

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

**ANÁLISE DA RESISTÊNCIA DE *Klebsiella pneumoniae* AOS CARBAPENÊMICOS E
OPÇÕES TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS**

Karine Pioner

Porto Alegre, junho de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

**ANÁLISE DA RESISTÊNCIA DE *Klebsiella pneumoniae* AOS CARBAPENÊMICOS E
OPÇÕES TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS**

Karine Pioner

Prof °. Dr. Jeverson Frazzon

Orientador

Porto Alegre, junho de 2015.

Agradecimentos

Ao meu namorado Rafael, pelo amor, incentivo, paciência e compreensão nos momentos difíceis e de ausência.

À minha mãe, pelo incentivo e apoio nos momentos difíceis e por ter me proporcionado um ensino de qualidade que resultou na minha formação acadêmica.

Aos meus familiares pelo apoio e carinho.

Ao meu orientador, Dr. Jeverson Frazzon, pela paciência e porque estar sempre disponível e acessível durante a realização do trabalho.

Aos professores da Faculdade de Farmácia, que colaboraram para a minha formação intelectual.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul que me proporcionou uma graduação de qualidade.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	METODOLOGIA	8
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
3.1	RESISTÊNCIA BACTERIANA	9
3.2	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA	10
3.2.1	Alteração do sítio alvo.....	10
3.2.2	Bomba de Efluxo	11
3.2.3	Bloqueio de Entrada na Célula Bacteriana	11
3.2.4	Destruição ou inativação enzimática da droga.....	11
3.3	CARBAPENEMASES.....	12
3.4	<i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> CARBAPENEMASE.....	13
3.5	RECOMENDAÇÕES PARA IDENTIFICAÇÃO LABORATORIAL DE KPC NO BRASIL.....	15
3.6	TRATAMENTO	16
3.6.1	Polimixinas.....	17
3.6.2	Tigeciclina	19
4	CONCLUSÃO	19
	REFERÊNCIAS	20

RESUMO

A resistência bacteriana tem causado uma grande preocupação mundial e cada vez mais tem despertado a atenção dos órgãos e profissionais da saúde. Dentre os diversos microrganismos resistentes, a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases (KPC) tem sido um problema sério na área da saúde, devido ao aumento crescente do número de casos com altas taxas de mortalidade. A KPC ocorre mais frequentemente em *K. pneumoniae* porém, também pode ser identificada em outras bactérias. Os pacientes infectados pela *K. pneumoniae* produtora de KPC apresentam sinais e sintomas como febre, taquicardia, piora do quadro respiratório e, nos casos mais graves, hipotensão, inchaço e falência de múltiplos órgãos. A bactéria produtora de KPC pode causar pneumonia, infecção do trato urinário, infecção de corrente sanguínea, infecção de partes moles e outros tipos de infecções principalmente em pacientes susceptíveis como, por exemplo, pacientes transplantados, neutropênicos, em ventilação mecânica e aqueles internados em UTI. O tratamento destas infecções é extremamente complexo uma vez que as opções terapêuticas disponíveis estão se tornando limitadas. Por esse motivo o objetivo deste estudo foi revisar na literatura o surgimento e a evolução da resistência de *K. pneumoniae* aos carbapenêmicos e as opções terapêuticas disponíveis no Brasil. Foi identificado, neste estudo, que a KPC tem se espalhado por todos os continentes e diversos estados brasileiros, nos últimos anos. Ainda, foi constatado que as opções terapêuticas disponíveis atualmente, como polimixinas e tigeciclina, não estão mais sendo eficazes no tratamento dos pacientes infectados por esta bactéria, uma vez que foi detectada resistência a estes antimicrobianos. Diante disso, torna-se necessário a busca por novas alternativas terapêuticas e medidas de controle e combate à KPC mais eficientes.

Palavras-chave: resistência bacteriana, *Klebsiella pneumoniae*, KPC, tratamento.

ABSTRACT

Bacterial resistance has caused a major concern worldwide and has increasingly attracted the attention of agencies and health professionals. Among the different resistant microorganisms, the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) producing has been a serious problem in healthcare due to the increasing number of cases with high mortality rates. KPC most often occurs in *K. pneumoniae* but can also be identified in other bacteria. Patients infected with *K. pneumoniae* producing KPC have signs and symptoms such as fever, palpitations, worsening of respiratory symptoms and, in severe cases, hypotension, swelling

and multiple organ failure. The KPC-producing bacteria can cause pneumonia, urinary tract infection, bloodstream infection, soft tissue infection and other infections especially in susceptible patients, for example, transplant patients, neutropenic, in mechanical ventilation and those admitted to the ICU. Treatment of these infections is extremely complex because the therapeutic options are becoming limited. Therefore the aim of this study was to review the literature the emergence and evolution of *K. pneumoniae* resistant to carbapenems and the therapeutic options available in Brazil. It was identified in this study that the KPC has spread to all continents and several states in recent years. Further, it was found that the therapeutic options currently available, as polymyxins and tigecycline, are no longer being effective in the treatment of patients infected by this bacterium, which was once detected resistance to these antimicrobial agents. Therefore, it is necessary to search for new therapeutic alternatives and control measures and the fight against KPC more efficient.

