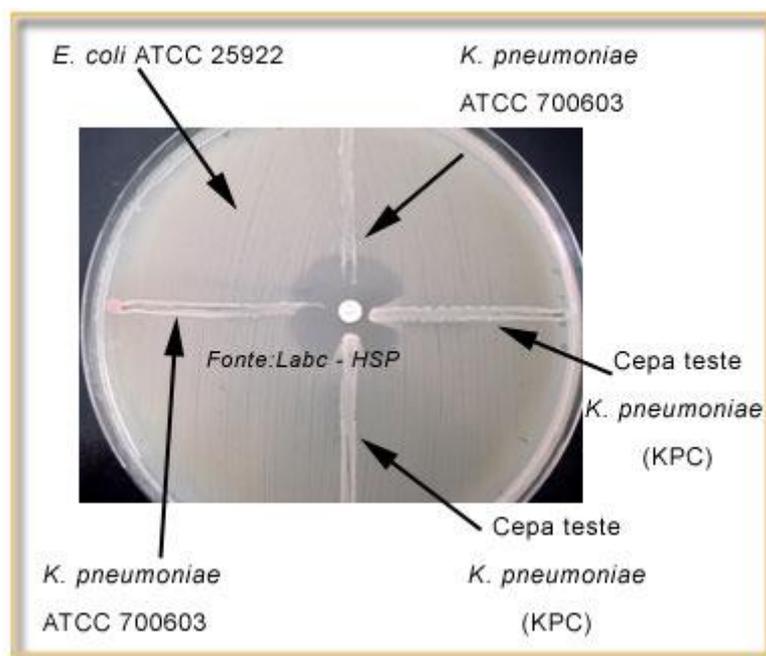


Figura 01: ANVISA. "Nota-se que não há distorção do halo, quando a amostra de *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 é semeada."

Os resultados do Teste de Hodge Modificado foram analisados de acordo com as recomendações do CLSI descrita acima: negativo quando não houve distorção da zona de inibição em torno do disco ertapenem, positivo quando qualquer distorção da *E. coli* ATCC 25922 (indicador da cepa) da zona de inibição foi observada em torno do disco ertapenem, e indeterminado, quando a inibição da *E. coli* ATCC 25922 crescimento em torno da raia (cepa testada) foi evidenciado por uma área clara.

4. RESULTADOS

Foram analisados 30 cepas de Enterobactérias, sendo 22 cepas de *Klebsiella pneumoniae*, 7 cepas de *Escherichia coli* e 1 cepa de *Morganella morganii* sensíveis aos carbapenêmicos, dos quais 100% foram negativas para a análise fenotípica do THM. Todas as amostras identificadas como sensíveis aos carbapenêmicos pelo VITEK ® 2 da Bio-Mérieux (bioMérieux Marcy-L'Île, França) tiveram THM negativo, verificando – se 100 % de concordância entre os dois testes.

Sobre a concentração inibitória mínima (CIM) do ertapenem, 28 cepas apresentaram CIM de $\leq 0,5$ (sensível) e 2 cepas com CIM de 2 (resistente) e para meropenem 29 cepas apresentaram CIM de $\leq 0,25$ (sensível) e 1 cepa com CIM de 1 (sensível). Conforme tabela 02 a seguir.

Tabela 02 – Concentração inibitória mínima (CIM) dos antibióticos ertapenem e meropenem.

Antibióticos	CIM ($\mu\text{g/ml}$) carbapenêmicos			
	Isolados	CIM	Isolados	CIM
ertapenem	28 cepas	$\leq 0,5$	2 cepas	2
meropenem	29 cepas	$\leq 0,25$	1 cepa	1

O perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos isolados revelou resistência a todas as cefalosporinas testadas que foram cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona e cefepime e ampicilina. A sensibilidade para amoxicilina/ ácido clavulâmico foram de 23 cepas resistentes e 6 intermediária. Para o aminoglicosídeo gentamicina 24

cepas apresentaram - se sensíveis e 6 resistentes e a sensibilidade para amicacina foram de 29 isolados sensíveis e 1 cepa intermediária. A quinolona ciprofloxacina obteve sensibilidade em 29 cepas. Quanto à Piperacilina/Tazobactam, 25 isolados apresentaram - se resistentes. A tabela 03 mostra o número de isolados e a sensibilidade dos antibióticos relacionados acima.

Tabela 03 – Sensibilidade dos antibióticos testados e número de isolados em 30 enterobactérias isoladas de pacientes do hospital das clínicas da FMRP – USP.

