



***KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENAMASE (KPC): BACTÉRIA MULTIRRESISTENTE A ANTIBIÓTICOS**

Eliana Lacerda da Siva¹
Marcela Souza da Silva²
Elisângela de Andrade Aoyama³
Rafael Assunção Gomes de Souza⁴

¹Acadêmica de Enfermagem. Instituição: Faculdade Juscelino Kubitschek – JK. Brasília, Distrito Federal. *E-mail*: elianalacerda2008@hotmail.com

²Acadêmica de Enfermagem. Instituição: Faculdade Juscelino Kubitschek – JK. Brasília, Distrito Federal. *E-mail*:

³Bióloga. Mestre em Engenharia Biomédica. Professora Titular do Departamento de Enfermagem da Faculdade Juscelino Kubitschek – JK. Brasília, Distrito Federal. *E-mail*: eaa.facjk@gmail.com

⁴Tecnólogo em Radiologia. Mestre em Engenharia Biomédica. Professor Titular do Departamento de Enfermagem da Faculdade Juscelino Kubitschek – JK. Brasília, Distrito Federal. *E-mail*: assundf@hotmail.com

Resumo: Nos dias atuais a *Klebsiella Pneumoniae Carbapenamase* (KPC) constitui um importante mecanismo resistente no meio hospitalar mundial. A pesquisa é importante porque visa reduzir a disseminação, contribuindo na diminuição dos índices de morbimortalidade relacionados a distintas doenças infecciosas. É fundamental a vigilância microbiológica associada as ações da Comissão do Controle da Infecção Hospitalar (CCIH). O objetivo deste trabalho foi descrever a superbactéria *Klebsiella Peneumoniae Carbapenamase* e sua resistência a antibióticos. Foi realizada pesquisa descritiva, utilizando as palavras-chave: ambiente hospitalar, bactérias multirresistentes e controle da infecção. A busca foi realizada nas bases de dados SCIELO, Pubmed, ANVISA e OMS. Foram selecionados 28 trabalhos, sendo utilizados 19 considerados relevantes ao tema, mediante os critérios de inclusão, publicados entre 2010 e 2018. Ressalta-se que bactérias causadoras de infecções têm habilidades de reproduzir mutações e de adquirem resistências. As formas para interromper a proliferação dessas bactérias são: fazer a higiene das mãos dos profissionais, limpeza do ambiente e uso consciente de antibióticos, com o intuito de promover o controle sob a prevalência de microorganismos em ambiente hospitalar.

Palavras-chave: Ambiente hospitalar, bactérias multirresistentes e controle da infecção.

Abstract: Currently, *Klebsiella Pneumoniae Carbapenamase* (KPC) is an important resistant mechanism in the world hospital environment. The research is important because it aims to reduce dissemination, contributing in the reduction of indications of morbimortality related to different infectious diseases. Microbiological surveillance associated with the actions of the Hospital Infection Control Commission (CCIH) is fundamental. The objective of this work was to describe the superbugs *Klebsiella Peneumoniae Carbapenamase* and its resistance to antibiotics. Descriptive research was performed using the following keywords: hospital environment, multiresistant bacteria and infection control.

The search was performed in the databases SCIELO, Pubmed, ANVISA and WHO. Twenty-eight studies were selected, 19 of which were considered relevant to the theme, using the inclusion criteria published between 2010 and 2018. Infection-causing bacteria have the ability to reproduce mutations and acquire resistance. The ways to stop the proliferation of these bacteria are: hygiene of the hands of professionals, cleaning the environment and conscious use of antibiotics, with the purpose of promoting control under the prevalence of microorganisms in a hospital environment.

Keywords: Hospital environment, multiresistant bacteria and infection control.

Introdução

A *Klebsiella Pneumoniae Carbapenamase* (KPC) faz parte da flora intestinal das pessoas sendo transmitida através do contato. A complicação ocorre em pacientes de imunidade baixa, como os que estão com câncer em estágio avançado ou passaram por transplantes, mesmo que os sintomas da KPC sejam comuns como de outras bactérias. Ao adentrar a corrente sanguínea, a superbactéria pode causar febre alta, pneumonia e formação de secreção purulenta. A dificuldade, é que antibióticos que fazem efeito na maioria dos casos, não combatem à KPC [1].