Keywords: bacterial resistance, *Klebsiella pneumoniae*, KPC, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A população mundial enfrentou diversas doenças que, mesmo não sendo graves, algumas acabavam levando os doentes a óbito pela falta de um medicamento eficaz. Entretanto, em 1928, enquanto estudava variantes de *Staphylococcus sp.* no laboratório do St. Mary's Hospital, em Londres, Alexander Fleming observou que um fungo que contaminara uma de suas culturas, havia causado a lise das bactérias presentes na vizinhança. Como o fungo pertencia ao gênero *Penicilium spp.*, Fleming deu o nome de Penicilina à substância antibacteriana (GOODMAN; GILMAN, 2012). Alguns anos depois, essa substância foi extraída e seus efeitos antibacterianos foram analisados por Florey, Chain e colaboradores em Oxford, em 1940. Após verificar que a penicilina apresentava valiosas propriedades quimioterápicas em camundongos infectados, seus notáveis efeitos antibacterianos foram demonstrados nos seres humanos, em 1941, quando foi testada num paciente extremamente doente que apresentou melhora no seu quadro depois que foram administradas injeções intravenosas de penicilina (RANG *et al.*, 2003). Com essa descoberta, surgiu a era dos antibióticos onde começou a produção da penicilina e de outros medicamentos que melhoraram a qualidade de vida das pessoas que sofriam de tuberculose, pneumonia, meningite, sífilis, entre outras infecções (J. Bras. Patol. Med. Lab., 2009).

A utilização dos antibióticos na terapêutica representou um grande avanço para a medicina, entretanto o seu uso de maneira acentuada na prevenção e tratamento de doenças e o uso indiscriminado, favoreceram o surgimento de bactérias resistentes. Em 1940, foram encontradas as primeiras cepas de *Staphylococcus spp.* resistentes a penicilinas. Na década de 1950, ocorreram surtos hospitalares de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina, tetraciclina, estreptomicina e eritromicina. Durante este período, as bactérias Gram-negativas, tais como os gêneros de *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* resistentes a alguns antimicrobianos, emergiram como principais causas de infecções nosocomiais. A década de 1950, portanto, passou a ser conhecida como a "década do desencanto". No final da década de 70, foram desenvolvidos e disponibilizados um grande número de agentes antimicrobianos, entre eles as cefalosporinas, carbapenêmicos, cefamicinas, e fluoroquinolonas, muitos destes possuíam um amplo espectro de atividade e eram bactericidas em baixas concentrações (KYRBY, 1944 apud COHEN; TARTASKY, 1997). Segundo o relatório *Antibiotic Resistance Threats in the United States* (2013), os primeiros relatos de Enterobacteriaceae resistente às cefalosporinas (ceftazidima) e aos carbapenêmicos (imipenem) ocorreram nos anos de 1987 e 1988, respectivamente.

As infecções causadas por esses microrganismos resistentes, principalmente nos casos em que ocorrem em pacientes críticos, fazem com que a terapêutica não obtenha êxito, prolongando as internações hospitalares e aumentando as taxas de mortalidade (IBRAHIM *et al.*, 2000). O aumento da resistência bacteriana, principalmente entre patógenos potencialmente perigosos, tem levado a um aumento na necessidade de novos medicamentos e novas classes de antibióticos, tanto para infecções adquiridas em hospitais quanto na comunidade (BRITO; CORDEIRO, 2012). A utilização indiscriminada de antibióticos é o fator mais importante que conduz a seleção da resistência bacteriana em todo o mundo. Porém, outro fator também contribui para o crescimento desta resistência que é a disseminação das cepas resistentes de bactérias de pessoa para pessoa, ou a partir de fontes não humanas no ambiente, incluindo os alimentos (CDC, 2013).

Segundo o Guia da Organização Mundial da Saúde (2014), a resistência bacteriana é uma ameaça crescente de saúde pública de grande preocupação para os países e múltiplos setores. Cada vez mais, os governos de todo o mundo estão começando a prestar atenção neste problema tão grave que ameaça as conquistas da medicina moderna. A era pós-antibiótico, em que infecções comuns e lesões menores podem matar está longe de ser uma fantasia apocalíptica, em vez disso é uma possibilidade muito real para o século XXI.

Dentre os diversos microrganismos que apresentam resistência, a *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, tem causado uma grande preocupação aos profissionais da saúde em todo o mundo devido ao aumento no número de infecções e mortes. Em virtude disto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão na literatura científica sobre o surgimento e a evolução da resistência da *K. pneumoniae* aos carbapenêmicos e as opções terapêuticas disponíveis no Brasil.

2 METODOLOGIA

De acordo com a forma de abordagem, este estudo classifica-se como pesquisa qualitativa, pois se realizou uma análise aprofundada do problema em questão.

Em relação aos objetivos, trata-se de uma pesquisa exploratória tendo em vista que representou uma investigação a cerca do assunto proposto, devendo fornecer maiores informações sobre o tema a ser pesquisado.

De acordo com os procedimentos técnicos utilizados, foi realizada uma revisão bibliográfica fundamentada em pesquisa nas bases de dados Medline/Pudmed, Scientific

Eletronic Library Online (SCIELO), CAPES e LILACS, através das seguintes palavras-chaves: bacterial resistance, KPC review, tigecycline, polymyxins, resistência *Klebsiella*, KPC e carbapenemase.

Para a escolha das publicações foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português sem restrição de ano, porém foi dada a prioridade aos estudos mais atualizados. Os artigos foram selecionados após a leitura dos resumos, sendo utilizados somente aqueles que apresentavam uma análise quantitativa ou revisões bibliográficas relacionadas a infecções por KPC. Além das bases de dados, foram utilizados como fonte da pesquisa o Relatório Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance, da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicado em 2014, o Guia *Antibiotic Resistance Threats*, do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicado em 2013, notas técnicas e livros de Farmacologia e Microbiologia.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana aos antibióticos vem causando uma grande preocupação mundial, já que a incidência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos disponíveis na terapêutica atualmente tem crescido tanto no ambiente hospitalar como na comunidade (QUEIROZ *et al.*, 2012). A resistência bacteriana aos antibióticos resulta de mudanças genéticas no microrganismo que o torna capaz de tolerar uma certa quantidade de antibiótico, que normalmente inibiria o seu crescimento (TORTORA; FUNKE; KASE, 2012). Atualmente, têm surgido cepas de várias espécies bacterianas multirresistentes às drogas antimicrobianas disponíveis, o que pode levar a humanidade à mesma condição da era pré-antibiótica no tocante ao tratamento de infecções (BALBINO, 2011).

