

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
MIRELE GONCALVES SANTANA CORREIA

**KLEBSIELLA PNEUMONIAE E SEUS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA  
AOS ANTIBIÓTICOS**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2023

MIRELE GONCALVES SANTANA CORREIA

**KLEBSIELLA PNEUMONIAE E SEUS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA  
AOS ANTIBIÓTICOS**

Artigo científico apresentado à  
Academia De Ciência e Tecnologia,  
como um dos requisitos para  
Obtenção do título de Especialista em  
Microbiologia Clínica e Laboratorial.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2023

## 1 INTRODUÇÃO

São várias as bactérias gram-negativas existentes no ambiente hospitalar, algumas da própria microbiota normal, dentre elas as pertencentes à família das *Enterobacteriaceae*, como a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli* e *Enterobacter spp.*, e também as pertencentes aos bacilos gram-negativos não fermentadores, como a *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, sendo 70% responsáveis por infecções hospitalares nos Estados Unidos (FALAGAS et al., 2014; NORDMANN et al., 2014; GUH et al., 2015).

Enzimas do tipo KPC podem ser encontradas de forma frequente em *Klebsiella Pneumoniae*, estando relacionada à infecções nosocomiais, como infecções do trato urinário, sepse, pneumonia e infecções intra-abdominais, podendo ser transmitidas através do contato com superfícies contaminadas (CHEN et al., 2014).

A *Klebsiella Pneumoniae* se destaca como multirresistente devido à sua capacidade de produzir Carbapenemases. (Abrantes & Nogueira, 2017)

Uma das grandes causas dessa resistência a esses antibióticos, é devido ao uso indiscriminado de antibióticos, muitas pessoas usam na maioria das vezes sem a necessidade real do medicamento.

O presente artigo tem como finalidade descrever a multirresistência aos antibióticos da bactéria *Klebsiella Pneumoniae*, os riscos que sua infecção oferece e o impacto no ambiente hospitalar.

## 2 DESENVOLVIMENTO

A *Klebsiella Pneumoniae* está diretamente relacionada à infecções graves em pacientes hospitalizados nas UTI's com suporte de ventilação mecânica. (Li et al., 2014). Essas infecções precisam de uma porta de entrada, como intubação orotraqueal, traqueostomias, cateter venoso central, assim como outros procedimentos invasivos. Sendo assim, uma das maiores causas de infecções pelas KPC em pacientes imunodeprimidos, são os procedimentos invasivos realizados na UTI, mas principalmente, a colonização dessa bactéria devido ao contato direto (Ribeiro et al., 2015).

Pacientes hospitalizados de forma prolongada, uso frequente de antimicrobianos e os procedimentos invasivos, crianças, idosos e pacientes com baixa imunidade aumentam a chance de adquirir a KPC (BORGES et al., 2015).

Os principais sintomas dos pacientes contaminados pela KPC são hipotermia, febre, taquicardia, piora respiratória em casos graves, inchaço, hipotensão e até falência múltipla dos órgãos em caso de infecção sistêmica. Em casos de pacientes com suporte de ventilação mecânica, a infecção pela KPC pode gerar pneumonia, infecção sanguínea, infecção urinária etc. Já fora do ambiente hospitalar, ela não apresenta perigo ao ser humano. (COTRIM; ROCHA; FERREIRA, 2012); (DIENSTMANN et al., 2010)

É importante detectar infecções graves pelos microrganismos produtores de KPC, onde é feita a identificação laboratorial desses bacilos Gram negativos, para que possa iniciar o tratamento adequado para poder controlar a infecção e ainda evitando uma propagação desta bactéria. (DE MELO, 2014)

As bactérias Gram-negativas denominadas enterobactérias, produzem uma enzima que é a KPC, fazendo com que se tornem resistentes aos carbapenêmicos, inativando a ação de alguns betalactâmicos. Os fármacos betalactâmicos são os mais utilizados no tratamento antimicrobiano.

