

MULTIRRESISTÊNCIA DA ENTEROBACTÉRIA KLEBSIELLA PNEUMONIAE EM PACIENTES DA UTI

ANA BEATRIZ AUGUSTO, RAPHAELLA RIBEIRO DE SOUZA, THAMYRES
GADELHA BUCHINO, VANESSA RIBEIRO DA COSTA

UNIVERSIDADE CIDADE SÃO PAULO - UNICID

RESUMO.

A resistência microbiana aos antibióticos vem aumentando rapidamente em todo o mundo e, em particular, no ambiente hospitalar. Portanto, é notória a preocupação em métodos e ações de prevenções quanto a esta problemática. O termo superbactéria refere-se a bactérias que acumularam genes capazes de resistir à ação de muitos dos antimicrobianos utilizados nos tratamentos médicos, em especial a classe dos carbapenêmicos. Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi correlacionar à prevalência de enterobactérias produtoras de carbapenemase (KPC) em UTI's, com o adequado manejo dos pacientes internados. A pesquisa contou com uma revisão bibliográfica, onde se constatou a prevalência de algumas espécies de Enterobactérias em UTI's. A não utilização de medidas de contenção padrão no combate a infecção hospitalar contribui para o surgimento de superbactérias. Portanto, os profissionais da saúde podem minimizar os fatores de risco a transmissão desses microrganismos, a partir de mudanças comportamentais nas unidades de saúde.

Palavras-chave: Carbapenemase. Resistência. Enterobactérias.

ABSTRACT.

Microbial resistance to antibiotics occurs rapidly around the world, and particularly in the hospital environment. Therefore, the concern with prevention methods and actions regarding this problem is notorious. The term superbug refers to bacteria that accumulate genes capable of resisting the action of many antimicrobials used by physicians, particularly a class of carbapenems. In this context, the objective of the present study was to correlate with the prevalence of carbapenem's-producing enterobacteria (KPC) in ICUs, with the proper management of hospitalized patients. A research reported with a literature review, where we found the prevalence of some species of enterobacteria in ICUs. Failure to use standard containment measures to combat nosocomial infections contributes to the emergence of superbugs. Therefore, health professionals can reduce risk factors and transmit these microorganisms, based on behavioral changes in health facilities.

Keywords: Carbapenemase. Resistance. Enterobacteria.

Introdução

Os antimicrobianos são medicamentos que revolucionaram a história da medicina., protegendo o homem da infecção de bactérias consideradas mortais. Essa metodologia foi considerada um instrumento indispensável na guerra mundial contra as doenças infecciosas bacterianas (BENJAMIN et al; 2017). Milhões de infecções potencialmente fatais foram tratadas por intermédio do uso desta terapia. Contudo, esses fármacos encontram-se entre os mais empregados de maneira errada e abusiva, resultando no desenvolvimento de microrganismos resistentes que tornam necessárias a utilização, cada vez maior, de antimicrobianos mais fortes. A resistência microbiana aos antimicrobianos vem crescendo rapidamente em todo âmbito hospitalar (KADOSAKI et al; 2012).

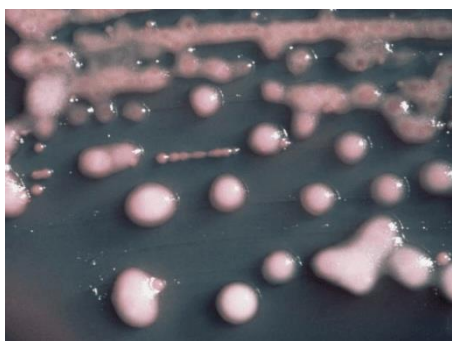
A resistência aos antimicrobianos, juntamente ao aumento da infecção hospitalar, é considerada um grande problema de saúde pública, referindo-se de particular preocupação para os hospitais em função ao aumento da morbidade e mortalidade, além de custos de saúde (RODRIGUES, 2010).

Podem ser classificados como bactericidas, causando a morte da bactéria agindo com um efeito fatal e irreversível sobre micro-organismos sensíveis, ou como bacteriostáticos, que inibem o crescimento e duplicação, não promovendo a destruição, podendo o micro-organismo crescer novamente após a suspensão do antibiótico (OLIVEIRA, 2011). As bactérias multirresistentes têm surgido de várias espécies ou grupos de micro-organismos, muitas delas da própria microbiota normal, como os presentes na pele e nos intestinos. Os pertencentes à família das *Enterobacteriaceae* têm auferido destaque, por estarem relacionadas a surtos de infecções hospitalares em todo mundo e, inclusive, no Brasil. Essas bactérias são as produtoras de enzimas *carbapenemase* (betalactamase), denominadas KPC's. (FERREIRA et al; 2011), que tem a função de inibir antibióticos carbapenêmicos como imipenem, meropenem e ertapenem (GALES et al; 2017). Surgiu-se através de mutações genéticas, em que a bactéria desenvolveu resistência aos antibióticos usando-os como mecanismo de sobrevivência e isso ocorrem por conta de uma estrutura genética transferível, chamada plasmídeo, que se transfere de uma bactéria para a outra, e após receber esse código genético, a bactéria, que antes era inofensiva, passa a resistir a medicamentos mais potentes (FERREIRA et al; 2010).

