

PERFIL DE RESISTÊNCIA E INCIDÊNCIA DE *Klebsiella pneumoniae* EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE ENSINO

RESISTANCE PROFILE AND INCIDENCE OF *Klebsiella pneumoniae* IN A PUBLIC HOSPITAL

CHEILA GUIMARÃES OLIVEIRA¹, BRUNO BURANELLO COSTA², CAMILA AVANZI DOS SANTOS³, SIMONE BASTOS MORAES⁴, JEAN COLACITE⁵

1. Pós-graduada do Curso de Especialização em Análises Clínicas da Universidade Paranaense – UNIPAR, Campus – Toledo; 2. Farmacêutico Bioquímico do Hospital Universitário Regional de Maringá, endereço profissional – Universidade Estadual de Maringá – UEM; 3. Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Campus – Cascavel; 4. Enfermeira do Hospital e Maternidade Beneficente Lar Belém – Nova Santa Rosa – PR; 5. Docente do Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR, Campus – Toledo, Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Campus - Cascavel.

* Avenida Parigot de Souza, 3636, Jardim Prada, Toledo, Paraná, Brasil. CEP: 85.903-170. jeancolacite@unipar.br

Recebido em 15/12/2015. Aceito para publicação em 06/02/2016

RESUMO

A *Klebsiella pneumoniae* é uma espécie comum causadora de surtos nosocomiais além de possuir uma elevada taxa de resistência justificando sua constante vigilância e a determinação de seu perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos periodicamente oferecendo dados que ajudam na implantação de políticas de controle de infecção hospitalar eficazes para a realidade daquele estabelecimento de saúde. Neste estudo observou-se uma presença maior de *K. pneumoniae* em uroculturas 54,1%, seguida pelas amostras de sangue com 26,2%. No perfil de sensibilidade constatou-se baixa sensibilidade para as penicilinas. Monobactâmicos, quinolonas e sulfametoxazol-trimetoprim apresentou sensibilidade abaixo dos 50%. Já no caso das cefalosporinas, aminoglicosídeos, glicilglicinas e tigeciclina a sensibilidade chegou a máximos 82,8%. Os carbapenêmicos, um marcador importante para a presença de KPC variou entre 80% a 96,7% de sensibilidade. Nenhuma MBL foi detectada, a presença de KPC foi encontrada em 3,3% apenas em swabs de vigilância e 59% foram positivas para ESBL. A unidade clínica onde houve maior prevalência de *K. pneumoniae* foi no pronto atendimento seguido pelas UTIs.

PALAVRAS-CHAVE: *Klebsiella pneumoniae*, KPC, ESBL, sensibilidade, antimicrobianos.

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae is a common species causing nosocomial outbreaks as well as having a high rate of resistance justifying their constant vigilance and determination of its sensitivity profile front antimicrobial periodically providing data that help in the implementation of effective infection control policies for the reality of the health center. In this study there was a greater presence of *K. pneumoniae* in urine cultures 54.1%, followed by blood samples with 26.2%. Of sensitivities consisted be low sensitivity for penicilinas. Monobactams, quinolones and sulfamethoxazole-trimethoprim had a sensitivity below 50%. In the case of cephalosporins, aminoglycosides,

and glicilglicinas tigeciclina sensitivity reached maximum 82.8%. Carbapenems, an important marker for the presence of KPC ranged from 80% to 96.7% sensitivity. No MBL was detected, the presence of KPC was found in only 3.3% swabs surveillance and 59% were positive for ESBL. The clinical unit where there was a higher prevalence of *K. pneumoniae* was in the emergency room followed by the ICU.