A indiscriminada antibioticoterapia tem elevado nas últimas décadas a quantidade das bactérias patogênicas, que apresenta resistência a inúmeros antibióticos, conhecidas por bactérias multirresistentes. Os fatores envolvidos são muitos na eliminação dos patógenos multirresistentes, como o uso desordenado de antimicrobianos, a realização dos procedimentos invasiva (implantação de próteses, cirurgias e outros). As bactérias possuem capacidade de transferir genes com informações sobre defesa aos antibióticos, afirma Oliveira [1,2].

A resistência bacteriana aos antimicrobianos emergiu como principal problema da saúde na última década. Apesar do desenvolvimento e introdução de outros



antibióticos, o fenômeno tem apresentado crescimento constante. Por enquanto, as superbactérias se mostram bastantes resistentes à maior parte dos antibióticos. Por isso, medidas para prevenir e controlar são extremamente importantes para os hospitais [1,3].

Com o intuito de promover o controle do alto índice dos micro-organismos em ambientes hospitalares, o objetivo deste trabalho foi descrever a superbactéria *Klebsiella Pneumoniae Carbapenamase* e sua resistência a antibióticos.

Materiais e métodos

Foi realizada pesquisa de revisão da literatura, utilizando os descritores: ambiente hospitalar, bactérias multirresistentes e controle da infecção, em trabalhos publicados nas bases de dados SCIELO, PubMed, ANVISA e Ministério da Saúde. Foram pesquisados 28 trabalhos, sendo selecionados 19 considerados relevantes para o tema proposto e publicados entre 2010 e 2018.

Klebsiella Pneumoniae Carbapenemas (KPC)

O termo “KPC” é associado a uma espécie bacteriana, uma enzima encontrada, em 1996, em Carolina do norte. Essa enzima foi identificada em todos os membros clinicamente importantes da família *Enterobacteriaceae*, porém ocorre com mais frequência em *Klebsiella Pneumoniae*. O microrganismo que apresentou resistência maior aos carbapenêmicos (62,0%), acompanhada de *Enterobacter sp.* [1,3].

A KPC, enzima gerada pela bactéria Gram-negativa denominada enterobactérias, sua localização nos isolados de bactérias conferem grande resistência a carbapenêmicos, inativando penicilinas, os monobactâmicos e as cefalosporinas. Os betalactâmicos fazem parte das classes dos fármacos que mais se utiliza em terapias antimicrobiana [1].

Alguns betalactâmicos são: cefalosporinas, penicilinas, os monobactams e os carbapenems. Essas enzimas de betalactamase, que são desenvolvidas pelas enterobactérias, criam resistência a outros betalactâmicos e carbapenems. *Carbapenems* comerciais disponíveis de amplo espectro: Meropenem, Ertapenem, e Imipenem. A resistência da bactéria a medicamentos é considerada um obstáculo de utilidade pública, principalmente no meio hospitalar, os esquemas de uso racional de antibióticos nos hospitais são importantes, pois visam aperfeiçoar a terapia antimicrobiana e minimizar o aparecimento de resistências a bactérias [4,5].

Aspectos Clínicos

O paciente infectado pela KPC apresenta sintomas e sinais como hipotermia, febre, taquicardia, piora respiratória nos casos graves, inchaço, hipotensão, e múltipla falência dos órgãos. Com relação às infecções, bactérias que produzem a enzima da KPC associada com

ventilação mecânica causa pneumonia, infecção sanguínea, infecção urinária, assim como tipos diferentes de infecção. Fora do meio hospitalar, esta bactéria não relata perigo [6,7].

A KPC se aloja no intestino do ser humano, como também é presente em ambiente geral e no meio hospitalar. Sendo uma das principais responsáveis de infecção. Capaz de trocar informação de genes com diferentes bactérias. Surgem mecanismos novos que resistem ao decorrer dos anos a antimicrobianos [3,6].

Diagnóstico

Os métodos utilizados no rastreamento da KPC são diversos tais como disco difusão, focalização isoelétrica, teste Hodge Modificado. Podendo ainda ser pesquisado o *bla_{kpc}* (gene) por ribotipagem ou PCR. O sistema de automação usados no teste que suscetível, pode não identificar de forma precisa os isolados das KPC+. A vigilância é como métodos de resistência emergido no Brasil. Testes especiais são feitos, caso o paciente apresente sintomas, sinais de infecção urinária [8,9].