As  $\beta$ -lactamases é um dos principais produtores de enzimas que degradam o antibiótico que contém o anel betalactâmico. As  $\beta$ -lactamases possuem diferentes tipos de degradação, dentre elas, as penicilinases, cefalosporinases,

cefamicinases,  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases (CHIOTOS et al, 2016).

Com o avanço da tecnologia, várias novas técnicas em microbiologia clínica vêm sendo desenvolvidas para a identificação desses microrganismos e verificação de sua susceptibilidade (ROSSELLÓ; PÉREZ, 2016).

Os laboratórios de microbiologia clínica vêm crescendo cada vez mais, desenvolvendo sistemas automatizados e aumentando a demanda em testes rápidos como diagnósticos moleculares, microbiologia digital e espectrometria de massa, para agilizar cada vez mais o diagnóstico devido ao aumento de infecções por esses microrganismos (VILA et al., 2017).

É recomendado através da Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) que as bactérias que apresentam resistência a cefalosporinas de terceira geração e demonstrasse sensibilidade diminuída aos carbapenens, fosse feito a pesquisa de KPC. Essa pesquisa é feita através do teste de susceptibilidade a antimicrobianos (TSA), utilizando a disco-difusão, empregando discos de imipenem, meropenem, ertapenem e cefalosporinas de terceira geração e confirmado através do teste de Hodge modificado, conforme protocolo estabelecido pelo CLSI (CLSI, 2014).

Pelo TSA, as cepas podem ser avaliadas através da concentração inibitória mínima (MIC), o nível de resistência da *K. pneumoniae* em relação a cada antibiótico (LU et al., 2017).

É de extrema importância a determinação do MIC ou CIM, e do CBM (Concentração bactericida mínima), para evitar uma concentração elevada desnecessária dada ao paciente, podendo causar toxicidade ou até mesmo para evitar administrar uma dose muito baixa que não faça efeito contra o microrganismo (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017)

Temos também, outros métodos utilizados no laboratório para o diagnóstico e a identificação dos níveis de resistência, como o E-test, microdiluição em caldo e PCR.

O E-test é feito a partir de uma placa de ágar Mueller Hinton e uma fita plástica contendo doses decrescentes do antimicrobiano. É semeado uma amostra teste

de concentração  $1,5 \times 10^8$  UFC/ml e após 15 minutos a sementeira é colocada na fita. Após o período indicado de incubação, mede-se a concentração inibitória mínima (MIC), avaliada pelo ponto de inserção da fita do E-test e a zona de inibição do crescimento do microrganismo (GIRLICH et al., 2013).

Temos também a microdiluição em caldo, onde é utilizada uma placa de microdiluição estéril com 96 poços, deve ser feita uma suspensão duas vezes maior que a concentração da droga, com diluição 1:2 e colocado 100  $\mu$ L com o auxílio de uma pipeta em cada fileira de 1 a 10. Em cada fileira contêm concentrações diferentes em ordem decrescente, sendo na primeira 16 $\mu$ g/ml e na última de menor concentração da droga contendo 0,12 ou 0,03 $\mu$ g/ml. Estas placas podem ficar armazenadas até 6 meses embaladas em plástico filme e em saco plástico desde que em temperaturas de  $-70^{\circ}\text{C}$  (CUNHA, 2014).

Outro teste utilizado é o PCR (reação em cadeia da polimerase), é um teste sensível e específico.

*Este teste é feito utilizando iniciadores específicos para os genes blaKPC, blaKPC2 ou blaKPC3 para a identificação de amostras portadoras dos genes. São utilizados isolados tanto de colônias bacterianas ou espécimes clínicos. Trata-se de um teste com resultados disponíveis mais rapidamente quando comparados a culturas in vitro (MACIEL; DE MATOS, 2013).*

Por se tratar de um exame molecular, o PCR permite diferenciação da Carbapenemase tipo KPC dos demais tipos, como MBL e OXA-carbapenemase, porém apenas algumas variações podem ser diferenciadas por possuírem limitações para PCR multiplex, além do custo elevado (CUNHA, 2014).

