

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**BÁRBARA GONÇALVES CAETANO
JAYANE MARINS EVANGELISTA**

RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS POR *Klebsiella pneumoniae* (KPC): uma revisão de literatura

**PATOS DE MINAS
2018**

**BÁRBARA GONÇALVES CAETANO
JAYANE MARINS EVANGELISTA**

RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS POR *Klebsiella pneumoniae* (KPC): uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Patos de Minas como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Me. Márden Estevão Mattos Júnior

**PATOS DE MINAS
2018**

RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS POR *Klebsiella pneumoniae* (KPC): uma revisão de literatura

RESISTANCE TO ANTIBIOTICS BY *Klebsiella pneumoniae* (KPC) a literature review

¹ Bárbara Gonçalves Caetano

² Jayane Marins Evangelista

³ Me. Márden Estevão Mattos Júnior

RESUMO

No presente estudo foram abordados as características da bactéria *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), assim como seus mecanismos de resistência, e os danos que pode causar ao organismo. *Klebsiella pneumoniae* é uma enterobactéria produtora da enzima carbapenemase que é capaz de inativar alguns antibióticos, criando uma grande resistência como forma de sobrevivência. Atualmente a KPC tem sido a principal causadora e potencializadora de infecções, por isso é motivo de grande preocupação a saúde pública devido ao seu alto grau de resistência, que pode ser causada por diversos fatores como, por exemplo, o uso indiscriminado de antibióticos dentre outros. Para a realização desse trabalho optou-se por uma temática explicativa, devido a grande importância das pesquisas sobre KPC por gerar diversos problemas a saúde pública. Objetivou-se buscar um maior conhecimento sobre a importância da KPC e apresentar as complicações causadas aos pacientes acometidos devido a sua capacidade de resistência, tendo em vista os inúmeros casos de mortes em hospitais de vários países. Especificamente foi feito um levantamento bibliográfico; explicou-se o mecanismo de resistência das bactérias para conhecer e caracterizar a KPC, relatar formas de diagnóstico, assim como a dificuldade de tratamento, medidas de prevenção, e relacionar a dados epidemiológicos no Brasil. Para a revisão bibliográfica foram selecionadas fontes de confiança, dentre elas: Scielo, Bireme, Lilacs e livros.

Palavras-chave: Carbapenêmicos, Enterobactérias, KPC, Resistência bacteriana.

¹ Graduanda em Biomedicina. 2018. barbaragoncalvesbgc@gmail.com

² Graduanda em Biomedicina. 2018. jayane.m@hotmail.com

³ Biomédico, professor e orientador do trabalho. 2018. Mestre em parasitologia, imunologia e microbiologia. mardenbiomed@hotmail.com

ABSTRACT

In the present study the characteristics of the bacterium *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), as well as its mechanisms of resistance, and the damages that it can cause to the organism will be approached. *Klebsiella pneumoniae* is an enterobacterium producing the enzyme carbapenemase that is able to inactivate some antibiotics, creating a great resistance as a way of survival. Currently, KPC has been the main cause of infection and it is a major cause of public health concern due to its high degree of resistance, which can be caused by several factors, such as the indiscriminate use of antibiotics among others. In order to carry out this work, we opted for an explanatory theme, due to the great importance of research on KPC for generating several problems for public health. The aim of this study was to obtain a better knowledge about the importance of KPC and to present the complications caused to the patients affected due to their resistance, considering the innumerable cases of deaths in hospitals in several countries. Specifically a bibliographic survey was made; the mechanism of resistance of bacteria to explain and characterize the KPC, to report forms of diagnosis, as well as the difficulty of treatment, prevention measures, and to relate epidemiological data in Brazil were explained. For the bibliographic review, reliable sources were selected, among them: Scielo, Bireme, Lilacs and books.

Keywords: Bacterial resistance, Carbapenems, Enterobacteria, KPC.

1 INTRODUÇÃO

A bactéria *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) é um bacilo gram-negativo que tem sido motivo de grande preocupação à saúde pública devido a sua grande capacidade de resistência a antibióticos, podendo ser causada por diversos fatores como, por exemplo, o uso inadequado de antimicrobianos. É uma bactéria hospitalar que produz a enzima betalactamase designada carbapenemase, cuja função principal é inibir a atividade dos antibióticos carbapenêmicos (MOREIRA; FREIRE, 2011).

A primeira vez que a KPC foi observada, foi em 1996 nos Estados Unidos da América, em um bacilo gram-negativo. Tem por característica a capacidade de transferir seus genes a outras espécies bacterianas, o que fará que essas também adquiram uma resistência aos antibióticos. Antigamente, os antibióticos carbapenêmicos eram utilizados em último caso para tratamento de bactérias da família *enterobacteriaceae*, com o passar dos anos, passou-se a observar que a enzima carbapenemase era eficiente na deteriorização desses antibióticos (FIGUEIRAL; FARIA, 2014).

A KPC tem sido a principal causadora e potencializadora de infecções, devido a sua grande capacidade de resistência a antibióticos. Nos anos 2009 e 2010 foram encontrados 249 casos nos hospitais do Brasil, distribuídos entre os estados de Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Santa Catarina, Distrito Federal e São Paulo (ANVISA; LEVY, 2004).

Sendo assim justificou-se esta pesquisa, pois percebeu-se que a KPC é uma bactéria de grande importância na saúde pública, tendo em vista os inúmeros acometimentos ainda hoje observados, e o perigo que a resistência à antibioticoterapia traz aos pacientes.