O médico solicita exames de antibiograma e urina, os testes que realizados confirmam no meio hospitalar. Essa triagem dá-se preferencialmente através de exames microbiológicos utilizando discos de cefalosporina subclasse III e carbapenems em antibiograma, mediante a pequena sensibilidade, recomenda-se teste de Hodge modificado, que tem especificidades e sensibilidade para confirmar se há carbapenemas o teste de PCR, método sensível, preciso e rápido, altamente específico de identificação *bla_{KPC}* [3].

É importante enfatizar como carbapenems compõe uma classe de amplo espectro, que é usada para tratar das infecções que envolvem *Enterobacteriaceae* multirresistente, seu uso é eficaz porque age como antibactericida (causam morte aos microrganismos), agindo contra grande parte dos betalactamase (ESBL), a enzima de betalactamase age como catalisador da hidrólise do anel betalactâmicos [10].

São vários mecanismos de resistência, que inibem a ação dos carbapenems, a resistência aparece, ocasionalmente, da ligação impermeável dessa membrana e as betalactamase cromossômicas e de espectro amplo (ESBL). As carbapenems fazem parte da classe molecular de Ambler e os tipos bacterianos que têm revelado resistência são as que causam infecções urinárias, em particular nos pacientes hospitalizados [11].

Podem causar infecções em feridas e pneumonias, um grande leque de infecções que afeta principalmente as pessoas mais vulneráveis, que estejam doentes caso o diagnóstico for positivo e confirmar que a bactéria é resistente ou sensível a tal antibiótico, devem ser adotados procedimentos. Independentemente se o paciente estiver infectado ou colonizado [2,12].

Transmissão



O gene codificador da KPC chama-se *blaKPC*, plasmídeo que é transmitido pela *Enterobacteriae*, vive num plasmídeo móvel, possuindo facilidade de se transmitir entre bactérias. Estes elementos genéticos são os que produzem resistência maior a medicamentos, tendo um ou vários plasmídeos R isolados do citoplasma de célula da bactéria transferindo resistência a alguns tipos de antimicrobianos [6].

Moléculas de DNA localizadas fora dos cromossomos, que replicam sozinhas, circulantes, sem genes específicos de multiplicação das bactérias, com variedade gênica favorecendo a célula condições de resistir aos antibióticos. A KPC ataca pacientes com morbidades, aqueles pacientes transplantados, com ventilação mecânica, neutropenicos e pacientes em terapia intensiva, por períodos longos de internação e que apresente grandes riscos de infecção e colonização por superbactérias. As cepas que produzem KPC podem causar diversas infecções sendo sua evolução associadas a uma elevada taxa de mortalidade [12,13].

A Comissão de Controle da Infecção Hospitalar (CCIH), órgão deliberativo, subordinado diretamente pelo diretor técnico, deve possuir profissionais capacitados, pois se faz necessário para melhoria do auxílio a saúde, tendo como finalidade estabelecer diretrizes para nortear ações no que refere à prevenção, controle de infecção hospitalar. É essencial que as instituições valorizem o controle e que ajam para conscientizar profissionais que fazem parte da saúde sobre a importância de controlar a infecção hospitalar [14,15].

A transmissão se dá por contato direto, como tocar, ou contato indireto, com excreção ou secreção do paciente infectado e colonizado pela bactéria, por uso de objeto comum. Assim, evitar o toque em superfícies, portas, camas, paredes hospitalares. Também através das mãos da equipe, e de seus instrumentos, como o estetoscópio. Caso tenha necessidade do contato com esses pacientes, lavar as mãos sempre antes e após o contato. Até o momento, bactérias que produzem KPC foram identificadas somente nos pacientes hospitalizados em UTIs, e que foram encontrados no meio hospitalar [12].