Em relação ao tratamento ainda há dúvidas sobre o uso de antibióticos de 3ª geração, como o meropenem, sendo que seu MIC contra as cepas de KPC é  $>16$  mg/l, devido à produção de carbapenemase (TUMBARELLO et al., 2015). Se o Meropenem for utilizado como tratamento, sua administração deverá ser monitorada, pois necessitaria de doses maiores para ser eficaz nas infecções, podendo aumentar o MIC de 16 mg/l para até  $<64$  mg/l (PEA et al., 2017; BASSETTI & PEGHIN, 2020).

O meropenem-vaborbactam foi proposto como uma nova forma de tratamento, onde é combinado o carbapenêmico Meropeném com outro  $\beta$ -lactâmico, o vaborbactam, mostrando resultados contra os produtores de carbapenemase de classe A e inibindo a produção de carbapenemase de classe C nas cepas de KPC (BASSETTI & PEGHIN, 2020).

*O Meropenem-vaborbactam foi recentemente licenciado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para ITU complicada, evoluída para pielonefrite, infecções intra-abdominais complicadas (CIAI), quadros de pneumonia nosocomiais, pneumonia associada ao ventilador (PAVM) e infecções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em adultos (BASSETTI & PEGHIN, 2020).*

Foi observado um aumento na eficácia do tratamento para KPC com o uso da monoterapia do Meropenem-vaborbactam, onde teve uma melhora significativa nos quadros de neurotoxicidades quando comparado com as terapias convencionais já disponíveis, como as polimixinas, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, tigeciclina e fosfomicina, e até mesmo redução na taxa de mortalidade. É preciso administrar as concentrações ideais administradas desta monoterapia para evitar que se crie resistência aos fármacos no uso contra infecções (BASSETTI & PEGHIN, 2020).

Outra combinação de fármacos é a ceftazidima-avibactam, que foi aprovada pelo FDA em 2015 nos EUA e no Brasil em 2018, pela ANVISA (SCHIRMER et al., 2020; ANVISA, 2021). O avibactam é um inibidor de  $\beta$ -lactamase que tem ação contra as carbapenemases de classe A, C e algumas de classe D produzidas pelas cepas da KPC, e a ceftazidima é uma cefalosporina antipseudomonal de terceira geração (SHIELDS et al., 2017; SCHIRMER et al., 2020).

Houve uma redução quanto à resistência da KPC à combinação desses dois fármacos, e tem sido utilizado para o tratamento de quadros nosocomiais de pneumonia, pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) e infecção do trato urinário (ITU), e é necessário o uso associado de metronidazol quando se tratar de infecção intra-abdominal (SCHIRMER et al., 2020).

O Meropenem, Ertapenem e Imipenem são Carbapenens disponíveis de amplo espectro. É de grande importância que seja feito o uso racional de antimicrobianos nos hospitais para minimizar a resistência de bactérias a medicamentos e melhorar a terapia antimicrobiana (ANVISA, 2018); (DELAGE; GOTARDELO; SILVA, 2011).

A resistência aos antibióticos está relacionada a alguns fatores, como a quantidade prescrita com o uso indiscriminado e genes codificadores de resistência. A agricultura, saúde humana, meio ambiente e saúde dos animais, tem relação direta com esses fatores (COLLIGNON, 2015).

A resistência aos antibióticos tem um custo alto relacionado a vários aspectos, tanto no aumento de doenças e mortalidade quanto na produção de novos fármacos, que teria um preço elevado e se tornaria praticamente inacessível, principalmente em países subdesenvolvidos.

A resistência do microrganismo ao fármaco pode ser diferenciada em dois tipos: intrínseca ou adquirida. A intrínseca é aquela já existente nos genes dos microrganismos e não apresenta risco ao tratamento terapêutico, basta conhecer sua etiologia e o mecanismo de ação dos fármacos (CULYBA, MO, KOHLI, 2015). Já a resistência adquirida, é uma modificação genética que ocorre na bactéria, alterando sua característica natural, que pode ocorrer por mutação cromossômica ou por mecanismo de transferência genética, podendo assim se tornar altamente resistente a antibióticos que normalmente não seriam (COSTA, 2016).