Objetivou-se buscar um maior conhecimento sobre a importância da KPC, tendo em vista os inúmeros casos de mortes em hospitais de vários países. Apresentar as complicações causadas aos pacientes acometidos devido a sua capacidade de resistência, explicar o mecanismo de resistência das bactérias, conhecer e caracterizar a KPC, relatar formas de diagnóstico, assim como a

dificuldade de tratamento, medidas de prevenção, e relacionar a dados epidemiológicos no Brasil.

Para a realização desse trabalho optou-se por uma pesquisa qualitativa de revisão de literatura, devido a grande importância envolvendo estudos sobre KPC, por estar associada a diversos problemas a saúde pública, que pode ser altamente prejudicial principalmente para pacientes imunodeprimidos, crianças, idosos, pessoas debilitadas, portadoras de doenças crônicas que se encontram em internação hospitalar.

Foi realizada uma temática explicativa, que possa relatar as características da KPC, os mecanismos utilizados por ela para resistir a antibioticoterapia, a forma que pode afetar os pacientes que já se encontram em hospitais e podem ser acometidos por infecções nosocomiais a qual pode ser potencializada pela KPC. Para a revisão bibliográfica foram selecionadas fontes de confiança, dentre elas: Scielo, Bireme, Lilacs e livros.

2 FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE

É a maior família de bactérias gram-negativas que possui importância clínica, a qual abrange 27 gêneros, 102 espécies e 8 grupos indefinidos (ANVISA; LEVY, 2004).

São os microrganismos que causam a maior diversidade de infecções, podendo causar pneumonias, meningites, infecções no trato urinário e até septicemia. Possuem uma alta resistência a diversos antimicrobianos. Tem por habitat natural, solo, plantas, água, e o trato gastrintestinal de homens e animais. São umas das bactérias que mais acometem os seres vivos. As enterobactérias são bacilos gram-negativos, que dependendo de cada espécie, podem ou não apresentar motilidade, se diferem entre aeróbias ou anaeróbias facultativas, fermentadoras de glicose, redutoras de nitrato, oxidase negativa e catalase positiva (NOGUEIRA, 2005).

Crescem em diversos tipos de meios de cultura, como meios básicos, meios ricos, como por exemplo: ágar CLED (Agar de cistina lactose deficiente em

electrólitos), ágar sangue, ágar chocolate (variante do ágar sangue). Também crescem em meios seletivos como Mac Conkey e EMB (Eosina azul de metileno) (ANVISA; LEVY, 2004).

Dentre os principais gêneros de enterobactérias isoladas responsáveis por infecções hospitalares podemos citar: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Citrobacter spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*. E dentre as menos encontradas: *Edwardsiella spp*, *Yersinia spp*, *Hafnia spp* (ANVISA; LEVY, 2004).

Por serem bactérias de grande importância clínica, os laboratórios de microbiologia devem ser bastante cautelosos quanto à metodologia para identificar os diversos gêneros e espécies (ANVISA; LEVY, 2004).

As enterobactérias encontradas na microbiota natural dos seres vivos podem acarretar diversos tipos de infecções, podendo ser potencializada em ambientes hospitalares devido ao plasmídeo adquirido com genes de resistência, assim trazendo uma dificuldade maior no tratamento das infecções. (JANDA et al., 1994; SANDERS; SANDERS, 1997; PODSCHUN; ULLMANN, 1998; O'HARA; BRENNER; MILLER, 2000 *apud* NOGUEIRA, 2011).

Elas podem ser responsáveis por diversas doenças, incluindo sepse, infecções urinárias e intestinais. Nos seres humanos as principais causadoras são *Salmonella spp*, *Shigella spp* e *Yersinia pestis*, já outras como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* estão presentes na microbiota natural podendo causar infecções oportunistas (FARMER et al., 1985 *apud* NOGUEIRA, 2011).

2.1 Resistência Bacteriana

Entende-se por resistência bacteriana, a capacidade da bactéria resistir, sobreviver ou até mesmo crescer e se proliferar diante um ou mais tipos de antibióticos que certamente seriam sensíveis e iriam interferir no seu crescimento (SANTOS, 2004).

As bactérias são organismos encontrados em todo lugar, algumas estão presentes no corpo humano, outras são diretamente relacionadas à vida de outros organismos e ambientes onde habitam. Podem ser inofensivas e até benéficas,

trazendo proteção contra patógenos externos evitando doenças e até mesmo provendo nutrientes e evitando doenças impedindo colonização de bactérias perigosas (LADEIA; ROYER, 2015).

Como elas podem se reproduzir rapidamente, e sua geração é muito curta, elas conseguem se adaptar facilmente com mudanças em seu habitat, assim, conseguindo se adaptar e resistir a diversos antibióticos. Essa resistência é desenvolvida naturalmente por sua necessidade de adaptação, como por exemplo no uso indevido de antibióticos, o que faz com que a bactéria seja exposta, e crie um mecanismo de resistência, o que é uma situação natural da adaptação bacteriana (SANTOS, 2004).

Os antimicrobianos possuem uma grande diversidade de mecanismos de ação, porém, mesmo diante disso as bactérias são capazes de desativá-los através de suas enzimas betalactamase, que irão clivar os anéis beta-lactâmicos, fazendo com que percam sua função (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

Dentre algumas de suas capacidades de adquirir resistência, possui a produção de biofilme, que é a capacidade de um aglomerado de bactérias produzirem uma proteção contra qualquer tipo de agressão que ela possa sofrer, como algum tipo de antibiótico que venha combatê-la, conferindo impermeabilidade à sua parede (SANTOS, 2004).

