

## ARTIGO DE REVISÃO

# Ocorrência de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e implicações na evolução do paciente

## Occurrence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) and implications for patient evolution

## Ocurrencia de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) y implicaciones para la evolución del paciente

Ana Jullia Felipe de Paula,<sup>1</sup> Fernanda Maciel de Jesus,<sup>1</sup> Gabriella Rodrigues Damasceno,<sup>1</sup> Katiane Brito Ramos,<sup>1</sup> Maria Luiza Lima Prado,<sup>1</sup> Taís de Oliveira Souza,<sup>1</sup> Lara de Andrade Marques,<sup>1</sup> Nagela Bernadelli Sousa Silva,<sup>1</sup> Denise von Dolinger de Brito Röder.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil.

Recebido em: 16/04/2020

Aceito em: 19/04/2020

Disponível online: 19/04/2020

Autor correspondente:

Denise von Dolinger de Brito Röder

denise.roder@ufu.br

### RESUMO

**Justificativa:** A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é uma enterobactéria com mecanismo enzimático que lhe confere resistência aos antibióticos carbapenêmicos. Esta resistência causa preocupação, pois diminui as opções de controle e tratamento das infecções hospitalares, e está associada a altas taxas de mortalidade. Em 2004 foi registrado o primeiro surto de KPC em Nova York, no Brooklyn, sendo observadas cepas resistentes em 58 pacientes, com uma mortalidade de 47%. **Objetivo:** Identificar a ocorrência de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase nos diferentes micro-organismos e mostrar as implicações clínicas na evolução do paciente. **Conteúdo:** Estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica que segue quatro etapas (Fontes, Coleta de Dados, Análise e Interpretação dos Resultados, Discussão dos Resultados). Dentre os fatores de risco para obtenção de KPC estão à longa permanência hospitalar, internação em Unidade de Terapia Intensiva, elevado uso de antimicrobianos e a realização de procedimentos invasivos. Antibiograma com discos de cefalosporina subclasse III, imipenem, meropenem, ertapenem ou o teste de Hodge modificado pode ser formas de detecção da KPC. Como mecanismos de defesa das bactérias KPC tem-se permeabilidade, alteração do sítio ativo, bomba

de efluxo e mecanismos enzimáticos. Vários surtos de KPC foram identificados em todo o mundo. **Conclusão:** Uma medida que se destaca no controle de infecções hospitalares é a implementação de um sistema de vigilância dinâmico que possa identificar a ocorrência de bactérias multirresistentes produtoras de KPC.

**Palavras-Chave:** *Klebsiella pneumoniae*; Bactérias; Infecção Hospitalar.

### ABSTRACT

**Background:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) is an enterobacterium with an enzymatic mechanism that gives it resistance to carbapenem antibiotics. This resistance causes concern, since it reduces the options for control and treatment of hospital infections, and is associated with high mortality rates. In 2004, the first outbreak of KPC was recorded in New York, Brooklyn, with resistant strains observed in 58 patients, with a mortality rate of 47%. **Objective:** To identify the occurrence of *Klebsiella pneumoniae* and carbapenemase in the different micro-organisms and to show the clinical implications in the evolution of the patient. **Contents:** Exploratory study, through a bibliographic search that follows

four stages (Sources, Data Collection, Analysis and Interpretation of Results, Discussion of Results). Among the risk factors for obtaining KPC are the long hospital stay, hospitalization in the Intensive Care Unit, high antimicrobial use and invasive procedures. Antibiogram with subclass III cephalosporin discs, imipenem, meropenem, ertapenem or the modified Hodge test may be KPC detection forms. As mechanisms of defense of the KPC bacteria have permeability, active site alteration, efflux pump and enzymatic mechanisms. Several outbreaks of KPC have been identified worldwide. **Conclusion:** One measure that stands out in the control of hospital infections is the implementation of a dynamic surveillance system that can identify the occurrence of multidrug resistant bacteria producing KPC.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*; Bacteria; Cross Infection.