Os  $\beta$ -lactâmicos possuem ação antimicrobiana devido à presença do anel  $\beta$  - lactâmico em seu núcleo estrutural.

A resistência aos  $\beta$ -lactâmicos surge devido a modificação dessa estrutura do antimicrobiano e de sua permeabilidade. Os  $\beta$ -lactâmicos são destruídos através de mecanismos enzimáticos das bactérias e da criação de uma via metabólica alternativa. Para evitar essa destruição, vem sendo utilizado a combinação deste antimicrobiano a um inibidor de  $\beta$ -lactamase. Os inibidores são ligados irreversivelmente às  $\beta$ -lactamases como substratos suicidas mantendo-as

inativas, porém as ESBL são mais resistentes à ação dos inibidores de  $\beta$ -lactamases (AZEVEDO, 2014; TAVARES, 2001).

## CONCLUSÃO

Podemos observar que uma das maiores causas da *Klebsiella Pneumoniae* ter se tornado multirresistente, está relacionado ao uso indiscriminado dos antibióticos e até mesmo um descuido dos profissionais da saúde no ambiente hospitalar. E como o custo da produção de novos fármacos seria elevado, há várias maneiras de pelo menos diminuir a proliferação desta bactéria.

O paciente jamais deve fazer o uso de antibiótico sem orientação médica, evitando assim, que venha a surgir novas bactérias multirresistentes, os profissionais da saúde devem sempre fazer a higienização das mãos de forma correta, evitando transmitir a bactéria de um paciente pra outro.

A fim de diminuir a taxa de infecção, pode ser administrado treinamentos mensais com os profissionais da saúde, orientando-os para que eles possam também orientar os pacientes, orientar os médicos a prescreverem antibióticos mais específicos para cada caso, em vez do de amplo espectro, o que ajudaria a diminuir o uso de um antibiótico inadequado e gerar resistência, diminuindo assim a taxa de mortalidade por bactérias multirresistentes.

## REFERÊNCIAS

ABRANTES, J. A. & NOGUEIRA, J. M. R. (2017). The use of phenotypic tests for the research of carbapenamases in enterobacteria: a tool for clinical orientation. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – ENSP/Fiocruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 10.21877/2448-3877.201700607.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico, RM Controle. 2007. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/conceitos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm)

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. 2021. Disponível em: <https://bit.ly/3d78Ton>. Acessado em 20/04/2023.

Azevedo SMM. Farmacologia dos antibióticos beta-lactâmicos [tese]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014.

BASSETTI, M. & PEGHIN, M. (2020). How to manage KPC infections. *Ther Adv Infect Dis*, 14(7), 2049936120912049. 10.1177/2049936120912049

BORGES, F. K.; MORAES, T.A.; DREBES, C. V. E. et al. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de 15 Porto Alegre, Brasil. *Clin Biomed Res* 2015;35(1):20-26. doi: 10.4322/2357 9730.51134.

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.

CHIOTOS, K.; HAN, J. H.; TAMMA, P. D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. *Current infectious disease reports*, v. 18, n. 1, p. 2, 2016.

CLSI (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE); Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Twenty- Fourth Informational Supplement. M100-S24, v. 34, nº 1, 2014.

COLLIGNON, P. Antibiotic resistance: are we all doomed? *Journal of Internal Medicine*. 2015; 45(11):1109-15.

COSTA, A. L.; SILVA, J.; SOUZA, A. C. (2016) Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (Unifap)*, Macapá. 7(2),45-57.

COTRIM E, ROCHA R, FERREIRA M. *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* - KPC *Enterobacteriaceae*: o desafio; bactérias multirresistentes. Pós em revista Ed. 5, 2012.