A resistência aos antibióticos betalactâmicos envolve diferentes mecanismos, como a alteração sítio alvo, alteração da expressão de porinas, sistema de efluxo, e produção de enzimas. A resistência aos betalactâmicos mais importante ocorre por meio das enzimas produtoras de β -lactamases, que hidrolisam o anel β -lactâmico. Os dois grupos mais preocupantes são o grupo das β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e os da carbapenemases (KPC), que hidrolisam os carbapenêmicos e também todas outras classes de β -lactâmicos (ALVES; BEHAR, 2013). As carbapenemases ocorrem mais frequentemente em

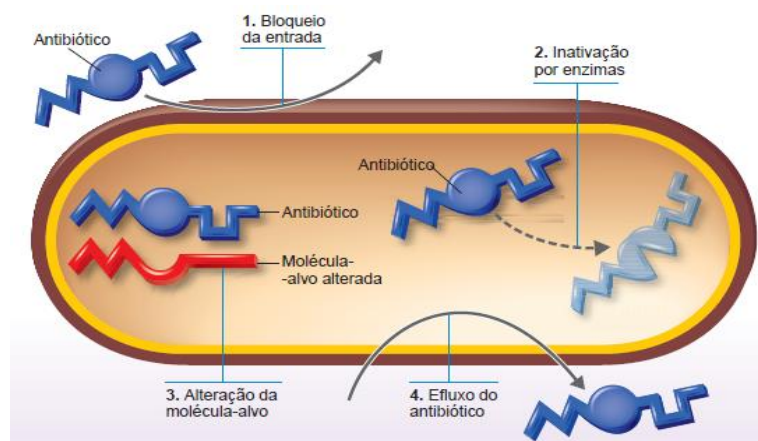
Enterobactérias, sendo predominantes nos gêneros *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp. e *Morganella* spp. (NORDMANN; GIRLICH; POIREL, 2012).

Vários fatores estão envolvidos na disseminação de patógenos multirresistentes, entre eles: 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 (ENDIMIAMI *et al.*, 2009; DIENSTMANN *et al.*, 2010; FONTANA *et al.*, 2010). As bactérias que estão causando alarme aos órgãos e aos profissionais da área da saúde são as *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC).

3.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A resistência bacteriana aos antibióticos, como citado anteriormente, pode ocorrer por diversos mecanismos, entre eles: alteração do sítio alvo, bomba de efluxo, bloqueio de entrada da molécula na célula bacteriana e destruição ou inativação enzimática (Figura 1).

Figura 1 - Principais mecanismos de resistência microbiana



Fonte: TORTORA; FUNKE; KASE, 2012

3.2.1 Alteração do sítio alvo

Neste mecanismo ocorrem pequenas modificações no sítio alvo do antibiótico que podem reduzir a ação dos antibióticos, sem que ocorram alterações significativas nas funções celulares das bactérias. Como exemplo, o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), que apresenta resistência devido a mudanças na proteína de ligação à penicilina (PBP - *penicillin*-

binding protein), presente na membrana plasmática bacteriana (TORTORA; FUNKE; KASE, 2012).

3.2.2 Bomba de Efluxo

O mecanismo de resistência envolvendo bombas de efluxo se caracteriza pela presença de proteínas na membrana plasmática das bactérias Gram-negativas que agem como bombas que expõem os antibióticos do citoplasma para fora da célula, impedindo que alcancem uma concentração efetiva. Este mecanismo foi originalmente observado em antibióticos do tipo tetraciclina, mas também é responsável pela resistência a praticamente todas as principais classes de antibióticos. As bactérias normalmente apresentam muitas dessas bombas de efluxo para eliminar substâncias tóxicas (TORTORA; FUNKE; KASE, 2012).

3.2.3 Bloqueio de Entrada na Célula Bacteriana

As bactérias Gram-negativas são relativamente mais resistentes aos antibióticos devido à natureza de suas paredes celulares, que restringem a absorção das moléculas por aberturas denominadas de porinas. Alguns mutantes bacterianos modificaram a abertura das porinas de forma que os antibióticos são incapazes de entrar no espaço periplasmático. (TORTORA; FUNKE; KASE, 2012).

3.2.4 Destruição ou inativação enzimática da droga

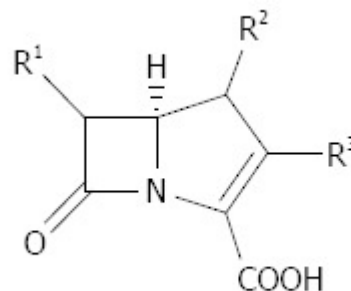
A destruição ou inativação enzimática afeta principalmente os antibióticos de origem natural, como as penicilinas e as cefalosporinas. Esse mecanismo também pode atingir os antibióticos da classe dos aminoglicosídeos e anfenicóis, como o cloranfenicol. Os antibióticos totalmente sintéticos, como as fluoroquinolonas, apresentam menor probabilidade de serem afetados dessa maneira, embora possam ser neutralizados de outras formas. Isso pode refletir simplesmente o fato de que as bactérias tiveram pouco tempo para se adaptar a essas estruturas químicas menos familiares. Os antibióticos do tipo penicilina/cefalosporina e também os carbapenênicos compartilham uma estrutura, o anel β -lactâmico, que é alvo de enzimas β -lactamases que hidrolisam seletivamente essa estrutura (TORTORA; FUNKE; KASE, 2012).

3.3 AS ENZIMAS CARBAPENEMASES

As carbapenemases (KPC) são enzimas que inativam a ação de todos antibióticos β -lactâmicos, dentre eles os carbapenêmicos (Figura 2), pois hidrolisam o anel β -lactâmico presente na estrutura destes antimicrobianos. Os antibióticos carbapenêmicos são as últimas opções terapêuticas utilizadas para o tratamento de infecções multirresistentes em bactéria Gram – negativas. (KUPLICH *et al.*,2011; HANES *et al.*, 2009).