## RESUMEN

**Justificación:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) es una enterobacteria con un mecanismo enzimático que le da resistencia a los antibióticos carbapenem. Esta resistencia causa preocupación, ya que reduce las opciones para el control y el tratamiento de las infecciones nosocomiales, y se asocia con altas tasas de mortalidad. En 2004, se registró el primer brote de KPC en Nueva York, Brooklyn, con cepas resistentes observadas en 58 pacientes, con una tasa de mortalidad del 47%. **Objetivo:** Identificar la aparición de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase en los diferentes microorganismos y mostrar las implicaciones clínicas en la evolución del paciente. **Contenido:** Estudio exploratorio, a través de una búsqueda bibliográfica que sigue cuatro etapas (Fuentes, Recolección de datos, Análisis e interpretación de resultados, Discusión de resultados). Entre los factores de riesgo para obtener KPC están la larga estadía en el hospital, el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, el alto uso de antimicrobianos y la realización de procedimientos invasivos. Los antibióticos con discos de cefalosporina de la subclase III, imipenem, meropenem, ertapenem o la prueba de Hodge modificada pueden ser formas de detectar KPC. Los mecanismos de defensa de las bacterias KPC incluyen permeabilidad, alteración del sitio activo, bomba de eflujo y mecanismos enzimáticos. Se han identificado varios brotes de KPC en todo el mundo. **Conclusión:** Una medida que se destaca en el control de infecciones nosocomiales es la implementación de un sistema de vigilancia dinámica que puede identificar la aparición de bacterias multiresistentes que producen KPC.

**Palabras Clave:** *Klebsiella pneumoniae*; Bacterias; Infección Hospitalaria

## INTRODUÇÃO

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria gram-negativa, pertencente à família das Enterobactérias, imóvel e geralmente encapsulada, em forma de bastonete. As infecções causadas por bactérias produtoras da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) foram detectadas a mais de uma década e desde então são um problema no mundo todo.<sup>1</sup>

As carbapenemases são enzimas, identificadas nos plasmídeos de enterobactérias, que concedem resistência aos carbapenêmicos, e sua presença leva a um estado de alerta.<sup>2</sup> Por isso, bactérias que possuem o gene *blaKPC*, o codificante de carbapenemases, conseguem altos níveis de resistência a antibióticos, estando associados a altas taxas de morbidade e mortalidade.<sup>3</sup>

Carbapenemases dominantes em enterobactérias

ocorrem mais frequentemente em bactérias Gram-negativas fermentadoras da glicose, chamadas de enterobactérias, predominantes nos gêneros *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Proteus*, *Morganella*. Assim como, a carbapenemase também pode estar em bactérias gram-negativas não fermentadoras de glicose: *Acinetobacter* e *Pseudomonas*.<sup>4</sup>

Os carbapenêmicos são agentes antimicrobianos amplamente utilizados no tratamento de infecções graves causadas por enterobactérias. A resistência das enterobactérias a este antimicrobiano tem trazido preocupações, pois compromete as opções de controle e tratamento das infecções hospitalares.<sup>5</sup>

O objetivo deste trabalho é identificar a ocorrência de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase nos diferentes micro-organismos e mostrar as implicações clínicas na evolução do paciente.

## MÉTODOS

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que, segundo Gil “é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos”.<sup>6</sup> Nesta perspectiva, a proposta de Gil foi utilizada nas seguintes etapas:

### 1ª Etapa – Fontes

A seguir estão descritas as fontes que forneceram as respostas adequadas à solução do problema proposto:

- Artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados Scielo, BDEF, LILACS, MEDLINE, publicados nos últimos oito anos (2007 a 2015). Foram utilizados dez artigos nacionais e dois internacionais, disponíveis online em texto completo. Os seguintes descritores foram aplicados: *Klebsiella pneumoniae*; Bactérias; Infecção Hospitalar. Em inglês: *Klebsiella pneumoniae*; Bacteria; Cross Infection.
- Foi utilizada uma monografia disponível na Arca Fiocruz publicada no ano de 2012.

Para a seleção das fontes, foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordassem sobre a enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase e conseqüentemente a temática, foram excluídas aquelas que não atenderam a temática.

### 2ª Etapa – Coleta de Dados

A coleta de dados seguiu a seguinte premissa:

- Leitura exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetiva verificar se a obra consultada é de interesse para o trabalho);
- Leitura seletiva (leitura mais aprofundada das partes que realmente interessam);
- Registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano, método, resultados e conclusões).

### 3ª Etapa – Análise e Interpretação dos Resultados

Nesta etapa foi realizada uma leitura analítica com a finalidade de ordenar e sumariar as informações contidas nas fontes, de forma que estas possibilitassem a obtenção de respostas ao problema da pesquisa.

