

***Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase: UM PROBLEMA SEM SOLUÇÃO?**

Klebsiella pneumoniae carbapenemase: A PROBLEM WITHOUT SOLUTION?

ANGÉLICA CARDOSO DAMACENO FIGUEIRAL^{1*}, MARIA GRACIELA IECHER FARIA²

1. Acadêmica do curso de graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Docente Mestre do curso de Farmácia da Faculdade INGÁ.

* Av. José Alves Nendo, 1256, Ap. 0002, Bloco 93, São Silvestre, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87055-000. angelicafigueiral@gmail.com

Recebido em 24/08/2014. Aceito para publicação em 01/10/2014

RESUMO

Há mais de duas décadas atrás os carbapenêmicos eram utilizados como último recurso no tratamento de enterobactérias multirresistentes a antibióticos. No entanto, a partir da década passada, observamos a descoberta de enzimas capazes de degradar estes antibióticos, dentre elas a que se destaca é a carbapenemase. A velocidade com que as bactérias desenvolvem resistência aos antibióticos é maior do que a velocidade com que novos fármacos são elaborados. Portanto, este trabalho tem como objetivo uma sucinta revisão bibliográfica sobre KPC focando na epidemiologia, tratamento e diagnóstico. O perfil de resistência dos isolados produtores de KPC tem como destaque a falsa sensibilidade dos carbapenêmicos *in vitro*, já que todos apresentam níveis relativamente baixos de resistência se comparado a outras drogas. Observa-se também que nenhum isolado foi resistente a Polimixina B. A tigeciclina, que é um bacteriostático, possui atividade contra a maioria das enterobactérias, incluindo as produtoras KPC. A maioria das infecções ocorre em pacientes imunodeprimidos hospitalizados ou com dispositivos invasivos como cateter, sonda, punção venosa periférica ou em outra situação que possa favorecer a infecção bacteriana. O uso da PCR, em Tempo Real, estabeleceu uma nova era no processamento de amostras clínicas.

PALAVRAS-CHAVE: Antibióticos, *Klebsiella pneumoniae*, resistência.

ABSTRACT

For more than two decades ago carbapenems were used as a last resort in the treatment of multiresistant to antibiotics enterobacteria. However, from the last decade we see the discovery of enzymes capable of degrading these antibiotics, among them the one that stands out is the carbapenemase. The speed with which bacteria develop resistance to antibiotics is higher than the speed with which new drugs are developed. Therefore, this work aims at a brief literature review on KPC focusing on epidemiology, diagnosis and treatment. The resistance profile of the isolates producing KPC is highlighted by false sensitivity of carbapenems *in vitro*, since all have relatively low levels

of resistance compared to other drugs. It is also observed that no isolate was resistant to polymyxin B. Tigecycline, which is bacteriostatic, has activity against most Enterobacteriaceae including producing KPC. A most infections occur in immunocompromised patients hospitalized depressed or invasive devices such as catheters probe, peripheral or other situation that may encourage bacterial infection venipuncture. The use of PCR, Real-time, established a new era in processing clinical samples.

KEYWORDS: Antibiotics, *Klebsiella pneumoniae*, resistance.

1. INTRODUÇÃO

Há mais de duas décadas atrás os carbapenêmicos eram utilizados como último recurso no tratamento de enterobactérias multirresistentes a antibióticos¹. No entanto, a partir da década passada, observamos a descoberta de enzimas capazes de degradar estes antibióticos, dentre elas a que se destaca é a carbapenemase. Esta enzima de ocorrência mais comum na *Klebsiella pneumoniae* pode ser encontrada também em cepas de *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Citrobacterfreundii* e *Serratiaspp*^{2,3}.