As enterobactérias são bacilos Gram negativos, podendo ou não ter motilidade, são aeróbias ou anaeróbias facultativas, que fermentam açúcares e acabam por crescer em meios sólidos. Infectam o trato gastrointestinal dos homens e animais (PATERSON, 2012). As maiorias das

enterobactérias são sensíveis a cefalosporinas, tetraciclinas, ampicilinas, dentre outras, e sua resistência é mediada pelos fatores R, que são os responsáveis para que não sejam transportados os genes da resistência (FUENTEFRÍA et al; 2010). Os principais gêneros dessa família são: *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* e *Escherichia coli*. A *Klebsiella pneumoniae* é um bacilo Gram-negativo, da família *Enterobacteriaceae*, que pode ser encontrado em locais como solo, água, plantas e esgoto. Sua colonização em humanos ocorre, provavelmente, por contato com as diversas fontes ambientais e pode ser encontrada colonizando a orofaringe e fezes de pessoas saudáveis. No organismo de pessoas imunocomprometidas, essa bactéria encontra um ambiente adequado para seu crescimento, levando aos quadros de infecção. E, nos últimos anos, a resistência apresentada por essa bactéria aos antimicrobianos tornou-se um problema de saúde pública e preocupação em todos os campos da saúde (MOREIRA; FREIRE, 2011).

Figura 1 – Colônias Mucoides da espécie *K. pneumoniae*.



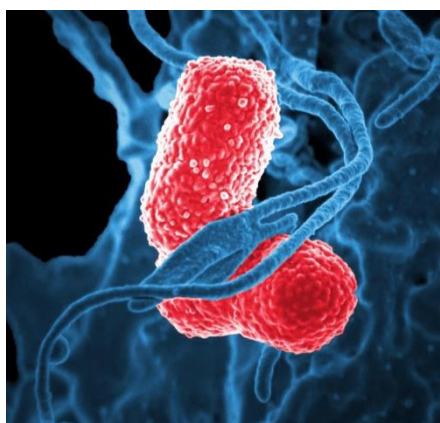
Fonte: Schroeter (1886)

No ambiente hospitalar, um dos mecanismos de resistência mais prevalente é a produção de betalactamases. Estas degradam os antimicrobianos beta-lactâmicos, que correspondem a uma classe amplamente empregada no tratamento de infecções graves, como penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas e carbapenêmicos como imipenem, meropenem e ertapenem (LINCOPAN, 2012). A resistência aos carbapenêmicos é conferida por carbapenemases, como KPC e metalobetalactamases, pela perda de proteínas da membrana externa e por outros mecanismos. Em estudos brasileiros, a prevalência de *Klebsiella spp.* varia de 13,4% a 15%. Nessas pesquisas, esse gênero aparece como um dos principais envolvidos em infecções do trato urinário e com importante destaque nas infecções em UTI's e nos isolados de ponta de cateter e aspirados traqueais (DANTAS et al; 2011).¹

¹ Disponível em: <https://microtosis.com/klebsiella-sample-page/>. Acesso em agosto. 2019.

A resistência bacteriana, da bactéria *Klebsiella pneumoniae*, os carbapenêmicos e os Antibióticos, são necessários para evidenciarmos a resistência aos antimicrobianos. Esse procedimento ocorre de duas formas: a. por meio de forma natural ou inata, quando a bactéria já possui um mecanismo de defesa para determinado antibiótico e adquirida b. quando o antibiótico seleciona as bactérias mais resistentes e possibilita seu crescimento e desenvolvimento. Importante ressaltar que a resistência aos antimicrobianos pode ocorrer de forma cruzada, a partir da existência de múltiplos genes de resistência a diferentes antimicrobianos. (PAPINE et al., 2015). Um importante grupo de microrganismos, reconhecido pelos seus diversos mecanismos de resistência, é a família *Enterobacteriaceae*, no qual, são os microrganismos mais isolados na rotina dos laboratórios de microbiologia clínica (SOULI, et al, 2015). Nessa família a produção de betalactamases é um dos principais mecanismos de resistência, agindo contra os fármacos betalactâmicos, amplamente utilizados no combate a esse grupo de microrganismos (MEYER, G. PICOLI, S.U, 2011).