KEYWORDS: *Klebsiella pneumoniae*, KPC, ESBL, sensitivity, antimicrobial.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil As infecções nosocomiais, na atualidade, representam um grande problema de saúde pública, pois aumenta significativamente a morbidade e mortalidade dos pacientes¹. Dentre os patógenos causadores encontramos as bactérias Gram-negativas da família Enterobacteriaceae comumente isolados nos laboratórios de microbiologia clínica utilizando o método de disco-difusão, seguindo critérios estabelecidos pelo *Clinical end Laboratory Standarts Institute* (CLSI), o qual revê e atualizam se necessário anualmente estes critérios. Dentre a família das Enterobacteriaceae destacam-se dois gêneros comumente causadores de infecções e com elevada taxa de resistência bacteriana: a *Escherichia spp.* e a *Klebsiella spp.*². A *Klebsiella pneumoniae* é a espécie mais comum dentre as *Klebsiella spp* causadoras de surtos nosocomiais, sua taxa de resistência vem crescendo e se modificando no decorrer dos anos, atualmente o principal isolado são as das betalactamases, grupo que degrada os fármacos betalactâmicos os quais foram desenvolvidos originalmente para vencer a resistência bacteriana conferida pelas betalactamases comuns¹. Um exemplo desse mecanismo de resistência é o das betalactamases de amplo espectro (ESBL), enzima codificada por plasmídeo distribuída amplamente entre as enterobactérias, podendo vir acompanhadas de genes de resis-

tência a aminoglicosídeos e cloranfenicol. De forma conceitual elas hidrolisam a cadeia oxamino-betalactâmica, degradando as penicilinas, cefalosporinas de primeira, segunda, terceira e quarta geração, monobactâmicos, exceto carbapenêmicos e cefamicinas³. No momento, além da ESBL, outras três são as principais betalactamases de interesse clínico e com espectro de ação distinto: *Klebsiella pneumoniae* carbapenase (KPC); metalobetalactamase (MBL) e betalactamase classe C (AmpC). Com o passar dos anos e com a prescrição irrestrita de antimicrobianos de amplo espectro o surgimento de ESBL não foi a única evolução do microrganismo para se adaptar ao meio adverso durante o tratamento de alguma infecção⁴. Drogas como aminoglicosídeos e carbapenêmicos que eram escolha para o combate da ESBL devido a sua estabilidade hidrolítica e capacidade de penetrar na bactéria adquiriu outros mecanismos de resistência⁵. A resistência aos carbapenêmicos é conferida por carbapenases presentes em KPC e MBL que perdem proteínas da membrana externa que são usadas pelo fármaco como via de entrada para o seu interior, entre outros mecanismos⁶. A KPC é resistente a todos os betalactâmicos, mesmo àqueles associados a inibidores de betalactamases. É comumente encontrada em *K. pneumoniae* mas existe relatos de *Enterobacter spp.* e *Salmonella spp.* Por se tratar de um mecanismo que confere resistência a todos os betalactâmicos incluindo os carbapenêmicos, muito utilizados no tratamento de infecções graves causadas por bactérias multirresistentes e ser um mecanismo emergente, a sua constante vigilância é justificável e recomendada⁷. O grande problema das infecções causadas pelas cepas resistentes é quando afetam pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI), que possuem um quadro já debilitado com fatores de risco inúmeros como a administração de grandes quantidades de antibióticos, doenças crônicas, procedimentos invasivos, tratamento imunossupressores entre outros. De acordo com Meyer (2011)⁸, o aparecimento de alguma dessas enzimas de resistência bacteriana como a ESBL, por exemplo em um hospital de Porto Alegre foi de 63,8% das amostras identificadas como *K. pneumoniae* positivas para algum mecanismo de resistência, outros estudos passados demonstravam uma incidência de 30% chegando a 60% em estudos mais recentes. Estes resultados demonstram que a frequência de ESBL vem aumentando, mas deve-se levar em consideração também que a incidência pode ser diferente em outras regiões e até estabelecimentos clínicos de uma mesma região, devido a fatores como complexidade dos casos atendidos, número de leitos de UTIs, lotação acima da capacidade desse estabelecimento clínico e principalmente a atuação da comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH)^{1,9}. Tragante (2008)⁴ constatou que a mortalidade de recém-nascidos em uma UTI neonatal em Natal/RN com *K. pneumoniae* ESBL foi de 42,8%