### 4ª Etapa – Discussão dos Resultados

Categorias que emergiram da etapa anterior foram analisadas e discutidas a partir do referencial teórico relativo à temática do estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fatores de risco para obtenção de KPC

São considerados fatores de risco para obtenção de KPC: a longa permanência hospitalar, internação em UTI e/ou em outros estabelecimentos de longa permanência, elevado uso de antimicrobianos e a realização de procedimentos invasivos. Pessoas com imunidade baixa, crianças e idosos correm maior risco de contrair KPC, registrando quantidade significativa de casos em pacientes com doenças crônicas, em terapia intensiva, imunossupressores e cirúrgicos.<sup>7</sup>

### Formas de detecção da KPC

A coleta de cultura dos pacientes pode ajudar a identificar de forma precoce essas bactérias produtoras de KPC, e, caso haja a identificação da enzima, passar a monitorar esses pacientes colonizados.<sup>8</sup> Um dos testes fenotípicos é o antibiograma com discos de cefalosporina subclasse III e imipenem, meropenem e ertapenem, ou o teste de Hodge modificado, que detecta a carbapenemase, enzima que hidrolisa os beta-lactâmicos (antibiótico).<sup>3</sup>

No teste de Hodge modificado, usa-se a cepa *Escherichia coli* como sinalizadora da presença da enzima. A cultura da *Escherichia coli* é feita em véu, no ágar *Müller Hinton*. A cepa testada é estriada da margem até o meio da placa e o disco utilizado é o carbapenem. Se no resultado houver o crescimento da carbapenemase, haverá a hidrólise do imipenem, e conseqüentemente o crescimento da *Escherichia coli*, tendo assim um desvio no halo, garantindo, então, a detecção fenotípica da enzima.<sup>9</sup>

Outros testes analisam dados genéticos para diferenciarem uma cepa das outras. As mais importantes são: focalização isoelétrica; *E-test* (apoada na sensibilidade do ágar à quantidade de antibiótico presente na fita de maneira gradual); Determinação do perfil plasmidial (observa a dispersão dos plasmídeos com os determinantes de resistência); PCR randômicos (trabalhos em amplificação de fragmentos randômicos de DNA); Ribotipagem (capacidade discriminatória, pela alta variedade de operons RNA ribossomal existentes no genoma); *Amplification of Fragment Length Polymorphisms* (AFLP), *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE) e *Multilocus Sequence Typing* (MLST).<sup>10</sup>

O gene codificador da KPC, *blaKPC*, é espalhado muito fácil, por causa da grande capacidade de transferência de material genético, a qual, possui genes de resistência e estão localizados no plasmídeo.<sup>9</sup> Alguns fatores que favorecem a disseminação da KPC são: a capacidade de crescimento e multiplicação da bactéria na presença de antibióticos; adaptação ao uso excessivo de antibióticos e genes com função de inativar antibióticos clivando, degenerando ou alterando a estrutura e/ou função da célula.<sup>9</sup>

### Os mecanismos de defesa da bactéria

As bactérias que produzem KPC possuem alguns mecanismos de defesa, como: mecanismos de permeabilidade, que é a alteração na porina da membrana celular externa, a qual altera a permeabilidade seletiva da célula; alteração do sítio ativo, em que um gene codificado substitui o alvo original, ou codifica uma enzima que inativa o alvo principal; bomba de efluxo, que retira o antibiótico do meio intra para o extracelular; mecanismo enzimático, que faz as enzimas degradarem os antibióticos.<sup>9</sup>

### Os surtos por KPC

O primeiro relato de surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC em Nova York foi registrado em 2004. Um ano depois, no *Brooklyn* Nova York, foram observados surtos de cepas resistentes a carbapenêmicos em 58 pacientes, com

uma mortalidade registrada de 47%. Posteriormente ao surto de Nova York, as bactérias que produzem KPC foram encontradas em áreas próximas a Nova Jersey e se espalharam pelo mundo.<sup>1</sup> Em 2008, foi a vez de a China registrar resultados semelhantes em isolados de *Klebsiella pneumoniae*.<sup>11</sup> Houve relatos em 2004, na França, de surtos, sendo que três desses abrangem cepas com VIM-1 ou enzimas KPC-2 e o paciente inicial foi transferido de um hospital da Grécia.<sup>13</sup>

Na Alemanha, o primeiro surto ocorreu em 2008, em seguida, 2009 e 2010 houve dois surtos havendo identificação de mais de 40 casos, pacientes vieram da Grécia e de Israel. Ademais, *Klebsiella pneumoniae* produtora de OXA-48 é a mais frequente KPC na Alemanha, normalmente em pacientes vindos da Turquia.<sup>12</sup>