Resistência intrínseca: faz parte da herança genética do microrganismo, ele possui o gene de resistência a alguns tipos de antibióticos, como por exemplo, a falta de um sítio de ligação para determinados antibióticos. Mutação genética: alteração espontânea na sequência de bases do DNA sem aquisição de genes de outro microrganismo, podendo resultar em resistência. Recombinação genética: pode ocorrer da bactéria receber código genético externo, causando uma transformação, ela irá receber genes de resistência e incorporar no seu próprio genoma (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

Os primeiros casos de bactérias resistentes foram encontrados por volta de 1950, e foi mostrado por *Staphylococcus aureus*, que resistia à penicilina. E após isso foram aparecendo mais casos de bactérias resistentes a diversos antibióticos, como a meticilina e vancomicina. (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

Hospitais e instituições de saúde são ambientes amplamente favoráveis à proliferação de microrganismos, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva, por ser um local onde o uso dos antibióticos potentes se torna mais comum, sendo

assim, os pacientes estão sempre expostos a diversos tipos de microrganismos patogênicos resistentes, que trazem grandes riscos à sua saúde, por já estarem com a saúde fragilizada (MOURA et al., 2007).

A infecção hospitalar é definida pelo ministério da saúde como uma infecção adquirida após a entrada do paciente em uma unidade hospitalar, ou aquela que é manifestada durante sua permanência no hospital (MOURA et al., 2007).

2.2 Betalactamase (β -lactamases)

As betalactamase são enzimas produzidas por algumas bactérias e são responsáveis por sua resistência a antibióticos beta-lactâmicos como as penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas e carbapenemas. Estes antibióticos têm como elemento comum em suas estruturas moleculares um anel de quatro átomos conhecido como beta-lactama. A enzima lactamase quebra este anel, desativando as propriedades antibacterianas da molécula.

Antibióticos beta-lactâmicos são usados para tratar um largo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. As betalactamases produzidas por organismos Gram-positivos são usualmente secretadas (BANSAL, 2012. 2 v *apud* ABRAHAM; CHAIN, 1940, p.837).

2.3 Carbapenêmicos

Os carbapenêmicos tem papel de grande importância no tratamento de diversas infecções, devido ao fato de apresentarem um amplo espectro de atividades antimicrobianas. Por causa do número de infecções causadas por microrganismos multirresistentes estar crescendo cada dia mais, o tratamento utilizando carbapenêmicos tem sido deixado para últimos casos, a falha desses medicamentos pode trazer grandes complicações à saúde do paciente (LUQUE et al., 2012).

Possuem resistência às bactérias betalactamases, possuem uma grande atividade e são altamente potentes contra bactérias gram-positivas e negativas. O

que irá diferenciar os carbapenêmicos será a sua atividade antimicrobiana que determinam a indicação clínica de cada um (MONGE, 2013).

Ultimamente diversas bactérias tem apresentado resistência aos carbapenêmicos, podendo ser citado sua produção de carbapenemases, que conseguem hidrolisar vários beta-lactâmicos (PINTO et al., 2014).

3 *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENEMASE

3.1 Super bactéria (KPC)

A popularmente conhecida super bactéria, *Klebsiella pneumoniae* possui a capacidade de produzir carbapenemase (KPC) que é uma enzima produzida por bactérias Gram-negativas (enterobactérias), tratando assim de uma bactéria limitada hospitalar, caracterizada por produzir betalactamase nomeada carbapenemase, com atributo de inibição a ação dos antibióticos carbapenêmicos (imipenem, meropenem, ertapenem), bloqueando ou restringindo as terapêuticas disponíveis. A sua revelação em isolado bacteriano atribui resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, inativando penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos (OLIVEIRA; KENNEDY, 2010).

Como uma forma de sobrevivência, a bactéria passou por mutações genéticas, o que fez com que fosse capaz de desenvolver a resistência a diversos tipos de antibióticos (SANTOS, et al., 2014).

A enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase é produzida pelas enterobactérias e faz com que as bactérias criem resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos. De acordo com alguns autores, não só a *Klebsiella pneumoniae* pode produzir a enzima, mas também pode ser produzida por: *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Serratia* e *Pseudomonas*. Ela tem fácil disseminação, pois apresenta uma grande facilidade na transferência dos seus genes localizados em seu plasmídeo (SCHENKEL, 2009 *apud* MACIEL; MATTOS, 2013).

Epidemias de superbactérias estão associadas ao uso indiscriminado de medicamentos, sendo elas feitas por automedicação e venda ilegal por farmácias sem receita médica, tais como, antimicrobianos (humanos e animais) e antibióticos de terceira geração (cefalosporinas). Outros fatores que podem potencializar surtos bacteriológicos são: realização de procedimentos inadequados como, deslocamento indevido de pacientes, a não lavagem das mãos por equipes médicas e visitantes, juntamente com a manipulação indevida dos mesmos agravando o caso quando não se faz uso de EPI's e o não cumprimento das regras e normas para cuidados ao entrar em contato direto ou indireto com pacientes que possuem infecção ou colonização por bactérias multirresistentes (OLIVEIRA; KENNEDY, 2010).