onde todos utilizavam terapias invasivas e antibacterianos de amplo espectro. Com isso, o tratamento à base de betalactâmicos de amplo espectro falha e surge a necessidade do uso de carbapenêmicos como opção terapêutica eficaz, podendo induzir uma seleção para as bactérias que degradam os carbapenêmicos (KPC e/ou MBL). A avaliação do perfil de resistência em cada estabelecimento de saúde periodicamente oferta um dado importante para limitar sua disseminação, contribuindo para a redução dos índices de mortalidade e morbidade. Essa disseminação pode diminuir por meio de medidas rigorosas de controle de infecção hospitalar, além da redução do uso indiscriminado de antibacterianos de amplo espectro, evitando assim a instalação endêmica desses patógenos, que possui impacto negativo na sobrevivência de pacientes de risco como os internados em UTIs, imunocomprometidos entre outros.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo e descritivo das culturas microbiológicas positivas para *K. pneumoniae* isoladas de pacientes ambulatoriais e internados no Hospital Universitário (HU), da Universidade Estadual de Maringá (UEM) – Paraná. Foram analisados dados do sistema Phoenix® BD provenientes de diversos materiais biológicos coletados no período de novembro de 2013 a outubro de 2014 contabilizando um ano. Além do tipo de material biológico, dados como a resistência bacteriana, setor médico solicitante e incidência da *K. pneumoniae* em materiais como sangue e urina foram analisados mais a fundo. O estudo levou em consideração todas as amostras biológicas analisadas mesmo as provenientes de um mesmo paciente. O isolamento das bactérias foi realizado por meio de culturas padronizadas para cada tipo de amostra e sua identificação e antibiograma das cepas de *K. pneumoniae* foram realizadas pelo sistema automatizado Phoenix® BD. Os marcadores de resistência utilizados pelo laboratório para determinação da resistência aos antimicrobianos segue nota técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) 01/2013. Amicacina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina, ampicilina-sulbactam, aztreonam, cefazolina, cefepima, cefotaxime, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, imipenem, levofloxacina, meropenem, nitrofurantoina, piperacilina-tazobactam, tetraciclina, tigeciclina, tobraicina e trimetoprim-sulfametoxazol foram os antimicrobianos analisados neste estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período de novembro de 2013 a outubro de 2014 foram realizadas 61 identificações de *K. pneumoniae*. Sua presença foi de 54,1% (33) na urina, 26,2% (16) nas amostras de sangue, 8,2% (5) nas secreções,

3,3% (2) em líquidos e outros materiais, o percentual nas pontas de cateter foram de 4,9% (3).

Tabela 1. Distribuição dos isolados de *K. pneumoniae* em diferentes materiais clínicos em números absolutos e percentuais.

Material Clínico	<i>K. pneumoniae</i>	
	N	%
Urina	33	54,1
Sangue	16	26,2
Secreções	5	8,2
Líquidos	2	3,3
Ponta de cateter	3	4,9
Outros	2	3,3
Total	61	100,0

As solicitações de uroculturas totalizavam 1069 das quais 769 (71,9%) foram negativas e 300 (28,1%) positivas das quais 33 eram *K. pneumoniae*. Os microrganismos mais encontrados foram a *Escherichia coli* com 43,0% (129) positivas, seguida pela *K. pneumoniae* com 11,0% (33), *Enterococcus faecalis* com 10,7% (32) e *Pseudomonas aeruginosa* 7,0% (21). No sangue foram coletas 2119 amostras (garrafas de hemoculturas) sendo 1847 (87,2%) negativas e 272 (12,8%) positivas das quais 16 eram positivas para *K. pneumoniae*. Outros isolados importantes encontrados neste material foi o de 20,2% (55) amostras positivas para *Staphylococcus aureus*, seguidos por 16,2% (44) de *Staphylococcus epidermidis*, 7,0% (19) *Enterococcus faecalis* e as 5,9% (16) identificadas como *K. pneumoniae*.

Tabela 2. Principais isolados de Uroculturas em números absolutos e percentuais.

Microrganismo	Uroculturas	
	n	%
<i>Escherichia coli</i>	129	43,0
<i>K. pneumoniae</i>	33	11,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	32	10,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	7,0
outras	85	28,3
total	300	100,0

Tabela 3. Principais isolados encontrados no sangue em números absolutos e percentuais.