A primeira KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) foi detectada em um isolado do bacilo Gram-negativo, *Klebsiella pneumoniae*, em 1996 no leste dos Estados Unidos. Esta enzima é capaz hidrolisar o anel β -lactâmico dos carbapenêmicos, com isso, ela acaba também inativando outros anéis, como os dos grupos da cefalosporina e penicilina. Outra peculiaridade desta enzima é o seu gene, ele está localizado no plasmídeo gerando ampla difusão e transferência entre as espécies bacterianas, causando resistência aos antibióticos a um maior número de microrganismos^{1,2,3}.

Esta disseminação dificulta o controle de epidemias e preocupa os profissionais da área da saúde, pois o tratamento desta infecção é extremamente difícil, elevando as

taxas de mortalidade, tornando imprescindível a vigilância microbiológica, juntamente com a ação de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)¹. Tornando-se, nos últimos anos, um problema de saúde pública e preocupação em todos os campos da saúde².

A velocidade com que as bactérias desenvolvem resistência aos antibióticos é maior do que a velocidade com que novos fármacos são elaborados. Isto nos leva a pensar que em breve não teremos mais antibióticos disponíveis para o tratamento de determinadas infecções bacterianas⁴.

De acordo com o sítio do Gabinete de Segurança Institucional da Presidência da República do Brasil, no Distrito Federal houve aumento no número de notificações de infecções de 426 casos em 2010 para 715 casos em 2011, com 56 mortes neste último ano⁵.

E por isso é importante que entre profissionais de saúde seja feito o uso correto e eficaz das medidas de controle da infecção hospitalar, como também a conscientização da importância e necessidade do uso prudente de antibióticos como medida para minimizar a emergência de bactérias antibiótico-resistentes⁶.

A confirmação do diagnóstico se dá por meio de um exame laboratorial, PCR em Tempo Real para o gene *bla*KPC mostrou ser um excelente método para detecção da sensibilidade reduzida aos carbapenêmicos em Enterobactérias⁷.

Portanto, este trabalho tem como objetivo uma sucinta revisão bibliográfica sobre KPC focando na epidemiologia, tratamento e diagnóstico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de revisão bibliográfica com produção acadêmica, que tem como tema: *Klebsiella pneumoniae Carbapenemase: um problema sem solução?* Informações obtidas através de dados científicos utilizando 29 referências, abrangendo a área de interesse do artigo em questão.

3. RESULTADOS

Epidemiologia

Em 2003, foram isoladas quatro cepas de *K. pneumoniae* no nordeste dos EUA. Estas β -lactamases foram denominadas KPC-2 e se mostraram sensíveis ao imipenem e meropenem, em contraste a KPC da Carolina do Norte, resistente aos dois antibióticos. Além disso, as quatro cepas de *K. pneumoniae* eram totalmente resistentes ao ertapenem^{8,9}. E também há descrito na literatura um isolado de *Klebsiella oxytoca* demonstrando resistência ao imipenem, meropenem, aztreonam e cefalosporinas de amplo-espectro. Esta cepa também apresentava a β -lactamase KPC-2 e, ao contrário do primeiro isolado de *K. pneumoniae* relatado, não foram detectadas

alterações nas purinas¹⁰.

Em 2004 ocorreu o primeiro relato de um surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC-3, em Nova York, também no nordeste dos Estados Unidos. E estes casos foram observados de 2000 a 2001. Infectaram 24 pacientes de unidades de terapia intensiva (UTI) de um mesmo hospital. As infecções variavam de secreções respiratórias a urina e sangue, levando as suspeitas de contaminação do cateter de Foley¹¹.

Em 2005, um estudo realizado em 2 hospitais do Brooklin, Nova York, observou surtos rápidos de cepas resistentes aos carbapenêmicos envolvendo 58 pacientes, com mortalidade de 47%. A maioria desses isolados provaram ser diferentes por técnica molecular (ribotipagem) o que indica disseminação clonal¹².

Na China em 2008, 9 isolados de *K. pneumoniae*, provenientes da UTI de um hospital, apresentaram resultados similares de sensibilidade frente aos antibióticos¹³.