Figura 2 – Micrografia Eletrônica.



Fonte: Dr. D. Dorward, NIAID, CDC, PHIL (2014)

Os antibióticos ideais devem ter uma boa absorção independente do tipo de administração, via oral, intravenosa, absorção intestinal, boa distribuição no local de infecção e ser um antibiótico pró-hospedeiro, isto é, que não contraria as defesas imunológicas, não deve induzir resistências e deve ter uma boa relação custo/eficácia. No entanto, nem todas estas características conseguem ser obtidas, pois a relação entre os antibióticos e as bactérias não é linear. (GALES et al, 2017). Com relação à utilização da resistência a *klebsiella*, acaba sendo pelo uso inadequado de antibiótico como a cefalosporina, podendo acometer pacientes que já são imunodeprimidos. (ROSANGELA et al; 2007). O paciente apresenta sinais e sintomas

² Disponível em: <https://microtosis.com/klebsiella-sample-page/>. Acesso em setembro. 2019.

como febre ou hipotermia, taquicardia, piora do quadro respiratório, e nos casos mais graves hipotensão, e até falência de múltiplos órgãos (ROSANGELA et al; 2016). Uma das consequências mais vivenciadas em âmbito laboratorial, no qual podem ser derivados da consequência da não lavagem das mãos, é a transmissão cruzada de patógenos, ou seja, as bactérias presentes na pele e mucosas de um paciente são transmitidas para outros indivíduos por meio de profissionais que não lavaram as mãos, e que, por isso, atuam como veículo de transmissão (FERREIRA et al., 2010). O presente estudo tem como objetivo cientificar sobre a enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), indicar os danos causados na saúde pública, devido sua resistência a antibióticos, relatar as diferentes formas de diagnóstico e controle da bactéria e destaca os processos de resistência e as enzimas envolvidas no mesmo.

Metodologia

Este trabalho foi realizado através de uma revisão bibliográfica literária sistemática, composta por vários estudos contidos em artigos, notas técnicas e resoluções, que abordam de forma adequada o tema proposto, que é a diminuição da resistência bacteriana. Os critérios de seleção dos artigos foram referentes aos temas KPC, multirresistência, prevenção e formas de tratamento. A metodologia proposta permitirá que todos que tenham acesso ao nosso projeto ampliem seus conhecimentos e aprendam formas de diminuir a propagação da enterobactéria em ambiente hospitalar, principalmente nas UTI's, podendo assim, até mesmo, evitar que o paciente venha a óbito.

Considerações finais

O estudo sobre os mecanismos de resistência bacteriana tem se tornado, ao longo de décadas, extremamente importante e essencial, uma vez que possibilita o esclarecimento quanto às direções estratégicas que poderão auxiliar na queda e erradicação da Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS).

Vale ressaltar o quão fundamental é a participação dos laboratórios na identificação das linhagens causadoras dos surtos, e uma vez apontado o microrganismo, a chance de se obter um tratamento adequado com uso correto dos antibióticos tende a aumentar. Hoje, o apelo por um maior interesse no isolamento destas bactérias e identificação dos mecanismos de resistência pelas indústrias é incessante, pois é a partir destas informações, que as mesmas têm condições reais de produzirem novos antibióticos, que apresentem alta potência no combate aos microrganismos multidroga resistentes.

A via mais comumente associada à disseminação das IRAS é a contaminação de patógenos entre as mãos de profissionais de saúde e pacientes. Entretanto, o ambiente hospitalar tem contribuição importante na disseminação dos microrganismos multirresistentes. Isto porque, na maioria das vezes, o ambiente ocupado por pacientes colonizados e/ou infectados por estes patógenos torna-se contaminado. Uma vez nesta situação, a dificuldade de descontaminação favorece o desenvolvimento de outros mecanismos de resistência, pela troca de material genético com informações de resistência aos antimicrobianos, o que dificulta ainda mais o tratamento.

A resistência KPC constitui uma ameaça para os pacientes no ambiente nosocomial e para as instituições de saúde, uma vez que é difícil a identificação e o tratamento destes patógenos resistentes, o que acarreta na elevação dos índices de mortalidade nas unidades de saúde. Frente a esta situação, percebe-se que a ampla versatilidade da resistência bacteriana mostra a necessidade de restringir ao máximo o uso de antibióticos, bem como a realização de ações que visam prevenir as infecções.

As IRAS devem ser controladas atendendo às exigências éticas e legais para que haja uma melhoria na qualidade do atendimento e da assistência ao paciente. São irrefutáveis as vantagens destas práticas, pois além de reduzirem a morbimortalidade dos pacientes, leva a redução nos custos associados ao tratamento dos quadros infecciosos nas instituições de saúde em todo o Brasil.