CULYBA, M.J.; MO, C.Y.; KOHLI, R.M. Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance. *Biochemistry*. 2015; 54(23):3573-82.

CUNHA, V. O. Bactérias multirresistentes *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* – Enzima KPC nas infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS). Monografia. 2014. Universidade Federal de Minas Gerais.

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.

DE MELO, F. M. O teste de Hodge Modificado – Avaliação de enterobactérias sensíveis a carbapenêmicos. Monografia. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Ribeirão Preto. 2014.

DIENSTMANN, R. et al. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) em *enterobacteriaceae* de ambiente hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, p. 23-27, fev. 2010. doi: 10.1590/S1676- 24442010000100005.

FALAGAS, Matthew E.; TANSARLI, Giannoula.S.; KARAGEORGOPOULOS, Drosos.E.; VARDAKAS, Konstantinos Z. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Emerging Infectious Diseases*, v. 20, n. 7, p. 1 -6, 2014.

GIRLICH, D. et al. Evaluation of Etest® strips for detection of KPC and metallo-carbapenemases in *enterobacteriaceae*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, v. 77, n. 3, p. 200-201, 2013.

GUH, Alice Y. et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. *Journal of American Medical Association*, v. 314, n. 14, p. 1479-1487, 2015.

LI, W., SUN, G., YU, Y., LI, N., CHEN, M., JIN, R., JIAO, Y. & WU, H. (2014). Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China. *Clin Infect Dis*, 58(2), 225-32. [10.1093/cid/cit675](https://doi.org/10.1093/cid/cit675).

LU, B., ZHOU, H., ZHANG, X., QU, M., HUANG, Y. & WANG, Q. (2017). Molecular characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from stool specimens of outpatients in sentinel hospitals Beijing, China, 2010-2015. *Gut Pathog*, 30(9), 39. [10.1186/s13099-017-0188-7](https://doi.org/10.1186/s13099-017-0188-7).

MACIEL, B. C.; DE MATTOS, L. P. V. A bactéria multirresistente *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC). *Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)*, v. 1, n. 2, 2013.

MOSTACHIO A. Characterization of carbapenemas 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.

NORDMANN, Patrice. Carbapenemase- producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge. *Médecine et Maladies Infectieuses*. v. 44, p. 51–56, 2014. NORDMANN, Patrice; NAAS, Thierry; POIREL, Laurent. Global Spread of Carbapenemase producing . Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*. v. 17, n. 10, p. 1791-1798, 2011.

RIBEIRO, S. M., DE LA FUENTE-NÚÑEZ, C., BAQUIR, B., FARIA-JUNIOR, C., FRANCO, O. L., & HANCOCK, R. E. (2015). Antibiofilm peptides increase the susceptibility of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(7), 3906–3912. <https://doi.org/10.1128/AAC.00092-15>

ROSSELLÓ, G. A. M.; PÉREZ, M. A. B. Antibiograma rápido em Microbiología Clínica. Rapid antibiotic susceptibility test in Clinical

Microbiology. *Enfermidades Infecciosas Microbiol Clin, Madri*, v.34, n.1, p. 61-68, 2016.

SHIELDS, R. K., NGUYEN, M. H., CHEN, L., PRESS, E. G., POTOSKI, B. A, et al. (2017). Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*, 61(8), e00883-17. 10.1128/AAC.00883-17

SCHIRMER, A. A., BECCARIA, C. S. & COSER, H. S. (2020). Carbapenemase Producing Enterobacteria (KPC): alternatives for current pharmacotherapy. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, 33(3), 62-69. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>. Acessado em: 20/04/2023.

TAVARES, W. Resistência bacteriana. In: *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2001.

Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2017). *Microbiologia*. Porto Alegre: Artmed.

VILA, J.; GÓMEZ, M. D.; SALAVERT, M.; BOSCH, J. Métodos de diagnóstico rápido microbiología clínica: necesidades clínicas. *Enfermidades Infecciosas Microbiol Clin, Madrid*, v. 35, n. 1, p. 4146, 2017