Microrganismo	Sangue	
	n	%
<i>S. aureus</i>	55	20,2
<i>S. epidermidis</i>	44	16,2
<i>E. faecalis</i>	19	7,0
<i>K. pneumoniae</i>	16	5,9
Outros	138	50,7
total	272	100,0

Os antimicrobianos testados estão disponibilizados conforme gráfico onde demonstra a porcentagem de *K. pneumoniae* sensível ao dado antimicrobiano. A classe das penicilinas representadas por amoxicilina-clavulanato, ampicilina, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam possuem no máximo sensibilidade de 55,7% das amostras de *K. pneumoniae* mesmo quando associadas a inibidores de beta-lactamases. As cefalosporinas: cefazolina, cefepima, cefotaxime, cefoxitina, ceftriaxona, cefuroxima variam a sensibilidade de 16,7% até 72,1%. Ertapenem, imipenem e meropenem representantes dos carbapenêmicos possuem uma sensibilidade de 80% a 96,7% dessas cepas de *K. pneumoniae*. O aztreonam um monobactâmico possui uma sensibilidade de 41,7%. Na classe das quinolonas a sensibilidade foi de 15% a 47,5% (ciprofloxacina, levofloxacina e nitrofurantoina). Já com a classe dos aminoglicosídeos a sensibilidade dos antimicrobianos amicacina, gentamicina e tobraicina variou de 55,7% a 82%. A tetraciclina apresentou sensibilidade de 54,1% enquanto a representante da classe das gliciliclinas, o tigeciclina apresentou uma sensibilidade de 82,8%. O sulfametoxazol-trimetopria com uma sensibilidade de 39,3% para as cepas de *K. pneumoniae* identificadas no período de outubro de 2013 a novembro de 2014.

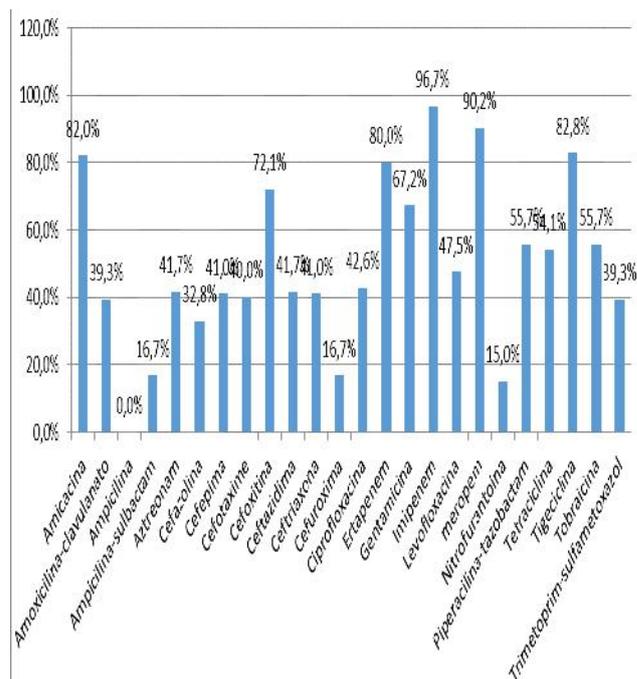


Figura 1. Porcentagem de *K pneumoniae* sensível.

De acordo com os marcadores de resistência nenhuma MBL foi detectada, a presença de KPC foi encontrada em duas amostras (3,3%) ambas em swabs de vigilância. Já as ESBP, das 61 *K. pneumoniae* identificadas, 36 (59,0%) foram positivas para ESBP enquanto 25 (41,0%)

foram negativas. A distribuição de *K. pneumoniae* de acordo com a unidade solicitante da requisição da cultura e identificação foi de 39,3% no pronto atendimento, 27,9% nas UTIs adulto, pediátrica e neo-natal seguido pelas enfermarias com 19,7%, o ambulatório ficou com 13,1% dos isolados