Portanto, o papel do microbiologista clínico diante do problema atual da bactéria KPC é de suma importância dentro de um laboratório. É necessária a investigação de fenótipos de resistência aos antimicrobianos mediante técnicas adequadas e simples que possam ser realizadas dentro de um laboratório. Outros aspectos importantes são a constante atualização sobre o tema e a troca de informações com o corpo clínico hospitalar e com o Serviço de Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar (SECIH). Também devem-se estabelecer programas de controle da qualidade que venham garantir um resultado confiável e rápido para auxiliar no diagnóstico do paciente.

Referências

ALBRICH, W. C. et al. Resistência a medicamentos em unidades de terapia intensiva. *Infection*, v. 27, p. S19-23, 1999.

ANVISA. Alerta N. 01/2011. Detecção de metalobetalactamases do tipo NDM em dois isolados de *Klebsiella pneumoniae* na Guatemala. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013.

BENJAMIN, S. C. et al. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. Disponível em: http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%20Artigo_Mecanismo%20resist%C3%Aancia%20bacteriana%20a%20antibi%C3%B3ticos_27-07-17.pdf Acesso em: 04 de setembro de 2019.

DEL PELOSO, et al. Sepsis por *Serratia marcescens* KPC. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* vol.46,n.5, pp.365-367, 2010.

FERREIRA, E. Diversidade genética e evolução clonal de isolados de *Acinetobacter baumannii* resistentes ao carbapenem de Portugal e a disseminação do ST118. *Int J Antimicrob Agents.* , v. 40, p. 398 - 403, 2011.

Goodman & Gilman's. Manual de Farmacologia e Terapêutica. Nova Iorque: McGraw Hill, 2008.

KADOSAKI, L.L. et al. Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar. Disponível em: https://adm.online.unip.br/img_ead_dp/60614.pdf Acesso em: 16 de outubro 2019

KATZUNG, B. Farmacologia Básica e Clínica (10ª ed.). Brasil: McGraw Hill, 2007.

MENEZES, E. A. et al. Frequência e percentual de suscetibilidade de bactérias isoladas em pacientes atendidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Geral de Fortaleza. *J Bras Patol Med Lab*, v. 43, n. 3, p. 149-55, 2007.

MEYER, G.; PICOLI, S. U. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. *J Bras Patol Med Lab*, v. 47, n. 1, p. 25-31, 2011.

MOREIRA, V. C.; FREIRE, D. *Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos. In: MOSTRA DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA DA PÓS GRADUAÇÃO LATO SENSU DA PUC GOIÁS, 6, 2011, Goiânia. Disponível em:

<<http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/VANESSA%20CARVALHO%20MOREIRA.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

OLIVEIRA,R. Nota estadual sobre Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase, 2010.

PAPINE, J. M. Módulo V: Antibióticos. Programa de Desenvolvimento Profissional Farmacêutico – Medley, 2008.

PASTA, A. A. C. et al. Prevalência e perfil de susceptibilidade antimicrobiana em cepas de Klebsiella pneumoniae produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL), isoladas de pacientes do Hospital Universitário/UEL. Rev Bras Anal Clin, v. 40, n. 2, p. 137-41, 2008.

PATERSON, DL. Depistel DD. Doripenem. Clin Infect Dis, 2012.

Pediatr Infect Dis J. v. 19, p. 200-206, 2000.

RODRIGUES, F. A; BERTOLDI, A. D., Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. Ciência & Saúde Coletiva, v. 15, n. supl. p. 1239-1247, 2010.

SÁEZ-LLORENS, X. et al. Impacto de uma política de restrição a antibióticos nas despesas hospitalares e susceptibilidades bacterianas: uma lição de uma instituição pediátrica em um país em desenvolvimento.

SHAHADA, F. et al. Análise genética da resistência a múltiplas drogas e disseminação clonal da resistência ao beta-lactâmico em Salmonella Infantis isoladas de frangos de corte. Veterinary Microbiology, Amsterdam, v. 140, p. 136-144, 2010.

SOULI, M. et al. Emergência de bacilos Gram-negativos extensivamente resistentes a medicamentos e a pandrugs na Europa. Eurosurveillance, v. 13, n. 47, 2008.

WALSH, C.; Antibióticos: Ações, Origens, Resistência, ASM Press: Washington, 2003.

ZANOL, F. M.; PICOLI, S. U.; MORSCH, F. Detecção fenotípica de metalo β lactamase em isolados clínicos de Pseudomonas aeruginosa de hospitais de Caxias do Sul. J Bras Patol Med Lab, v. 46, n. 4, p. 309-14, 2010.