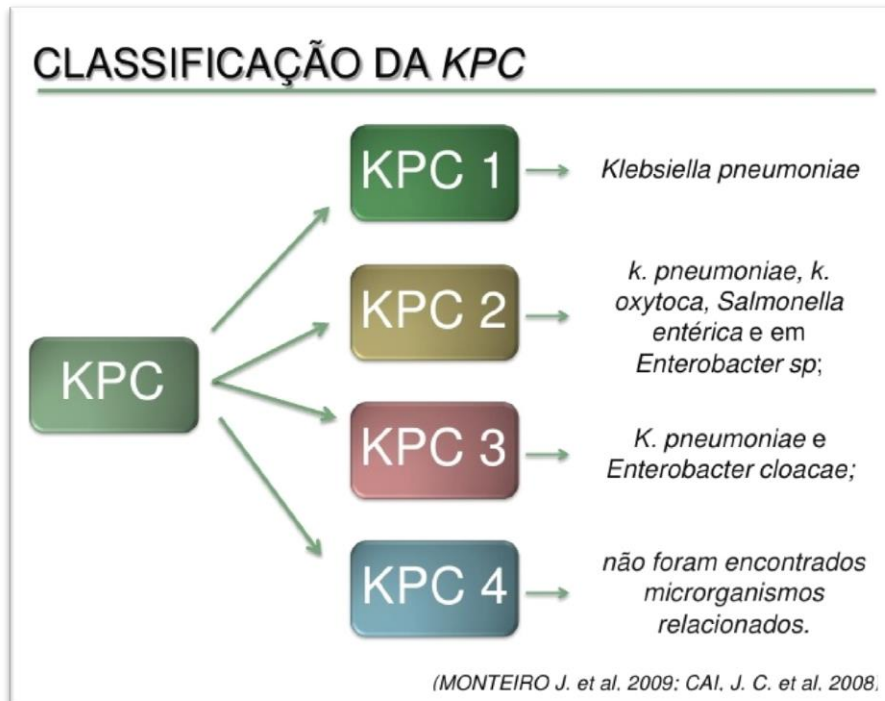
“[...] Sua fácil disseminação em ambiente hospitalar, bem como, os surtos provocados por ela, são de difícil controle e geram uma grande preocupação levando a mortalidade de muitos pacientes.” (COTRIM; ROCHA; FERREIRA, 2011 *apud* MACIEL; MATTOS, 2013).

É altamente responsável por infecções relacionadas à assistência a saúde. Observa-se que o número de acometimentos vem subindo cada vez mais de acordo com a capacidade de resistência aos antimicrobianos. Pode ser transmitido por contato direto ou por fonte comum, podendo acometer a qualquer pessoa (SANTOS, 2007).

São conhecidos vários mecanismos de resistência que são capazes de inibir a ação dos carbapenêmicos, e a resistência surge na combinação de impermeabilidade da membrana com betalactamases cromossômicas (AmpC) ou de amplo espectro (ESBL). Estudos sobre a enzima KPC mostram sua diversidade bacteriana em meio molecular e diferenciada em KPC-1 a 4, definindo: (DIENSTMANN, et al.,2010)

Segundo Dienstmann et al. (2010, p. 27), “[...] KPC-1 em isolados de *Klebsiella pneumoniae*;
KPC-2 em *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Salmonella entérica* e em *Enterobacter sp.*;
KPC-3 em *K. pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*;
KPC-4, não foram encontrados microrganismos relacionados.”

Figura 1 – Classificação da KPC



Fonte: <https://pt.slideshare.net/damoPortoGama/klebsiella-pneumoniae-carbapenemase-kpc>

Sabendo assim da importância dos estudos relacionados ao mecanismo de resistência da KPC a nível hospitalar mundial, estes dados possuem relevância por interesse em restringir sua disseminação, diminuindo os índices de morbidade e mortalidade se tratando de doenças infecciosas, juntamente com a vigilância microbiológica e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) (DIENSTMANN, et al.,2010).

Atualmente, existem diversos métodos de rastreamento de KPC, sendo eles, teste de Hodge modificado, E-test, discodifusão, focalização isoelétrica, pesquisas por gene *bla_{kpc}* por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou ribotipagem. De tal modo, a triagem fenotípica advém por meio de antibiograma com discos de cefalosporinas subclasse III (cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona) e imipenem (IPM), meropenem (MEM) e ertapenem (ETP), e também o teste de Hodge modificado (DIENSTMANN, et al.,2010).

3.2 Multirresistência

Os microrganismos multirresistentes presentes em graves casos de infecção são diversificados quanto a suas fisiopatologias. Devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos e a administração empírica, o alto índice de resistência microbiana ocasionou um novo desafio para terapêutica, aumentando a taxa de mortalidade. Dentre os grupos de microrganismos relacionados a infecções resistentes destacam-se: (QUEIROZ, et al., 2012)

Staphylococcus aureus resistente à meticilina e *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina, *Enterococcus sp* resistentes a diferentes classes de antimicrobianos, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos e ainda as enterobactérias produtoras de β -lactamases de espectro ampliado (ESBL) (QUEIROZ, et al., 2012).

São vários mecanismos de resistência que podem impedir a ação de antimicrobianos. O fármaco atua inibindo processos que são fundamentais a replicação e sobrevivência da bactéria, inibindo a membrana citoplasmática e dificultando a síntese proteica, de ácidos nucléicos e da parede celular (MURRAY et al., 2005 *apud* CARVALHO; FREIRE, 2011).