Os profissionais que atendem os pacientes contaminados farão medidas de contenção, barreiras usando luvas e avental devendo ser descartados antes de deixarem o quarto de isolamento do paciente. Esta resistência da bactéria pode causar infecções muito difíceis de serem tratadas, permanecendo no local e favorecendo a proliferação das bactérias. Se possível esses profissionais não devem fornecer atendimento a outros pacientes, senão aqueles que estejam infectados, colonizados, para não haver mais contaminações [8,16].

Tratamento

Há uma terapia empírica adequada para infecção das enterobactérias multirresistentes que são a utilização da polimixina E ou polimixina B (colistina), associada a mais de uns antimicrobianos, como aminos glicosídeos

(amicacina ou gentamicina), carbapenêmicos (Doripenem, Meropenem) e tigeciclina, evitando utilizar a monoterapia, por conta do risco de gerar resistência exceto em casos de infecções urinárias sem complicações [9,17-19].

O risco maior persiste na não localização da superbactéria, que pode acontecer com frequência ao se tratar de microrganismo ainda incógnito, ocasionando o tratamento inadequado, que aumenta ainda mais as chances do paciente vir a óbito. Devido à escolha limitada de antibióticos usada no combate das bactérias multirresistentes, vários pesquisadores vêm buscando novos antimicrobianos. As opções do tratamento terapêutico são poucas [11].

Prevenção

A pesquisa é relevante porque visa reduzir a disseminação, e contribui para reduzir os índices ligados a mortalidade e mortalidade por doença infecciosa, por isso é essencial essa vigilância microbiológica, junto à ação da Comissão que Controla as Infecções Hospitalares [7].

O ambiente hospitalar é considerado insalubre, cujas características, formas e divisão do trabalho expõem o profissional que, devido à jornada laboral, passa de forma significativa parte de sua vida neste local. Algumas situações e fatores de trabalho acentuam ou predispoem possibilidade de haver acidentes e doenças devido à exposição ao risco hospitalar. Os profissionais do meio hospitalar devem estar cientes das responsabilidades e riscos que a utilização dos recursos, manuseio de equipamentos e a convivência com os pacientes oferecem [2].

Medidas de controle preventivas das infecções estão relacionadas aos profissionais, quanto maior for o envolvimento do especialista, maior será o controle preventivo. A equipe de trabalho comprometida com suas responsabilidades, podem diminuir a quantidade da infecção hospitalar, tempo de internação do paciente, redução de gastos com antimicrobianos e o fator de multirresistência a várias classes de medicamentos [14].

Utilizando sabonetes próprios e álcool os profissionais da saúde, dentre médicos e enfermeiros, devem desinfetar mãos antes e após o contato a pacientes. Máscaras e óculos também são usados em UTIs. Os visitantes de conhecidos ou parentes hospitalizados devem fazer a criteriosa higiene das mãos [4,14].

A higienização das mãos é uma medida individual simples e indispensável para prevenir infecção relacionada à saúde, tem como finalidades: remoção de sujidades, oleosidades, suor, pelas células descamadas e a microbiota da pele, interrompendo assim a transmissão de infecções por contato. Os profissionais da saúde devem ser incentivados, lembrando sempre o conceito dos cinco momentos para higiene das mãos, nos momentos em que há riscos de transmissão de microrganismos causados por transmissão cruzada pelas mãos: antes de tocar o paciente; antes de realizar proce-



dimento limpo/asséptico; após risco de exposição a fluidos corporais, após tocar o paciente e após contato com superfícies próximas ao paciente [4].

Para não haver o fortalecimento das superbactérias são elaboradas normas para diminuição da indiscriminada comercialização de antibióticos. Cada bactéria é combatida com antibiótico próprio e com dosagens corretas. Só é possível à compra de antibióticos com receituários, o médico emitirá duas vias de receita, uma destinada ao paciente e a outra a farmácia [8].