Na Alemanha, em 1984, o imipenem foi aprovado como o primeiro antibiótico β -lactâmico da classe dos carbapenêmicos. Logo após, o meropenem (1995) e ertapenem (2002), surgiram como alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções graves provocadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes produtoras de ESBL (SHAH , 2008).

Figura 2. Estrutura dos antibióticos carbapenêmicos.



Fonte: Adaptado de MUSCARELLA, 2014, p.463.

Os principais genes codificadores das carbapenemases encontram-se localizados em plasmídeos, por esse motivo sua disseminação foi favorecida, principalmente na família das Enterobacteriaceae. Os plasmídeos são fragmentos de DNA extracromossomais de fita dupla, que apresentam replicação independente da célula hospedeira. (CARATOLLI, 2009). Os plasmídeos carregam genes que conferem uma maior vantagem quanto à adaptação da bactéria em diferentes ambientes, carregando, por exemplo, genes de resistência aos antibióticos e fatores toxina-antitoxina. (CARATOLLI *et al.*,2005; CARATOLLI, 2009). Assim, os plasmídeos conferem às bactérias uma maior variabilidade genética, devido à transmissão lateral , por conjugação, desse elementos genéticos entre microrganismos de mesma espécie e até mesmo de espécies distintas (CARATOLLI, 2009).

3.4 *Klebsiella pneumoniae* PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE

A KPC, mais frequentemente encontrada em *K. pneumoniae*, possui um alto potencial de disseminação, pois é uma bactéria com grande capacidade de transferir seu material genético e, conseqüentemente, os genes de resistência (DEL PELOSO; BARROS; SANTOS, 2010). Essa fácil disseminação dificulta o controle de epidemias e preocupa os profissionais da área da saúde, porque o tratamento destas infecções é extremamente difícil, elevando as taxas de mortalidade. Embora ocorra mais freqüente na *K. pneumoniae*, a KPC pode ser identificada em outras bactérias como a *Enterobacter cloacae*, a *Citrobacter freundii*, a *Salmonella* spp., a *Escherichia coli* e *Pseudomonas* spp. (DIENSTMANN *et al.*, 2010).

Os pacientes infectados pela *K. pneumoniae* produtora de KPC apresentam sinais e sintomas como febre ou hipotermia, taquicardia, piora do quadro respiratório e, nos casos mais graves, hipotensão, inchaço e até falência de múltiplos órgãos. Em relação ao sítio de infecção, a bactéria produtora de KPC pode causar pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário, infecção de corrente sanguínea, infecção de partes moles e outros tipos de infecções (OLIVEIRA, 2010). Os pacientes susceptíveis a infecção/colonização por essa bactéria inclui pacientes transplantados, neutropênicos, em ventilação mecânica e aqueles internados em unidade de terapia intensiva (UTI), com longos períodos de internação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A enzima KPC foi detectada pela primeira vez em *K. pneumoniae* na Carolina do Norte, em 1996 (TSAKRIS, 2009 apud COTRIM; ROCHA; FERREIRA, 2012). Raros casos foram relatados na literatura até 2001, quando neste ano ocorreram diversos surtos em hospitais de Nova York. No Brasil, os primeiros relatos de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos ocorreram entre setembro e novembro de 2006. A bactéria foi isolada de quatro pacientes distintos internados em uma UTI de um hospital terciário localizado em Recife (MONTEIRO, 2008). Embora, um estudo realizado por PAVEZ e seus colaboradores, tenha mostrado que a KPC foi detectada primeiramente na cidade de São Paulo, em 2005, e no ano de 2007, foi relatada a detecção da bactéria resistente na cidade do Rio de Janeiro (PEIRANO *et al.*, 2009). Em 2008, cepas de *K. pneumoniae* resistentes ao ertapenem foram isoladas no Hospital Heliópolis, um hospital terciário de ensino localizado na cidade de São Paulo (BEIRÃO *et al.*, 2011). No ano de 2010, houve uma grande dispersão de KPC por diversos estados brasileiros. Neste ano o laboratório da FIOCRUZ recebeu 500 amostras de cepas produtoras de KPC provenientes de hospitais localizados em Santa Catarina, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Pernambuco, Alagoas, Ceará, Piauí Maranhão,

Amazonas, Goiás e Distrito Federal. Foram selecionadas 113 amostras para a realização da tipagem molecular e determinação do perfil de resistência antimicrobiana. Todos os isolados foram resistentes ao ertapenem e 99,1% foram resistentes ao imipenem e meropenem, de acordo a interpretação do CLSI 2011 (PEREIRA *et al.*, 2013). No estado do Rio Grande do Sul, um estudo realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre, nos anos de 2009 a 2012, constatou que dos 77 casos estudados, 29 pacientes apresentaram infecção por KPC proveniente de *K. pneumoniae* e 14 pacientes tiveram óbito relacionado à KPC, conforme a Tabela 1 (ALVES; BEHAR, 2013).

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos pacientes infectados/colonizados por KPC no Hospital Nossa Senhora da Conceição. (GHC)