Como mecanismo natural de defesa, a bactéria tem a capacidade de desenvolver resistência para cada novo fármaco desenvolvido. A KPC possui o gene chamado SHV-1 que faz com que ela seja capaz de resistir a quase todos antimicrobianos, inclusive os específicos para emergências. A bactéria pode já possuir em seu código genético a capacidade para resistir a determinados antimicrobianos, mas esse mecanismo somente será expresso quando a bactéria for exposta ao fármaco, assim desencadeando o processo (DEL PELOSO et al., 2010 *apud* CARVALHO; FREIRE, 2011).

Outro mecanismo de resistência surge, ocasionalmente, da combinação de impermeabilidade da membrana com β -lactamase cromossômicas (AmpC) ou de amplo espectro (ESBL) (MARTINEZ et al., 2004 *apud* CARVALHO; FREIRE, 2011).

Entre as bactérias Gram-negativas, a produção de β -lactamases é o principal mecanismo de resistência a antibióticos β -lactâmicos (MEDEIROS, 1997). Essas

enzimas podem hidrolisar os antibióticos, gerando compostos sem atividade antimicrobiana (BUSH, 2001 *apud* CARVALHO; FREIRE, 2011).

Uma forma de colonização nos seres humanos pode ocorrer devido ao contato com o meio ambiente, como solo, água, podendo encontrar mesma já habitando as vias respiratórias e fezes mesmo em pessoas com boa condição de saúde, porém quando o indivíduo já se encontra imunocomprometido, a bactéria irá encontrar um lugar favorável para sua proliferação, levando o paciente a uma infecção (DESIMONI et al., 2004; MARTINEZ et al., 2004 *apud* MACIEL; MATTOS, 2013).

3.3 Distribuição geográfica da KPC no Brasil

Os Serviços de Emergência das Unidades de Pronto Atendimento (PA) têm como meta proporcionar assistência imediata aos pacientes em risco iminente de vida, certificando-se de uma primeira atenção qualificada, permitindo atendimento adequado aos pacientes dentro do quadro administrativo do Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo o Ministério da Saúde e de acordo com a Portaria nº 312, de 30 de maio de 2002, o tempo máximo de permanência aconselhável do paciente nesse ambiente é de 24 horas (OLIVEIRA, et al., 2012).

De forma complementar em situações de emergência, consta a falta de consenso com os protocolos e medidas de controle de infecção a ser seguido, prezando manter as funções vitais do paciente; a superlotação de pacientes; ausência de medidas de um leito ao outro; excesso de trabalho dos profissionais assistenciais e a má distribuição dos recursos hospitalares, aumentando o risco do paciente caso ocorram diversas complicações relacionadas à assistência (SANTOS, et al., 2014).

A falta de rotina em visitar as instituições de saúde através da vigilância epidemiológica, justifica a escassez de pessoas qualificadas e aptas à capacitação de recursos e também a falta de dados e indicadores que auxiliem a priorização do pronto-atendimento, como uma unidade de valor epidemiológico para prevenir e reduzir a disseminação da resistência bacteriana, garantindo qualidade assistencial (DAULIS, et al., 2015).

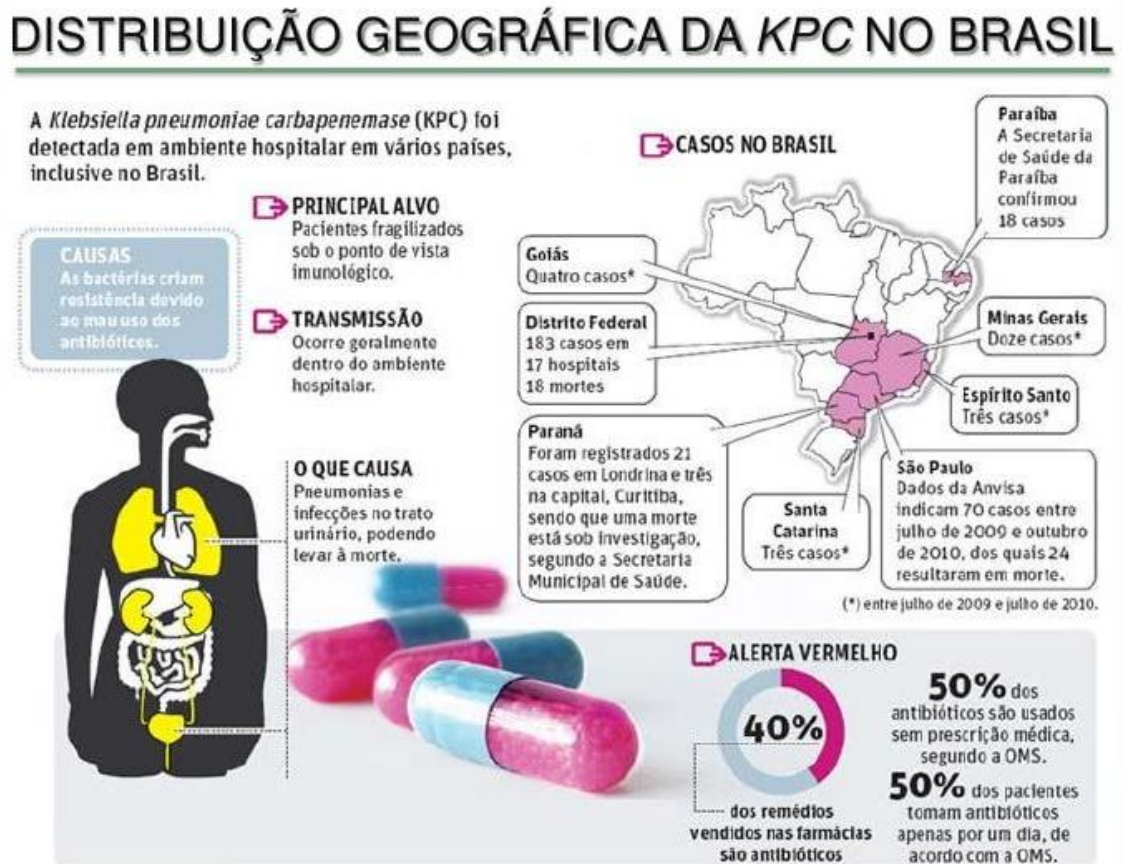
O aumento de bactérias multirresistentes no ambiente hospitalar tem aumentado nas últimas décadas, ocasionando uma ameaça à saúde pública em todo o mundo. A questão vem sendo relacionada ao uso indiscriminado e inadequado dos antimicrobianos, tanto nos hospitais como na comunidade (OLIVEIRA, et al., 2012).