4. DISCUSSÃO

Klebsiella pneumoniae é um patógeno de grande importância no meio hospitalar, sendo frequentemente relacionado com infecções nosocomiais principalmente em paciente imunocomprometidos ou já muito debilitados. Devido à gravidade dessas infecções, a investigação constante juntamente com medidas de controle de infecção hospitalar rigorosas e efetivas podem diminuir a prevalência dessas infecções. O estudo demonstrou que nesse dado estabelecimento de saúde a prevalência de *k. pneumoniae* em uroculturas foram de 11% sendo o segundo microrganismos mais prevalentes, vindo atrás apenas da *E. Coli* com 43%, resultado semelhante ao encontrado por Passadouro (2014)¹⁰ em Portugal, mas superior ao encontrados em outros estudos onde a prevalência da *K. pneumoniae* variam de 3,7% a 10%^{11,12} indicando um aumento significativo de sua prevalência com o passar dos anos. As uroculturas continuam sendo o tipo de material onde as *K. pneumoniae* mais prevalecem com 54,1% das amostras seguido pelos materiais sangue, secreções e ponta de cateter somando juntas 39,3%, materiais estes muito coletados em pacientes debilitados, imunocomprometidos como os internados em UTIs e semi-intensivos que já possuem um prognóstico ruim decorrente de outras doenças agravados por este quadro. Os resultados observados nas amostras de sangue apresentam algumas divergências com o estudo de Alves *et. al* (2012)¹³ onde a *K. pneumoniae* apresenta uma prevalência maior, de 8,1% e neste estudo 5,9%. O microrganismo mais prevalente é o *S. epidermidis* com 45,5%, seguido pela *S. aureus* (13,0%) e *P. aeruginosa* (12,2%) neste estudo a prevalência de *S. epidermidis* é de 16,2% a explicação para esse resultado poderia ser o controle eficaz na coleta do material evitando microrganismos contaminantes como o *S. epidermidis* um comensal presente comumente na pele¹⁴ ou a diferença da realidade regional e hospitalar possibilitando essa grande diferença afirmando assim a importância de estudos epidemiológicos nos hospitais para uma política de infecção hospitalar mais eficaz com a realidade enfrentada em cada estabelecimento de saúde. A *K. pneumoniae* foi encontrada com maior frequência no pronto atendimento com 39,3% seguido das UTIs com 27,9%, vale a pena destacar que o número de atendimentos realizados no pronto atendimento do hospital é maior que o número de internados nas UTIs elevando assim a taxa de prevalência nesse local, salienta-se ainda que devido à falta de

leitos disponíveis pacientes esperam a liberação de novos leitos de UTIs do próprio hospital ou de outros hospitais no pronto atendimento. Já em relação a sensibilidade da *K. pneumoniae* frente ao antimicrobianos o presente estudo encontrou uma baixa sensibilidade a classe das penicilinas mesmo quando associadas a inibidores de beta-lactamases (55,7%) resultado diferindo do encontrado por Passadouro *et. al* (2014)¹⁰ onde a sensibilidade as penicilinas variou entre 20,4% chegando a 81,1% assim como nos resultados encontrados para a sensibilidade frente as cefalosporinas. Porém os resultados deste estudo estão semelhantes ao encontrado por Gonzáles *et. al* (2013)¹⁵ assim como o resultado para os carbapenêmicos apresentam algumas semelhanças da mesma forma que a classe dos aminoglicosídeos em outro estudo¹⁶. Essa diferença entre os estudos se deve possivelmente ao grupo estudado que se tratava principalmente de pacientes ambulatoriais onde seu estado clínico é melhor que os encontrados internados em hospitais, como os deste estudo. Porém, a baixa sensibilidade encontrada em alguns dos carbapenêmicos é um dado preocupante já que o ertapenem constitui um marcador de resistência aos carbapenêmicos, podendo estar ligado diretamente a enzima KPC ou a outros mecanismos como a produção de outras betalactamases ou a perda de porinas¹⁷. Afirmativa essa constatada pela presença de 3,3% de KPC e 59% de ESBL.

5. CONCLUSÃO

Considerando a alta resistência e a sua capacidade de disseminação a *K. pneumoniae* constitui um importante patógeno hospitalar determinando assim complexas medidas de controle de infecção hospitalar. Estudos mostrando a presença de resistência e o seu perfil ajuda na orientação da melhor terapia desde o começo diminuindo os fracassos terapêuticos. Neste estudo observamos que alguns dos antimicrobianos possuía uma baixa sensibilidade se comparadas com outros estudos. A maioria das identificações de *K. pneumoniae* foram realizadas em uroculturas e no setor do pronto socorro provavelmente devido a maior quantidade de pacientes atendidos nesse local.