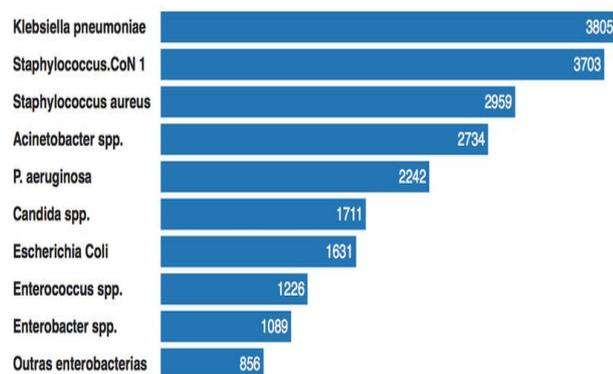
As principais recomendações para redução das bactérias são a vigilância a resistência antimicrobiana, a promoção ao uso adequado de antimicrobianos, a aplicação de normas que são destinadas a coibir as vendas de antimicrobianos sem prescrições e o cumprimento restrito de medidas de prevenção das infecções, como lavar as mãos, sobretudo nos serviços de saúde. Esse uso inadequado ocorre pela automedicação, uso abusivo, prescrição inadequada e, ainda, pela utilização de medicamentos fora das recomendações dadas pelos fabricantes [15,16].

Resultados

As mortes anuais relacionadas aos casos de doenças resistentes aos antibióticos poderão chegar em 2050 a 4,7 milhões na Ásia; 4,1 milhões na África e 392 mil na América latina. No planeta inteiro, serão 10 milhões, a um custo de US\$ 100 trilhões. Nos dias atuais, doenças como a tuberculose, mata aproximadamente 700 mil pessoas por ano. Para que evite maior proliferação, recomenda-se não tomar antibióticos, se automedicando e seguir sempre orientações médicas [1,16].

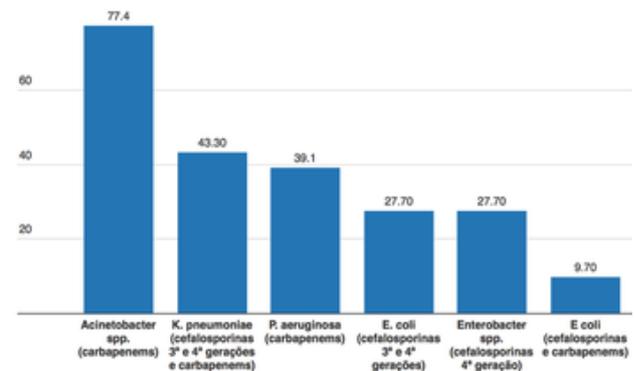
O Gráfico 1 apresenta os números que se referem as infecções da corrente sanguínea em pacientes hospitalizados por bactéria, em 2015 e confirma que a *Klebsiella pneumoniae* (3.805) foi a mais identificada, seguida por *Staphylococcus.CoN 1* (3.703), *Staphylococcus aureus* (2.959), *Acinetobacte spp.* (2.734), *P. aeruginosa* (2.242), *Candida spp.* (1.711), *Escherichia coli* (1.631), *Enterococcus spp.* (1.226), *Enterobacter spp.* (1.089) e Outras enterobactérias (856).

Gráfico 1: As 10 bactérias comuns em UTIs brasileiras [13]



A multirresistência da bactéria está associada com uso incorreto de antibióticos (subdosagem, irregularidade, absorção dos medicamentos baixa, dentre outros), favorecendo as bactérias resistência acumulada e adquirida a diferentes classes de antimicrobianos. No processo evolutivo, a KPC inativa os antibióticos betalactâmicos, carbapenêmicos [7,14]. O Gráfico 2 apresenta o quanto mais resistente uma bactéria, menor as chances do paciente [13] e aponta que 77,4% são *Acinetobacter spp.* (carbapenems), 43,30% *K. pneumoniae* (cefalosporinas 3ª e 4ª gerações e carbapenems), 39,1% *P. aeruginosa* (carbapenems), tanto *E. coli* (cefalosporinas 3ª e 4ª gerações), quanto *Enterobacter spp.* com resultados idênticos de 27,70% e 9,70% *E. coli* (cefalosporinas e carbapenems).

Gráfico 2: Percentual (%) de resistência de bactérias comuns em infecções hospitalares no Brasil é a família de antibióticos a qual elas não respondem



Conclusão

As bactérias sofrem mutações, adquirem resistência e são potenciais ameaças. É muito importante o conhecimento de estratégias e métodos para identificar a KPC e conter sua disseminação, contribuindo na redução dos casos de morbimortalidade.