	Pacientes com Infecção n=47 (61%)	Pacientes com Colonização n=30 (38%)
Idade média	59 anos	60 anos
Mediana	62 anos	64 anos
Desvio-padrão	18,2	15,7
Sexo Masculino	27 (57 %)	20 (66 %)
Média de dias internado até a coleta	35 dias	40 dias
Mediana	24 dias	28 dias
Desvio-padrão	34,7	37,3
Espécimes clínicos	Urina: 22 (47%) Trato respiratório: 10 (21%) Sangue: 7 (15%) Trato gastrointestinal: 3 (6%) Pele: 3 (6%) Outros: 2 (4%)	Urina: 12 (40%) Pele: 8 (26%) Trato respiratório: 4 (13%) Ponta de cateter: 3 (10%) Outros: 3 (10%)
Espécies isoladas	<i>K.pneumoniae</i> : 29 (62%) <i>S. marcescens</i> : 7 (15%) <i>E. cloacae</i> : 6 (13%) <i>Enterobactersp</i> : 2 (4%) Outros: 3 (6%)	12 (40%) 9 (30%) 3 (10%) 2 (7%) 4 (13%)
Unidade de Internação	Clínica: 17 (36%) UTI: 17 (36%) Cirurgia: 11 (23%) PAD: 1 (2%)# Emergência: 1 (2%)	Cirurgia: 14 (47%) Clínica: 7 (23%) UTI: 6 (20%) Emergência: 3 (10%)
Hospitalização no último ano	14 (29%)	13 (43%)
Cirurgia no último ano	30 (63%)	24 (80%)
UTI no último ano	19 (40%)	12 (39%)
Mais de 3 procedimentos nos últimos 3 meses	36 (76%)	21 (70%)
Uso de mais de 3 classes de antibióticos nos 3 últimos meses	23 (48%)	14 (46%)
Não usaram antibióticos no último ano	2 (1%)	0
Comorbidades: 3 ou mais	40 (85%)	27 (90%)
Multirresistentes prévios	17 (36%)	11 (36%)
Óbitos relacionados	14 (29%)	0
Óbitos não relacionados	10 (21%)	8 (26%)

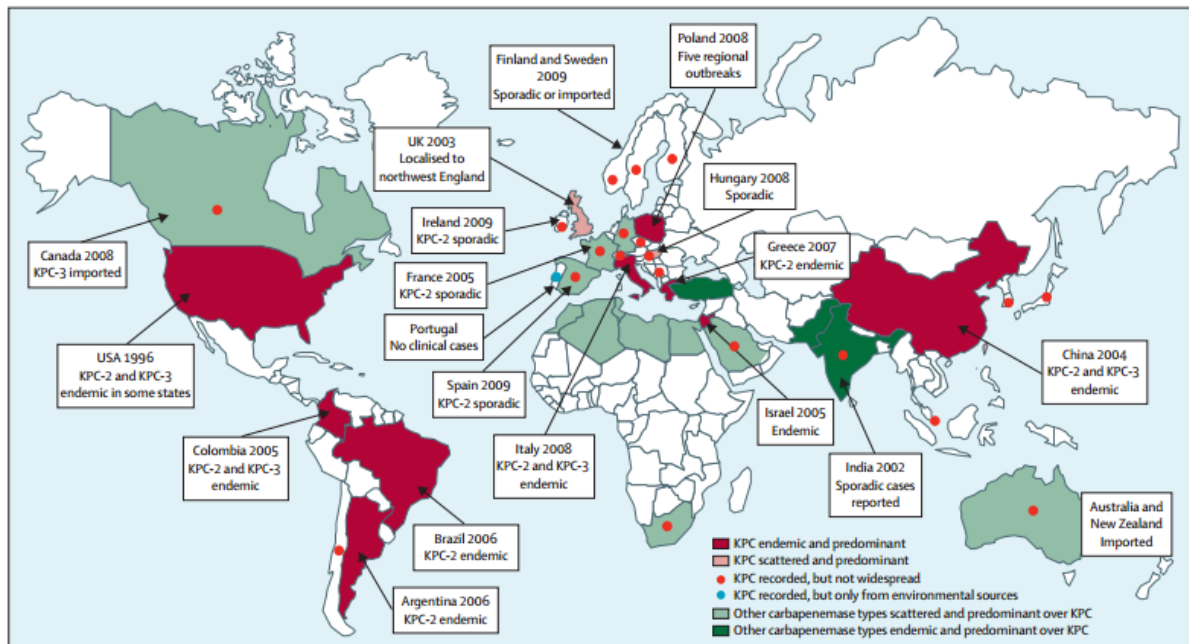
Fonte: ALVES, 2013.

Os dados referentes a infecções nosocomiais relatados ao CDC demonstrou que a prevalência de resistência aos carbapenêmicos entre isolados de *K. pneumoniae*, subiu de menos de um por cento em 2000 para oito por cento em 2007 (CDC, 2009). Segundo o relatório *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*, estima-se que ocorram por ano nos Estados Unidos cerca de 140.000 casos de infecções por Enterobacteriaceae, destas 9.300 são causadas por Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenêmicos, incluindo *E. coli* e *K. pneumoniae*. Comparando o número de infecções e mortes causadas por estas duas bactérias, a *K. pneumoniae* apresenta um número maior de infecções e mortes a cada ano,

cerca de 7.900 e 520, respectivamente. Uma revisão publicada por Price *et.al* (2013), evidencia que os casos de infecções por KPC já estão espalhadas por todos os continentes (Figura 3).

Os surtos de *K. pneumoniae* multirresistentes estão frequentemente relacionados ao uso indiscriminado de antibióticos juntamente com a transmissão horizontal entre os pacientes pela equipe de saúde. A transferência das infecções pela equipe ocorre devido à inobservância dos procedimentos de higiene e precauções de contato com os pacientes infectados ou colonizados por bactérias multirresistentes (OLIVEIRA, 2010).

Figura 3 - Características epidemiológicas de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases por país de origem



Fonte: Price et al., 2013, p.786.

3.5 RECOMENDAÇÕES PARA IDENTIFICAÇÃO LABORATORIAL DE KPC NO BRASIL

Os órgãos de saúde existentes no Brasil estão em busca do controle das bactérias resistentes. Dessa forma, no ano de 2010 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou uma nota técnica (NOTA TÉCNICA Nº 1/2010) com diretrizes para a detecção de Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. Nesta nota, a ANVISA determina que os critérios utilizados pelos laboratórios de microbiologia para a interpretação dos testes de sensibilidade para Enterobacteriaceae deverão ser baseados no documento

M100-S20 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), publicado ano de 2010. Ao realizar o teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) de enterobactérias isoladas de pacientes hospitalizados, o laboratório de microbiologia deverá obrigatoriamente testar os antibióticos imipenem e meropenem. A resistência ou sensibilidade intermediária ao ertapenem não deve mais ser utilizada para triagem de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemases. Se for detectada a resistência ao imipenem e ao meropenem no TSA, deverão ser realizados testes para a comprovação molecular do mecanismo de resistência. Se o laboratório não conseguir realizar os testes confirmatórios, as amostras suspeitas deverão ser encaminhadas imediatamente aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN). Devido às dificuldades no tratamento de enterobactérias resistentes ao carbapenêmicos, recomenda-se a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) para tigeciclina, polimixina B ou colistina por método diluicional não automatizado (microdiluição em caldo, diluição em Ágar ou gradiente em Ágar).