No Brasil tivemos os primeiros relatos no Recife e no Rio de Janeiro em 2009, onde foram constatados 4 isolados KPC de pacientes internados na UTI de alguns hospitais¹⁴.

Em 2010, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, causou 18 mortes no Distrito Federal, com 183 contaminados, sendo também reconhecidos casos na Paraíba, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Rio Grande do Sul e Paraná⁶. Com isto ocorreu alarde em várias partes do Brasil. Segundo dados do Ministério da Saúde, no Distrito Federal foram feitas 187 notificações de infecção nesse mesmo ano, sendo registrados 18 óbitos. Em São Paulo, o Hospital das Clínicas registrou 70 casos desde 2008¹⁵.

O Hospital Universitário de Londrina, na região norte do Paraná, anunciou o fechamento de uma UTI da instituição. E o motivo é a contaminação de seis pacientes pela superbactéria (KPC). Londrina é a cidade paranaense com maior número de casos de superbactéria. Foram 340 pacientes contaminados somente no município e 357 no Paraná inteiro¹⁶.

Tratamento

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 50% das prescrições de antibióticos no mundo são inadequadas¹⁷. As cepas de *K. pneumoniae* em questão apresentavam resistência ou sensibilidade reduzida ao imipenem e meropenem¹⁸. E alguns isolados que indicam resistência são suspeitos de serem produtores de carbapenemases¹².

Em hospitais particulares 71% dos isolados apresentaram KPC. E a falsa sensibilidade *in vitro* aos carbapenêmicos poderia explicar os episódios de várias tentativas de controle de muitas infecções hospitalares^{12,19}. O quanto mais rápida é descoberta a bactéria, o tratamento com antibiótico adequado tem se mostrado de maior

importância na determinação do prognóstico de pacientes com infecções sistêmicas evoluindo para melhora²⁰.

Perfil de resistência dos isolados produtores de KPC tem como destaque a falsa sensibilidade dos carbapenêmicos *in vitro*, já que todos apresentam níveis relativamente baixos de resistência se comparado a outras drogas. Observa-se também que nenhum isolado foi resistente a Polimixina B sendo uma das opções terapêuticas²¹. A tigeciclina, que é um bacteriostático, possui atividade contra a maioria das enterobactérias, incluindo as produtoras KPC. Entretanto, seus níveis séricos baixos devem ser levados em consideração no tratamento de bacteremias. O uso de polimixinas tem causado êxito na maioria dos tratamentos, entretanto a resistência a essa classe de antibióticos também já foi relatado²².

O Hospital das Clínicas de São Paulo investigou o efeito do ozônio em dez bactérias, incluindo as produtoras de KPC, e concluiu que essa substância pode destruí-las por meio de corrosão de suas membranas. Esse gás há tempo vem sendo usado com sucesso em infecções bacterianas²³.

A prevenção é a arma principal no combate a KPC, já que o tratamento é difícil devido sua alta resistência a antimicrobianos. Desta forma, médicos e enfermeiros devem tomar certos cuidados quanto à higienização das mãos, assim como os visitantes, além de utilizar luvas e máscaras para uma prevenção mais efetiva. O isolamento de pacientes com suspeita de contaminação e preocupação com a limpeza dos locais é outra questão importante para evitar a disseminação da bactéria com expressão do fenótipo KPC nas unidades de tratamento intensivo ou nos locais de atendimento do pronto-socorro²⁴.

Por tanto é necessário à conscientização da população, que a principal arma contra a *Klebsiella pneumoniae* (KPC) é a prevenção. A fim de reduzir o índice de infecções e mortalidade⁹.

Diagnóstico

A maioria das infecções associadas à enterobactérias produtora da enzima carbapenemase ocorre em pacientes imunodeprimidos hospitalizados ou com dispositivos invasivos como cateter, sonda, punção venosa periférica ou em outra situação que possa favorecer a infecção bacteriana²⁵.

Alguns isolados KPC positivos, principalmente os de *Klebsiella pneumoniae* positivaram para o teste de Hodge Modificado, a presença de produção de KPC nestes isolados foi confirmada pela presença do gene *blaKPC* por técnicas moleculares²⁶.