Todos os profissionais de saúde devem obedecer o protocolo das medidas profiláticas, como a antisepsia do ambiente, da instrumentação cirúrgica, a lavagem das mãos com sabão e utilização do álcool 70% para redução da incidência de surtos e por serem eficazes no controle da disseminação das bactérias multirresistentes.

Referências

- [1] Mostachio A. Characterization of carbapenems and outer membrane proteins of carbapenems *Acinetobacter* resistant spp. Isolates from blood. Dissertation of the master's Program of Infections and Parasitic Diseases. Faculdade de Medicina. São Paulo, 2010.
- [2] Gomes MF, Moraes VL. O programa de controle de infecção relacionada à assistência à saúde em meio hospitalar e o dever de fiscalização da agência nacional de vigilância sanitária. Revista Brasileira



- de Enfermagem. São Paulo. 2017; 18(3):43-61.
- [3] Almeida LP, Carvalho FP, Marques AG, Pereira B, et al. Desempenho do disco Ertapenem como preditor da produção *Klebsiella Pneumoniae* carbapenems de bacilos Gram-negativos isolados de culturas em hospital municipal, São Paulo. *Revista Einstein*. 2012; 4(10):439-441.
- [4] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa. Orientações gerais para higiene das mãos em serviços de saúde. Nota Técnica nº 1 /2018 Brasília - DF, 2018.
- [5] Delage D, Gotardelo A, Silva GA. Prevenção, controle da infecção hospitalar: um desafio em instituição de saúde de Juiz de Fora. *Revista Baiana de Saúde Pública*. Salvador. 2011; 359(4):984-1000.
- [6] Cotrim E, Rocha R, Ferreira M. *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase-KPC Enterobacteriae: o desafio; bactérias multirresistentes. Pós em revista Ed. 5, 2012.
- [7] Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Tiago Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em *Enterobacteriaceae* de ambiente hospitalar. *J Bras Patol Med Lab*. 2010; 46(1):23-27.
- [8] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa. Identificação, medidas, prevenção, controle da infecção relacionada à assistência da saúde dos microrganismos multirresistente. Nota técnica. No 1/ 2012.
- [9] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa. Prevenção, medidas, controle de infecção da enterobactérias multirresistente. Nota Técnica nº 1/2013 Brasília-DF, 2013.
- [10] Oliveira R. Nota sobre *Klebsiella pneumoniae* que produz carbapenemase - KPC. Serv. Estadual de Cont. de Infecção. Mato Grosso, 2011.
- [11] Del Peloso P. Antibiograma: NCCLS, Kirby-Bauer e Automação. Uma visão crítica. Sociedade Brasileira de Patologia clínica – SBPC 2010.
- [12] Gomes PL, Quintanilha V, Coutinho FA, Freitas HR, et al. Enterobactérias produtoras de carbapenemas: prevenção da disseminação de Superbactérias em UTIs. *Revista Ciências da Saúde*, Brasília. 2016; 14(2):175-185.
- [13] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 44. Ementa: Dispõe sobre controle dos medicamentos de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isolados ou em associação e de outras providências. Diário oficial da união, Seção 1, N° 207. Out. 2015.
- [14] Peloso PFD, Barros MFL, Santos FA. Sepsis por *Serratia marcescens* KPC. 2010; *Bras Patol Med Lab*. 2010; 46(5):365-367.
- [15] Beirão E. Caracterização clínica e microbiológica da infecção por *Klebsiella Pneumoniae* kpc no Brasil. *Jornal Brasileiro Infectologia*. 2011; 15(1):69-73.
- [16] Silva PS, Gomes LS, Ferro RL. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. *Caderno Saúde Coletiva*. 2018; 26(1):15-22.
- [17] Brasil. Secretaria do Estado da Saúde. Relatório sobre Enterobactérias que produz carbapenemas tipo KPC relativo à semana epidemiológica 42. Brasília-DF, 2011.
- [18] Oliveira MV, Cardoso AMA. Importância da Detecção de Enterobactérias Produtoras de Carbapenemas pelo Teste de Hodge Modificado. *News-Lab*. 2012; 113:168-172.
- [19] Seibert G, Hörner R, Meneghetti HB, et al. Infecção hospitalar por enterobactérias de KPC em hospital escola. *Revista Einstein*. 2014; 12(3):282-286.