Antibiograma			
Antibiótico	Sensível	Intermediário	Resistente
Amicacina	29 cepas	1 cepa	0
Amoxicilina/ Ácido Clavulâmico	1 cepa	6 cepas	23 cepas
Ampicilina	0	0	30 cepas
Cefalosporinas	0	0	30 cepas
Ciprofloxacina	1 cepa	0	29 cepas
Gentamicina	24 cepas	0	6 cepas
Piperacilina/ Tazobactam			25 cepas

5. DISCUSSÃO

A importância da detecção de enterobactérias produtoras de carbapenemases está relacionada ao controle das infecções causadas por bactérias multi- droga - resistentes (MDR), para diminuir a disseminação através de medidas de controle de isolamento. A disseminação em ambiente hospitalar das cepas produtoras de carbapenemases representa uma situação alarmante, pois limita as opções terapêuticas e está relacionada à elevada morbidade e mortalidade. É necessário conhecer o perfil de resistência aos antimicrobianos mediante o uso de técnicas simples, como disco-difusão, que é aplicável em qualquer Laboratório de Microbiologia Clínica. Com o estudo através de testes fenotípicos é possível estabelecer o perfil epidemiológico das bactérias presentes no ambiente hospitalar, fornecendo à equipe médica resultados que possam auxiliar na escolha do antimicrobiano mais adequado, prolongando a sobrevivência do paciente. A presença das enzimas carbapenemases orienta a antibioticoterapia, uma vez que as opções terapêuticas tornam-se limitadas, e potencial de disseminação de cepas MDR no ambiente hospitalar.

Não houve nenhum caso de distorção do halo na zona de inibição em torno do disco ertapenem em todas as cepas testadas. Considerando o caráter emergente da KPC, torna-se importante seu rastreamento em isolados de enterobactérias com sensibilidade diminuída ao ertapenem. Mas apesar dos esforços na busca de um método fenotípico ideal para rastrear a produção de enzimas KPC, ainda não há resultados confiáveis na utilização dessas ferramentas isoladamente. Muitos grupos trabalham atualmente na busca das melhores metodologias, sem conclusões definitivas. Reforçando as orientações da ANVISA, os dados obtidos apontam para a

necessidade da confirmação da presença do gene blaKPC por técnicas de biologia molecular para definição da produção de KPC.

6. CONCLUSÃO

Não se conseguiu detectar pelo Teste de Hodge Modificado a produção de carbapenemases em Enterobactérias, cujo CIM indicava sensibilidade aos antibióticos carbapenêmicos. Na limitada amostra bacteriana avaliada o antibiograma automatizado mostrou-se correto, salvo eventual aplicação inadequada do THM para enterobactérias, consideradas sensíveis aos carbapenêmicos. Isto pode sugerir como recomenda a ANVISA, a necessidade de confirmação da presença do gene *blaKPC*.

7. REFERERÊNCIAS

- 1 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Medidas de Prevenção e Controle de Infecções Por Enterobactérias Multiresistentes.** Nota Técnica Nº 01. 2013.
- 2 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Medidas para Identificação, Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à saúde por Microrganismos Multirresistentes.** Nota Técnica Nº 01. 2010.
- 3 - ALMEIDA, L. P.; CARVALHO, F. P.; MARQUES, A. G.; PEREIRA, A. S.; BORTOLETO, R. P.; MARTINO, M. D. V. **Desempenho do disco de ertapenem como preditor da produção de Klebsiella pneumoniae carbapenemase por bacilos Gram-negativos isolados de culturas em um hospital municipal de São Paulo.** Einstein. 2012;10(4):439-41.
- 4 - BEIRÃO, E. M.; FURTADO, J. J. D.; GIRARDELLO, R.; FERREIRA FILHO, H.; GALES, A. C. **Clinical and microbiological characterization of KPC producing Klebsiella pneumoniae infections in Brazil.** Braz. J. Infect. Dis. 2011;15(1):69-73.
- 5 - BORBA, C. M. A.; OLIVEIRA, V. M.; AREND, L. N. V. S.; PILONETTO, M. **Validação do teste de inibição pelo ácido aminofenilborônico para triagem de**

Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPC). J. Bras. Patol. Med. Lab. 2012; 48(6): 427-433.

6 - CHANG, M. R.; BIBERG, C. A.; LOPES, F. A.; TETILA, A. F.; PIGNATARI, A. C. **C. The first report of infection with *Klebsiella pneumoniae* carrying the *bla*kpc gene in State of Mato Grosso do Sul, Brazil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2013;46(1):114-115.

7 - DIENSTMANN, R.; PICOLI, S. U.; MEYER, G.; SCHENKE. T.; STEYER, J. **Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar.** J. Bras. Patol. Med. Lab. 2010; 46 (1): 23-27.

8 - DIENSTMANN, R.; PICOLI, S. U.; MEYER, G.; SCHENKEL, T.; STEYER, J. **Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar.** J. Bras. Patol. Med. Lab 2010; 46 (1): 23-27.

9 - NICOLA, F. G.; NIEVAS, J.; SMAYEVSKY, J. **Evaluación de diversos métodos fenotípicos para la detección de carbapenemasas KPC en *Klebsiella pneumoniae*.** Revista Argentina de Microbiología; 2012 44: 290-302.

10 - OLIVEIRA, M. V.; CARDOSO, A. M. **A Importância da Detecção de Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases pelo Teste de Hodge Modificado.** NewsLab 2012; 113: 172.

11 - ROSSI, F.; CURY, A. N.; ANDREAZZI, D.; MAFFUCCI, M.; CAIAFFA-JUNIOR, H.
H. **The modified Hodge test is a useful tool for ruling out klebsiella pneumoniae carbapenemase**. Clinics 2012; 67(12):1427-1431.

12 - SOARES, V. M. **Emergência de Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário**. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2012;48(4) : 251-253.