O teste de Hodge é considerado positivo quando houver um alargamento da área de crescimento bacteriano na inserção com o limite externo do halo de inibição dos carbapenêmicos, sendo que o teste de Hodge modificado tem apresentado sensibilidade e especificidade para confirmação de carbapenemases²⁷.

O uso da PCR em Tempo Real estabeleceu uma nova era no processamento de amostras clínicas. A introdução de um novo método de diagnóstico em laboratório clínico requer uma validação analítica e clínica, para garantir maior confiabilidade ao protocolo de escolha, e assim, impedir a interpretação duvidosa dos resultados⁷.

Teste com disco de ácido borônico tem por objetivo demonstrar a habilidade em detectar a produção de KPC, já que o ácido borônico é um inibidor da atividade da enzima KPC. O teste consiste em inocular em Mueller-Hinton discos com diferentes beta-lactâmicos (imipenem, meropenem, ertapenem, cefepime, aztreonam, ceftazidima e outros) com ou sem 400 microgramas de ácido borônico no ágar. O teste é considerado positivo quando a zona de diâmetro ao redor do disco contendo o antibiótico combinado com o ácido borônico for maior ou igual a 5 mm em comparação ao disco contendo somente o antibiótico²⁸.

Quando a identificação completa da espécie de *Klebsiella* não for possível por testes bioquímicos tradicionais, podem ser utilizados métodos alternativos, como resistência intrínseca das espécies conhecidas e produção de β -lactamases²¹. Pois a resistência aos antibióticos β -lactâmicos pode ser resultado também de modificações do alvo do antibiótico, impermeabilidade da membrana citoplasmática, existência de proteínas de fluxo ou por inativação enzimática do antibiótico²⁹.

4. CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos nesta pesquisa bibliográfica, podemos observar que a *Klebsiella pneumoniae* se tornou um surto mundial, primeiramente atingindo os Estados Unidos em 2004, seguido da China em 2008, e por fim o Brasil em 2009, que só vem a aumentar com o decorrer do tempo.

Podendo constatar que o quanto mais rápido a descoberta da infecção pela bactéria produtora de carbapenemase, mais eficaz será o tratamento com antibiótico adequado. Tendo como principais antibióticos para o tratamento, a polimixina B e tigeciclina apesar de já haver casos de resistência aos mesmos. Sendo que a prevenção é a principal arma ao combate desta bactéria.

Para melhor diagnóstico são realizados testes de PCR, Hodge e de disco de ácido borônico que garante uma maior confiabilidade do resultado.

REFERÊNCIAS

- [1] Toye B, Krajden S, Fuksa M, Donald EL, Pillai DR. Carbapenem resistance in Canada. Canadian Medical Association Journal, 2009; 180:1225-6.
- [2] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. Emerging Infectious Diseases, 2011; 17(10):1791-8.