3.6 TRATAMENTO

A elevada disseminação da KPC dificulta o controle de epidemias e preocupa os profissionais da área de saúde, já que o tratamento destas infecções é extremamente complexo e demanda uma avaliação especializada e, ainda as taxas de mortalidade nestas infecções têm sido elevadas, ultrapassando de 40% (COTRIM; ROCHA; FERREIRA, 2012; CDC, 2012; ANVISA, 2013). Os casos suspeitos ou confirmados de infecções por bactérias multirresistentes devem ser discutidos com um infectologista e, logo após, seguir as recomendações de tratamento publicadas pela ANVISA ou outros painéis de especialistas, salientando que a interpretação do antibiograma deve ser feita com restrições, pois a sensibilidade *in vitro* pode não ser reprodutível no paciente (CECISS, 2014).

Assim, a terapêutica para infecções causadas por enterobactérias multirresistentes se baseia na utilização de polimixina B ou polimixina E (colistina) em associação com um ou mais antimicrobianos, como aminoglicosídeos (gentamicina ou ampicacina), carbapenêmicos (meropenem ou doripenem) e tigeciclina. Deve-se evitar a utilização de monoterapias pelo risco de rápido desenvolvimento de resistência (ANVISA, 2013). Entretanto, no tratamento de infecções causadas por microrganismos produtores de KPC geralmente é utilizada a tigeciclina ou polimixina B, visto que normalmente ambos os antimicrobianos apresentam atividade *in vitro* e *in vivo* contra estas bactérias (BRATU *et al.*, 2005). No entanto, a

utilização clínica destes agentes antimicrobianos tem sido limitada, devido às suas propriedades farmacocinéticas e toxicidade (BEIRÃO *et al.*, 2011).

3.6.1 Polimixinas

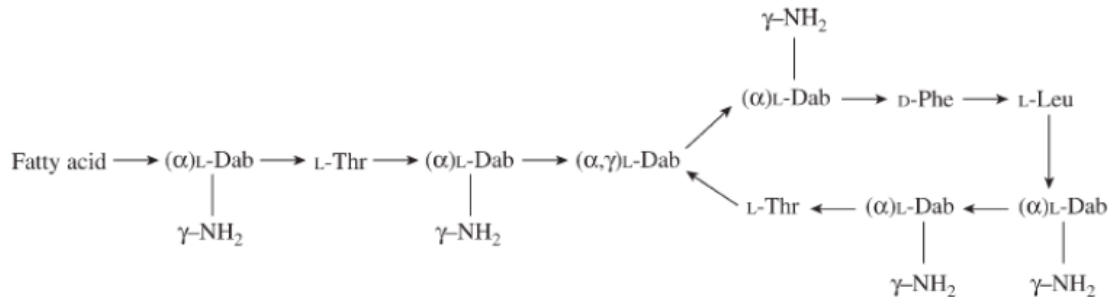
As Polimixinas são antimicrobianos polipeptídicos com atividade sobre diversas bactérias Gram-negativas (MENDES; BURDMANN, 2009). Em 1947, estes antibióticos foram descobertos a partir de diferentes espécies de *Bacillus polymyxa*. Apesar de sua eficácia no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas sensíveis não ter sido geralmente questionada, sua administração precoce apresentou relatos de efeitos adversos renais e neurológicos em um grande número de pacientes. Devido às preocupações relacionadas a sua toxicidade, os compostos desta classe de antibióticos acabaram sendo substituídos, de forma gradual, da prática clínica por outros com o espectro antibacteriano igual ou mais amplo e, supostamente, menos tóxicos (FALAGAS; KASIAKOU, 2006).

As polimixinas, constituem um grupo de cinco substâncias intimamente relacionadas que receberam o nome de polimixinas A, B, C, D e E, sendo esta última chamada de colistina, produzida pelo *Bacillus colistinus*. Somente as polimixinas B e E são utilizadas clinicamente, em virtude da grande toxicidade das demais (FALAGAS *et al.*, 2006). A polimixina E pode ser encontrada comercialmente na forma de sulfato, utilizada topicamente para a descontaminação intestinal, e como colestimetato de sódio (CMS) para uso parenteral. A polimixina B na forma de sulfato é utilizada topicamente (pele, ouvidos e olhos) e por via parenteral (FALAGAS *et al.*, 2006). Em decorrência do aparecimento de microrganismos Gram-negativos resistentes a diversos fármacos (especialmente *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* e *Klebsiella* spp.), houve um ressurgimento no uso sistêmico de polimixinas, apesar de sua toxicidade quando administrada por esta via. Não há estudos clínicos prospectivos sobre a utilização de polimixina B para infecções sistêmicas, todavia, diversos estudos têm descrito seu uso como terapia de salvamento para tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A única diferença estrutural entre a polimixina B (Figura 4) e a colistina (Figura 5) é de apenas um aminoácido. Outra importante diferença é que a primeira é administrada parenteralmente na forma de sal sulfato, enquanto a última é administrada na forma de

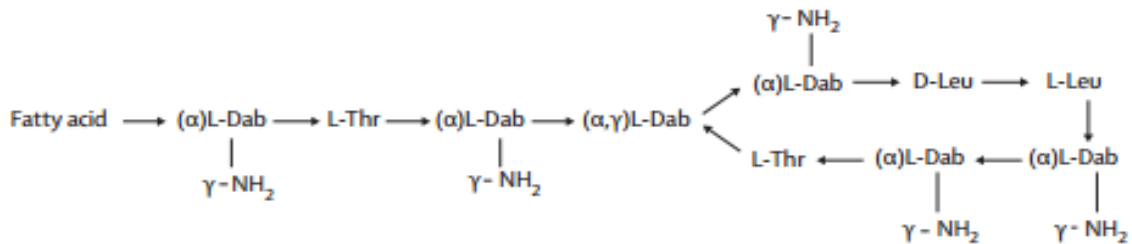
colestimetato de sódio, um pró-fármaco que necessita ser hidrolisado *in vivo* para liberar a forma ativa, colistina (ZAVASCKI *et al.*, 2007).