Segundo estudos realizados por programas internacionais de vigilância no Brasil, a prevalência de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de betalactamases de espectro estendido é de aproximadamente 50%. Sendo assim, uma espécie de patógeno hospitalar, capaz de provocar um índice elevado na morbidade e mortalidade de forma severa. Acomete indivíduos hospitalizados, imunodeprimidos e que possuem doenças de base como Diabetes mellitus ou obstrução pulmonar crônica (DAULIS, et al., 2015).

Segundo dados da ANVISA, a mortalidade pela KPC é de 30% a 40% maior em relação à mortalidade por *Klebsiella pneumoniae* não modificada (SANTOS, et al., 2014).

Alguns casos da KPC foram relatados em 2000 que foi descrita e isolada em um hospital da Carolina do Norte (EUA), em 2003 ocorreu o primeiro surto em Nova York, resultando em 47% de óbitos, foi dito sobre o Gene de resistência da *Pseudomonas*, a *Enterobacter* e a *Escherichia coli* e em 2010 no Brasil ocorreu o 1º óbito registrado no Pará; 18 óbitos registrados no Distrito Federal e 22 pessoas infectadas em mais quatro estados (PORTO, 2012).

Figura 2 – Distribuição geográfica da KPC no Brasil



Fonte: <https://pt.slideshare.net/damoPortoGama/klebsiella-pneumoniae-carbapenemase-kpc>

O que torna a enzima KPC mais preocupante é a sua habilidade de hidrolisar todas as cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração e o aztreonam. Além do que, é comum entre as bactérias que expressam genes para a produção de KPC, a presença também de genes de resistência a outros antibióticos, principalmente aos da classe dos macrolídeos e aminoglicosídeos, totalizando resistência a 95% dos antibióticos existentes no mercado farmacêutico (SANTOS, et al., 2014).

3.4 Formas de transmissão

São necessariamente através do contato com secreções ou excreção de pacientes infectados ou colonizados pela bactéria multirresistente, pois a disseminação só ocorre através da transmissão cruzada pelo manejo inadequado de pacientes, como exemplo, equipamentos, instrumentos de trabalho e objetos contaminados, leitos muito próximos, lavagem inadequada das mãos ou até mesmo a não lavagem das mãos pela equipe de saúde, visitantes e familiares, uso inadequado de EPI's, entre outras, mas estes são os modos básicos de transmissão, já que a proliferação da bactéria se dá pelo contato intra-hospitalar (SANTOS, et al., 2014).

Alguns pacientes são mais susceptíveis a contrair a bactéria por ficarem em setores de risco, como locais fechados CTI e UTI, clínica cirúrgica, transplantados, imunossuprimidos e submetidos á antibioticoterapia por longos períodos. O diagnóstico é feito através de exames de urina, fezes e antibiogramas solicitados pelo médico para saber se a bactéria é sensível ou resistente a determinados antibióticos (SANTOS, et al., 2014).

Antes mesmo de serem obtidos os resultados dos exames, tendo ou não colonização ou infecção, o paciente com suspeita será mantido em isolamento absoluto como meio preventivo, evitando contato com diversas pessoas da equipe medica, e restringindo ou bloqueando visitas até a alta hospitalar (SANTOS, et al., 2014).

O paciente com infecção por KPC geralmente irá apresentar sinais e sintomas como febre ou hipotermia, aumento da frequência cardíaca, piora do quadro respiratório, e em alguns casos mais perigosos, hipotensão, inchaço, podendo causar até falência de múltipla dos 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, dentre outras (OLIVEIRA; KENNEDY, 2010).

3.5 Definição de caso

Classifica-se todo paciente portador de enterobactérias produtora de carbapenemase como a KPC, como: (UFTM, 2013)

- O paciente colonizado é aquele que porta o microrganismo na pele e/ou superfícies mucosas sem nenhum sinal e /ou sintoma de infecção.
- O paciente infectado é aquele que desenvolve síndrome infecciosa de qualquer topografia (pneumonia, infecção de trato urinário, infecção de corrente sanguínea, meningite, etc) com verificação do microrganismo em cultura de líquido estéril (sangue, LCR, urina, etc) ou em cultura de secreção não estéreis que preencham critérios qualiquantitativos de infecção (lavado bronco-alveolar, cultura quantitativa de aspirado traqueal) segundo os critérios nacionais/ANVISA.
- O paciente contactante é aquele que compartilhou quarto com paciente com suspeita ou confirmação de colonização ou infecção por enterobactérias produtoras de carbapenemase (KPC) (UFTM, 2013).