- [3] Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, Biddle J, Jensen B, McDougal LK, *et al.* Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007; 45:2723-5.
- [4] Santos NQ. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto Contexto Enferm*, 2004; 13:64-70.
- [5] Gabinete de Segurança Institucional da Presidência da República. SAAI - Secretaria de Acompanhamento e Articulação Institucional. [acessado em 19 maio 2014]. Disponível em: <http://geopr1.planalto.gov.br/saei/noticias/seguranca-sanitaria/casos-de-infeccao-por-superbacteria-kpc-crescem-no-pais>
- [6] Silva FS, Manzotti KR, Petroni TF, Superbactérias: a evolução da espécie. In: Encontro científico dos estudantes da AEMS; 2011; Três Lagoas. Mato Grosso do Sul: ECEA-EMS; 2011.
- [7] Stals,A., Werbrouck,H., Baert,L., Botteldoorn,N., Herman,L., Uyttendaele,M. and Van Coillie, E. Laboratory efforts to eliminate contamination problems in the real-time RT-PCR detection of noroviruses. *J. Microbiol. Methods* 2009; 77:72-6.
- [8] Ribeiro VB. Detecção de resistência aos carbapenêmicos e avaliação da produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em isolados clínicos da família enterobacteriaceae. Tese Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2013.
- [9] Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *Bras Patol Med Lab*, 2010; 46(1):23-27.
- [10] Yigit HAM, Queenan JK, Rasheed JW, Biddle A, Domenech SS, Alberti KB, *et al.* Carbapenem resistant strain of *Klebsiella oxytoca* harboring carbapenem hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 *Antimicrob Agents Chemother*, 2003; 47:3881-9.
- [11] Woodford NPM, Tierno J, Young K, Tysall MF, Palepou I, Ward E, *et al.* Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a 30 new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48: 4793-9.
- [12] Bratu S, Landman D, Quale J. Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in enterobacter spp. From Brooklyn, New York. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005; 49 (2):776-8.
- [13] Cai JC, Zhou HW, Zhang R, Chen GX. Emergence of *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* Isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital. 2008; 52(6):2014-8.
- [14] Monteiro J, Santos AF, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009; 53(1):333-4.
- [15] Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 930, de 27 de agosto de 2010. [acessado em 20 dez 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/930_93092.htm
- [16] Akpaka PE, Swanston WH, Ihemere HN, Correa A, Torres JÁ, Tafur JD, *et al.* Emergence of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in trinidad and tobago. *Journal Clin Microbiol*, 2009; 47(8):2670-1.
- [17] Pounaras S, Protonotariou E, Vougaris E, Kristo L, Dimitroulia E, Vitti D, *et al.* Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009; 64(2):348-52.
- [18] Peirano G, Seki LM, Passos VLV, Pinto MC, Guerra LR, Asensi MD. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. 2009; 63(2):265-8.
- [19] Wallace KMP, Bethel CR, Distler AM, Kasuboski C, Taracila M, Bonomo RA. Inhibitor resistance in the KPC-2 beta-lactamase, a preeminent property of this class A beta-lactamase. 2010; 54(2):890-7.
- [20] Kotlovsky TR, Shalginov L, Austin & H Sprecher. Rapid detection of blaKPC - positive *Klebsiella pneumoniae* in a clinical setting. *Journal Clin Microbiol*, 2008; 46(9):2879-83.
- [21] Murray P, Rosenthal K, Pealler M. *Medical Microbiology*. 5ª ed. Elsevier Mosby, 2005.
- [22] Quale J. Global spread of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microbe*, 2008; 3:516-20.
- [23] Thanomsab B, Anupunpisit V, Chanphetch S, Watcharachaipong T, Poonkhum R, Srisukonth C. Effects of ozone treatment on cell growth and ultrastructural changes in bacteria. *Microbiol*, 2002; 48:193-9.
- [24] Peloso PFD, Barros MFL, Santos FA. Sepse por *Serratia marcescens* KPC. *J Bras Patol MEd Lab*, 2010; 46(5):356-67.
- [25] Marchaim D, Venezia SN, Mitchell J, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant Enterobacter species: emergence of KPC-2 carbapenemase molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008; 52(4):1413-8.
- [26] Carvalhães CG, Picão RC, Nicoletti AG, Xavier DE, Gales AC. Cloverleaf test (modified hodge teste) for detecting carbapenemase production in *Klebsiella pneumoniae*: be aware of false positive results. *J Antimicrobiology Chemotherapy*, 2010; 65:249-51.
- [27] Paterson L. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *The American Journal of Medicine*, 2006; 119(6):s20-s28.
- [28] Tsakris A, Kristo I, Poulou a, Markou F, Ikonomidis A, Pournaras S. First occurrence of KPC-2-possessing *Klebsiella pneumoniae* in a greek hospital and recommendation for detection with boronic acid disc tests. 2008; 62(6):1257-60.
- [29] Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. Review in advance first posted online on February. 2009; 20.