Figura 4. Estrutura da Polimixina B.



Fonte: ZAVASCKI *et al.*, 2007, p.1207.

Figura 5. Estrutura da Polimixina E (Colistina)



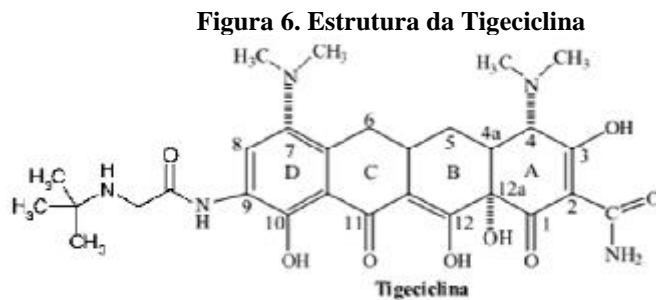
Fonte: LI *et al.*, 2006, p.590.

As atividades antimicrobianas das Polimixinas B e E são semelhantes e limitam-se às bactérias Gram-negativas, incluindo *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Bordetella* spp. e *Shigella* spp., que habitualmente são sensíveis em concentrações de 0,05 – 2 µg/mL. Os gêneros *Proteus* spp. e *Serratia* spp. são intrinsecamente resistentes (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Um estudo detectou que 95% dos isolados de *K. pneumoniae* recuperados na América Latina no ano de 2011 apresentavam sensibilidade à colistina (JONES *et al.*, 2013). Embora a resistência às polimixinas entre espécies normalmente sensíveis seja rara, provavelmente devido ao uso sistêmico mínimo desses agentes antimicrobianos por muitos anos, o surgimento de resistência durante o tratamento já foi documentado (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Pereira e seus colaboradores (2013) verificaram que de um total de 113 cepas selecionadas de *K. pneumoniae*, 11 foram resistentes à Polimixina B, de acordo com os critérios estabelecidos pelo EUCAST (2011).

3.6.2 Tigeciclina

A tigeciclina é um antimicrobiano semissintético análogo à tetraciclina (Figura 6), que não é afetada pelos mecanismos de resistência até então descritos para as tetraciclinas, compondo desta forma uma nova classe de antimicrobiano, as glicilciclinas (DEAN *et al.*, 2003). Este antibiótico foi aprovado pelo *Food And Drug Administration* (FDA) para o tratamento de infecções severas da pele, infecções intra-abdominais e pneumonia adquirida na comunidade, estando disponível apenas para o uso parenteral (KATSUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Apresenta potente atividade *in vitro* contra cocos Gram-positivos (incluindo estafilococos resistentes à oxacilina, enterococos resistentes à vancomicina e estreptococos resistentes às penicilinas ou cefalosporinas), bacilos Gram-negativos e a maioria dos anaeróbios de importância clínica (ANVISA). Porém, alguns gêneros apresentam sensibilidade reduzida a este antimicrobiano, como: *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). A resistência a tigeciclina é rara, porém já existem relatos na literatura. Um estudo realizado por Pereira e seus colaboradores (2013) detectaram resistência de *K. pneumoniae* à tigeciclina em 43 amostras de um total de 113.



Fonte: Pereira-Maia, 2010, p.701.

4 CONCLUSÃO

Diante da pesquisa realizada, é possível constatar que a *K. pneumoniae* resistente aos antibióticos carbapenêmicos está presente em diversos países do mundo. No Brasil a realidade não é diferente, ao longo dos anos a KPC tem se espalhado pelo país causando uma grande preocupação aos órgãos de saúde. A ANVISA tem publicado notas com o objetivo de

prevenir as infecções provocadas por este microrganismo tendo em vista as altas taxas de mortalidade observadas em pacientes acometidos por esta bactéria resistente.

Ainda, pode-se verificar que os tratamentos alternativos disponíveis no país para combater a KPC não estão sendo mais efetivos. A tigeciclina e polimixinas, últimas alternativas terapêuticas para pacientes infectados, não são mais eficientes, pois há relatos de resistência a estes antimicrobianos. Assim, torna-se necessário à implementação de medidas de combate e controle nos hospitais mais eficazes e a busca por novas alternativas de controle das bactérias resistentes.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Nota Técnica nº 1/2013** – Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes. Brasília (DF): ANVISA; 2013.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Nota Técnica Nº 1/2010** - Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multiresistentes. Brasília (DF): ANVISA; 2010.

Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. Vol. 45, nº 5. Rio de Janeiro: **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2009.

ALVES, A P; BEHAR, P R P. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 57 (3): 213-218 jul.-set. 2013.

ANVISA. **Antimicrobianos - Bases teóricas e uso clínico**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/gliciliclinas.htm. Acesso: 29/05/2015.

BALBINO, C A; AMADIO, J A. *Klebsiella pneumoniae* Produtora de Carbapenemase (KPC). **Nota Técnica nº 01 - CRF**. Mato Grosso, 2011.

BEIRÃO, E M; FURTADO, J J D; GIRARDELLO, R G *et al*. Clinical and microbiological characterization of KPC producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.** 2011; 15(1):69-73.