3.6 Medidas de controle e tratamento

Normas foram estabelecidas pela ANVISA para reduzir infecções de pacientes hospitalares. Sendo, toda e qualquer instituições de saúde (públicas e privadas) coloquem solução alcóolica a 70% em gel a disposição de pacientes, profissionais de saúde, e visitantes desses locais, bem como todos os profissionais no âmbito hospitalar, para higienização das mãos; outra medida é a retenção de receitas de antibióticos pelas farmácias de forma obrigatória (SANTOS, et al., 2014).

Podem ser citadas medidas de controle e prevenção para redução de surtos pela bactéria KPC, sendo: (UFTM, 2013)

- 1) Estabelecer precauções de contato nos contactantes e pacientes com suspeita ou confirmação de infecção ou colonização por bactérias multirresistentes.

- 2) O uso de máscara e óculos segue as recomendações das precauções padrão de acordo com os riscos dos procedimentos.
- 3) Realizar cultura de swab anal nos pacientes contactantes e estabelecer precauções de contato até resultado dos exames.
- 4) Realizar coleta de secreção traqueal de pacientes contactantes intubados e/ou traqueostomizados.
- 5) Uso exclusivo de materiais e equipamentos (esfigmomanômetro, termômetro, estetoscópio, esparadrapo, almotolias de álcool e clorexidina).
- 6) Reforçar os cuidados de limpeza utilizando água e sabão e desinfecção com álcool 70% das superfícies, mobiliários e artigos que entram em contato com o paciente, conforme protocolo estabelecido pela CCIH.
- 7) Profissionais de saúde exclusivos para prestar assistência aos pacientes com suspeita, acometidos e contactantes.
- 8) Realizar banho com clorexidina degermante 2% (3x / semana) nos pacientes com suspeita, acometidos e contactantes.
- 9) Restringir visitas (caso ocorram, os visitantes devem ser orientados à utilização das precauções de contato para evitar a disseminação do microrganismo).
- 10) Enfatizar o uso racional de antimicrobiano pelos médicos.
- 11) Aplicar, durante o transporte intra-institucional e inter-institucional, as medidas de precauções de contato, em adição às precauções padrão para os profissionais que entram em contato direto com o paciente, incluindo o reforço nas medidas de higiene do ambiente.
- 12) Comunicar, no caso de transferência de unidade de internação, encaminhar os resultados dos exames, se o paciente é infectado ou colonizado por microrganismo multirresistentes, estabelecer isolamento de contato.
- 13) Após alta hospitalar é importante que o paciente e seus familiares sejam esclarecidos que fora do ambiente hospitalar, essas bactérias representam risco mínimo para a comunidade.
- 14) Não se recomenda a interrupção da assistência em serviços de saúde como medida de controle de microrganismos multirresistentes. Medidas sanitárias que conduzem a interrupção da assistência em serviços de saúde devem ser avaliadas criteriosamente, em conjunto com as autoridades locais e entre os níveis de gestão do sistema de saúde (UFTM, 2013).

As opções de tratamento para infecções por KPC não estão definidas e estão baseadas na suscetibilidade das bactérias aos antimicrobianos. Os principais antibióticos usados são Polimixina B, Tigeciclina e Amicacina. O principal problema em nosso meio é a resistência a Amicacina e a falta de difusão nos tecidos da Tigeciclina pelo qual a única possibilidade terapêutica real é a Polimixina B, a qual tem efeitos nefrotóxicos e neurotóxicos importantes e pouca difusão no tecido pulmonar (SANTOS, et al., 2014).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A bactéria *Klebsiella Pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), conhecida popularmente como superbactéria, possui um efeito devastador na saúde pública devido a sua capacidade de resistir a uma gama de medicamentos, sendo considerado assim, um fator de risco global. Alguns métodos preventivos auxiliam na não disseminação da mesma, como higienização básica, lavagem das mãos, locais e uso adequado de EPI's juntamente com a redução ou anulamento de visitas ao paciente que se encontra nesta condição tanto por familiares quanto profissionais envolvidos no tratamento. Já que esta infecção bacteriana é frequentemente encontrada em ambiente hospitalar, em pacientes ligados a máquinas que auxiliam na respiração, que fazem uso de injeção intravenosa por período prolongado ou em tratamento com antibióticos.

Dados comprovam que a KPC possui um índice elevado de resistência de 95% dos medicamentos, um efeito degradante por aumentar a mortalidade entre os pacientes, pois ao entrar no organismo é capaz de produzir infecções graves, como pneumonia ou meningite. A infecção possui cura de difícil alcance devido a sua multirresistência a antibióticos, o que faz com que o paciente em tratamento fique num estado de saúde delicado.

É necessário ficar atento a sinais e sintomas, febre acima de 39°C, aumento da frequência cardíaca, dificuldade em respirar, pneumonia, infecções urinárias (principalmente em grávidas), hipotensão, inchaço generalizado e falha de alguns órgãos em casos mais graves. O diagnóstico é feito através de um exame de

antibiograma, que identifica a bactéria e quais medicamentos podem combatê-la. O tratamento é feito através do internamento hospitalar com injeção de antibióticos como Poliximina ou Tigeciclina na veia ou até mesmo combinação medicamentosa de alguns antibióticos, com isolamento absoluto para evitar contágio. Sua transmissão vai de contato direto com a saliva, secreções, partilha de objetos contaminados, contato com pele e ar, sendo assim, qualquer pessoa pode ser contaminada.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, E. P.; CHAIN, E. **An enzyme from bacteria able to destroy penicillin.** *Nature*, v. 2, p.837, 1940.