Já no Brasil, os primeiros relatos ocorridos foram no Recife e no Rio de Janeiro, em 2009, que se constatou 4 isolados KPC de pacientes internados na UTI de alguns hospitais. Em um estudo realizado no Distrito Federal houve aumento de 426 casos em 2010 (18 mortes neste ano), para 715 casos em 2011, com 56 mortes nesse ano.<sup>11</sup>

Em Londrina, região norte do Paraná, o hospital universitário de Londrina fechou uma UTI por causa da contaminação de seis pacientes pela KPC.<sup>11</sup> Devido ao fato da KPC proporcionar mecanismos de resistência para a bactéria, a taxa de mortalidade tem crescimento considerável no hospital terciário do sul do Brasil desde 2009, sendo 18% em 77 pacientes analisados. De acordo com os pesquisadores, 61% dos pacientes avaliados obtiveram infecção por KPC no período de realização do estudo.<sup>13</sup>

## CONCLUSÃO

Para que as taxas de infecção e mortalidade diminuam, é necessário adotar medidas de controle e prevenção. Algumas dessas incluem ações como: identificação precoce de doentes com fatores de risco; higienização do ambiente, das mãos dos profissionais de saúde e pessoas que entraram em contato com alguma superfície em suspeita de contaminação ou contaminadas; isolamento dos pacientes colonizados, ou com suspeita de contaminação; orientação criteriosa para os pacientes e familiares; controle global dos antibióticos.<sup>11</sup>

Uma medida que se destaca no controle de infecções hospitalares é a implementação de um sistema de vigilância dinâmico, alimentado pelas comissões de controle de infecção hospitalar (CCIH) que possa identificar a ocorrência de bactérias multirresistentes produtoras de KPC, alertando os hospitais e possibilitando a antecipação de medidas preventivas com o intuito de interromper ou minimizar a introdução de novos agentes em unidades críticas, ou então, o desenvolvimento de novos medicamentos com um maior controle e uso racional dos já existentes.<sup>3</sup>

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) na pesquisa bibliográfica e busca de dados.

## REFERÊNCIAS

1. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria. *South Med J* 2011;104(1):40-45. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181fd7d5a

2. Soares VM. Emergência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. *J Bras Patol Med Lab* 2012;48(4):251-253. doi: 10.1590/S1676-24442012000400003
3. Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, et al. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em *Enterobacteriaceae* de ambiente hospitalar. *J Bras Patol Med Lab* 2010;46(1):23-27. doi: 10.1590/S1676-24442010000100005
4. Menezes EA, Sá KM, Cunha FA, 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* 2007;43(3):149-155. doi: 10.1590/S1676-24442007000300003
5. Rossi DJ, Rechenchoski DZ, Vivan ACP, et al. Evolução da resistência de *Klebsiella pneumoniae* no Hospital Universitário de Londrina no período de 2000 a 2011. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde* 2015;36(1):267-274. doi: 10.5433/1679-0367.2015v36n1Suplp267
6. Gil AC. *Métodos e Técnicas de Pesquisa Social*. 2008; 6ª ed. São Paulo: Atlas. Disponível em: <https://biblioteca.isced.ac.mz/handle/123456789/707>
7. Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, et al. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. *Clin Biomed Res* 2015;35(1):20-26. doi: 10.4322/2357-9730.51134
8. Picolotto MKS. Isolamento da primeira cepa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase codificada pelo gene bla<sub>N</sub>DM: um estudo de caso. *R Epidemiol Control Infec* 2018;8(1):104-106. doi: 10.17058/reci.v1i1.9350
9. Maciel BC, Mattos LPV. A bactéria multirresistente *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). *Atas de Ciências da Saúde* 2013;1(2). Disponível em: <http://www.revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS>
10. Pereira PS. Caracterização molecular de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente produtoras de carbapenemase do tipo KPC isoladas em diferentes regiões do Brasil. Arca Fiocruz 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7044>
11. Figueiral ACD, Faria MGI. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: um problema sem solução? *Braz J Surg Clin Res* 2014;9(1):45-48. Disponível em: [https://www.mastereeditora.com.br/periodico/20141130\\_215953.pdf](https://www.mastereeditora.com.br/periodico/20141130_215953.pdf)
12. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, et al. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill* 2010;15(46):1-13. Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19711>
13. Alves AP, Behar PR. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil. *Rev AMRIGS* 2013;57(3):213-218. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_nlink&pid=S0104-4230201400050047300015&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlink&pid=S0104-4230201400050047300015&lng=en)