BRATU, S; MOOTY, M; NICHANI, S *et al*. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. **Antimicrob. Agents Chemother.** 2005; 49(7): 3018-20.

BRITO, M. A.; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. V. 48, n° 4, p. 247-249. Rio de Janeiro: **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, 2012.

BRUNTON, L L; CHABNER, B A; KNOLLMANN, B C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CARATTOLI, A. *et al.* Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. **Journal of microbiological methods**, Amsterdam, v. 63, n. 3, p. 219-228, Dez 2005.

CARATTOLI, A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 53, n. 6, p. 2227-2238, Jun 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Antibiotic Resistance Threats in the United States**, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase producing Enterobacteriaceae in acute care facilities**, 2009.

COHEN, F L; TARTASKY, D. STATE OF THE SCIENCE - Microbial resistance to drug therapy: A review. **Am. J. Infect. Control**. 1997; 25:51-64.

Coordenação Estadual de Controle de Infecção em Serviços de Saúde de Santa Catarina (CECISS). Orienta sobre os procedimentos de notificação à autoridade sanitária e acompanhamento de pacientes colonizados ou doentes com bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos. **Nota Técnica Conjunta 002/2014**.

COTRIM, E R; ROCHA, R D R; FERREIRA *et al.* *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENEMASE – KPC em Enterobacteriaceae: o desafio das bactérias multirresistentes. **Pós em Revista do Centro Universitário Newton Paiva 1/2012** - Edição 5 - ISSN 2176 7785.

DEAN, C. R. *et al.* Efflux-Mediated Resistance to Tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 47, n. 3, p. 972–978, 2003.

DEL PELOSO, P; BARROS, M; SANTOS, F. *Serratia marcescens* KPC sepsis. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** Out. 2010, vol.46, n.5, p. 365-367. ISSN 1676-2444.

DIENSTMANN, R; PICOLI, S U; MEYER, G *et al.* Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v.46, n. 1, fevereiro 2010.

FALAGAS, M E; KASIAKOU, S K. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. **Clin. Infect. Dis.** 2005; 40:1333-41.

FALAGAS, M E; KASIAKOU, S K; TSIODRAS, S *et al.* The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of recent literature. **Clin. Med. Res.** 2006; 4:138-46.

FALAGAS, M E; KASIAKOU, S K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. **Critical Care** 2006, 10: R27.

HANES, M S.; JUDE, K M.; BERGER, J M. *et al.* Structural and biochemical characterization of the interaction between KPC-2 beta-lactamase and beta-lactamase inhibitor protein. **Biochemistry**. Out. 2009.

IBRAHIM, E H; SHERMAN, G; WARD, S, *et al.* The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. **Chest** 2000;118(1):146-55.

JONES, R N; BLANCO, M G; GALES, A C *et al.* Susceptibility rates in Latin American nations : report from a regional resistance surveillance program (2011). **The Brazilian Journal Infectious Diseases**, Salvador, v. 7, n. 6, p. 672–681, 2013.

KATZUNG, B G; MASTERS, S B; TREVOR, A J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KUPLICH, N M; GASTAL, S L; DEUTSCHENDORF, C *et al.* Política de Prevenção da Disseminação de Germes Multirresistentes no Hospital de Clínica de Porto Alegre. **Revista HCPA**, 2011; 31 (1):80-89.

LI, Jian; NATION, R L; TURNIDGE, J D *et al.* Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. **Lancet Infect Dis** 2006; 6: 589–601.

MENDES, C A C; BURDMANN, E. A. Polimixinas - revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 752–759, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para prevenção e controle das enterobactérias produtoras de carbapenemase em ambiente hospitalar. **CCIH**, 2010.

MONTEIRO J; SANTOS A F; ASENSI M D *et al.* First report of KPC- 2-producing-*Klebsiella pneumoniae* in Brazil. **Antimicrob. Agents Chemother.** 2009; 53:333-34.

MUSCARELLA L F. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related “superbugs” during gastrointestinal endoscopy. **World J. Gastrointest. Endosc.**, 2014 October 16; 6(10): 457-474.

NORDMANN P, GIRLICH D, POIREL L. Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. **J. Clin. Microbiol.** 2012;50(8):2761-6.

OLIVEIRA, R. **Nota sobre a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase – KPC.** Serv. Est. De Contr. De Infecção. Mato Grosso. Disponível em: http://www.saude.mt.gov.br/portal/arquivos/doc/Nota_sobre_a_KPC_SECIH.pdf. Acesso: 13/05/2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance.** 2014.

PEIRANO G; SEKI L M; VAL PASSOS V L *et al.* Carbapenem hydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **J. Antimicrob. Chemother.** 2009; 63:265-68.

PEREIRA, P S; ARAUJO, C F M de; SEKI, L M; ZAHNER V *et al.* Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). **J. Antimicrob. Chemother.** 2013; 68: 312–316.

PEREIRA-MAIA, E C; SILVA, P P; ALMEIDA, W B *et al.* Tetraciclina e gliciliclinas: uma visão geral. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 700-706, 2010.

PRICE, L S; POIREL, L; BONOMO, R A *et al.* Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **Lancet Infect. Dis.** 2013; 13: 785–96.

QUEIROZ, G M; SILVA, L M; PIETRO, R C *et al.* Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. **Rev. Bras. Clin. Med.** São Paulo, 2012 mar-abr;10(2):132-8.

RANG, H P; DALE, M M; RITTER, J M *et al.* **Farmacologia.** Tradução da 5ª Ed Americana. Londres, 2003.

SHAH, P M. Parenteral Carbapenems. **Clin. Microbiol. Infect.**, 2008; 14 (Suppl. 1): 175–180.

TORTORA, G J; FUNKE, B R; CASE, C L. **Microbiologia.** 10ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

ZAVASCKI, A P; GOLDANI, L Z; LI, J. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2007; 60: 1206–1215.