ANVISA; LEVY, Carlos Emílio. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde.** Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_microbiologia_completo.pdf>. Acesso em: 03 set. 2018.

CARVALHO, V. M.; FREIRE, D. **Klebsiella pneumoniae e sua resistência a antibióticos.** Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/VANESSA%20CARVALHO%20MOREIRA.pdf>>. Acesso em: 04 out. 2018.

DAULIS, T. G. S. P et al. Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *Klebsiella* em uma unidade de terapia intensiva. **Rev. Soc. Bras. Clin. Med.** Juiz de Fora, 13v, n.2, p.114-118, 2015.

DIENSTMANN, Rosabel et al. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** Porto Alegre, p. 23-27. 20 fev. 2010.

FIGUEIRAL, Angélica Cardoso Damasceno; FARIA, Maria Graciela Lecher. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase: Um problema sem solução?. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research.** Paraná, p. 45-48. 01 out. 2014.

LADEIA, Maria José Fassina; ROYER, Marcia Regina. Bactérias: sua importância à vida na Terra. **Os Desafios da Escola Pública Paranaense na Perspectiva do Professor,** Paraná, v. 1, n. 1, p.1-21, 2014.

LUQUE, Jeisybeth et al. Diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo KPC en Venezuela. **Bol Venez Infectol,** Venezuela, v. 23, n. 1, p.13-19, jan. 2012.

MACIEL, Bruna Calil; MATTOS, Liliana Patrícia Vital de. **A Bactéria multirresistente *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenamase (KPC).** 2013. 12 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Núcleo de Ciências Biológicas e da Saúde, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2013.

MONGE, Karla Marcela Moreno. CARBAPENÉMICOS:: Tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. **Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica Lxx,** San José, v. 68, n. 1, p.599-605, 2013.

MOREIRA, Vanessa Carvalho; FREIRE, Daniel. ***Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos.** 2011. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/VANESSA%20CARVALHO%20MOREIRA.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2018.

MOURA, Maria Eliete Batista et al. Infecção hospitalar: estudo da prevalência em um hospital público de ensino. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 4, n. 6, p.21-27, 12 jul. 2007.

NOGUEIRA, Keite da Silva. **Ocorrência de beta-lactamases de espectro ampliado em enterobactérias isoladas em dois hospitais universitários**. 2005. 100 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Microbiologia, Parasitologia e Patologia, Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.

NOGUEIRA, Keite da Silva. **Prevalência e caracterização molecular de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL) em enterobactérias isoladas no hospital de clínicas de Curitiba**. 2011. 167 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

OLIVEIRA, A. C. et al. Colonização por micro-organismo resistente e infecção relacionada ao cuidar em saúde. **Acta Paul Enferm**. Belo Horizonte, 25v, n.2, p.183-9, 2012.

OLIVEIRA, Adriana Cristina de; SILVA, Rafael Souza. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: Uma revisão. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Belo Horizonte, v. 10, n. 1, p.189-197, 30 mar. 2008.

OLIVEIRA, R.; KENNEDY, F. S. F. A. **Nota sobre a Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase - KPC**. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infeccoes/pasta3/nota_estadual_sobre_klebsiella_pneumoniae_produtores_de_carbapenemas_kpc.pdf>. Acesso em: 15 out. 2018.

PINTO, Fábio de Moura et al. Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. **Clin Biomed Res**, Porto Alegre, v. 34, n. 1, p.47-52, 2014.

PORTO, A. G., **Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)**. Disponível em:<<https://pt.slideshare.net/damoPortoGama/klebsiella-pneumoniae-carbapenemase-kpc>>. Acesso em: 03 Nov. 2018.

QUEIROZ, G. M. et al. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. **Revista Brasileira Clínica Médica**. São Paulo, 10v, n.2, p. 132- 138, 2012.

SANTOS, Daniella Fabíola dos. **Características microbiológicas de Klebsiella pneumoniae isoladas no meio ambiente hospitalar de pacientes com infecção nosocomial**. 2007. 98 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Ambientais e Saúde, Pró - Reitoria de Pós - Graduação, Goiânia, Goiânia, 2007.

SANTOS, Neusa de Queiroz. A RESISTÊNCIA BACTERIANA NO CONTEXTO DA INFECÇÃO HOSPITALAR. **Revistas Científicas de América Latina y El Caribe, España y Portugal**, Santa Catarina, v. 13, n. 1, p.64-70, 12 fev. 2004

SANTOS, A. L. F., et al., **KPC – O que é?**. Disponível em: <http://www.hupe.uerj.br/hupe/Administracao/AD_coordenacao/pdfs_/Bact%C3%A9ria%20KPC.pdf>. Acesso em: 04 Nov. 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO. **Prevenção e controle de infecção causada pela Klebsiella pneumoniae resistente aos carbapenêmicos (KPC)**. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/documents/147715/148046/PROTOCOLO__Medidas_Prevencao_KPC.pdf/bc5e4aa6-fdf9-4ab2-a1ba-941adade1c35>. Acesso em: 04 Nov. 2018.