REFERÊNCIAS

- [01] Oliveira CBS, Dantas VCR, Neto RM, Azevedo PRM, Melo MCN. Frequência e perfil de resistência de *Klebsiellasp.* em um hospital universitário de Natal/RN durante 10 anos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2011; 47(6):589-94.
- [02] Pasta AAC, Fração FHA, Magalhaes GLG, Quesada RMB. Prevalência e perfil de susceptibilidade antimicrobiana em cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de -lactamases de espectro estendido (ESBL), isoladas de pacientes do Hospital Universitário/UEL. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2008; 40(2):137-41.

- [03] Martins AC, Picoli SU. Métodos alternativos para detecção de betalactamase de espectro estendido em *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2011; 47(4):421-26.
- [04] Tragante CR, Ceccon MEJR, Falcao MC, Seiti M, Sakita N, Vieira RA. Prevalência de sepse por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. *Revista Paulista de Pediatria*. 2008; 26(1):59-63.
- [05] Moroha JLA, Fleuryb Y, Tiac H, Bahia C, Lietard C, Coroller L, Etoh V, Coulibaly A, Labiab R, Leguerinel I. Diversity and antibiotic resistance of uropathogenic bacteria from Abidjan. *African Journal of Urology*. 2014; 20:18-24.
- [06] Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenase (KPC) em *Enterobacteriaceae* de ambiente hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia Medicina Laboratorial*. 2010; 46(1):23-27.
- [07] Soares VM. Emergência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenase (KPC) em um hospital terciário. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2012; 48(4):251-53.
- [08] Meyer G, Picoli SU. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiellapneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. *Jornal Brasileiro de Medicina Laboratorial*. 2011; 47(1):25-31.
- [09] Oliveira AC, Andrade FS, Diaz MEP, Iquiapaza RP. Colonização por micro-organismo resistente e infecção relacionada ao cuidar em saúde. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2012; 25(2):183-9.
- [10] Passadouro Rui, Fonseca R, Figueredo F, Lopes A, Fernandes C. Avaliação do perfil de sensibilidade aos antibióticos na infecção urinária da comunidade. *Acta Medicina Portugal*. 2014; 27(6):737-42.
- [11] Costa MC, Pereira PM, Bolotinha C, Ferreira A, Cardoso R, Monteiro C. Frequência e susceptibilidade bacteriana em infecções urinárias: dados de um laboratório de Lisboa. Parte II. *Revista Lusófona de Ciência e Tecnologia em Saúde*. 2009; 6:87-103.
- [12] Martins F, Vitorino J, Abreu A. Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urinas na região do Vale do Souza e Tâmega. *Acta Medicina Portugal*. 2010; 26: 641-6.
- [13] Alves LNS, Oliveira CR, Silva LAP, Gervásio SMD, Alves SR, Sgavioli GM. Hemoculturas: estudo da prevalência dos microrganismos e o perfil de sensibilidade dos antibióticos utilizados em Unidade de Terapia Intensiva. *Journal Health Science Institute*. 2012; 30(1):44-47.
- [14] Silva J, Ferreira S, Costa E, Resende A, Ramos MH. Agentes etiológicos e contaminantes em hemoculturas. *Revista Portuguesa de Ciências Biomédicas*. 2008; 3:18-21.
- [15] Gonzáles AC, Nieves B, Solórzano M, Cruz J, Puig, J, Moreno M. Caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de -lactamasa de espectro extendido aisladas en dos unidades de cuidados intensivos. *Revista Chilena de Infectología*. 2013; 30(4):374-80.
- [16] Alves AP, Behar PRP. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil. *Revista da AMRIGS*. 2013; 57(3):213-18.
- [17] Almeida LP, Carvalho FP, Marques AG, Ados SP, Bor-toleto RP, Martino MD. Desempenho do disco de ertapenem como preditor da produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase por bacilos Gram-negativos isolados de culturas em um hospital municipal de São Paulo. *Einstein*. 2012; 10(4):439-41.