

BACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMAZES E SUA IMPORTÂNCIA PARA A SAÚDE PÚBLICA.

RUBIO, Kariny Aparecida Jardim¹; SEIXAS, Flavio Augusto Vicente¹

Programa de Pós-graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal, UEM, Umuarama, PR

Introdução

As principais infecções hospitalares estão diretamente ligadas as resistências bacterianas, podendo causar nos pacientes maior tempo de internação e alto índice de óbitos. Devido o uso inadequado de antibióticos, esta realidade vem se tornando cada vez mais comum (Alanis 2005, Brasil 2010). Em casos de resistência bacteriana, o uso de medicamentos carbapenêmicos era a opção mais indicada, pois estes medicamentos apresentavam maior eficácia no tratamento destas infecções (Levinson & Jawetz 1998). Devido o uso inapropriado dos carbapenêmicos, foram surgindo novas bactérias produtoras de enzimas capazes de inativar estes fármacos, fazendo com que fosse indispensável um novo enfoque para tentar controlar o crescimento destas bactérias multirresistentes (Brasil 2010), onde o primeiro caso de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos foi descrito na Carolina do Norte nos Estados Unidos em 1996 (YIGIT et al. 2001).

Este tipo de resistência é derivado de uma enzima carbapenemase, nomeada de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), ela tem como característica, a capacidade de provocar a hidrólise de grande variedade de β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, monobactams e carbapenêmicos (Queenan & Bush 2007). A mutação da sequência genética do gene original que provoca a produção da enzima de KPC é o principal motivo para que esta enzima seja encontrada em diversas espécies de bactérias, já sendo identificada em bactérias de diversos países (Rasheed et al. 2008). A Colômbia foi o primeiro país da América do Sul, em que foi relatado a presença desta enzima nas bactérias *K. pneumoniae*, *Citrobacter freundii* e *Pseudomonas aeruginosa* no ano de 2006 (Villegas et al. 2006). No Brasil os primeiros estados que foram identificados a enzima KPC, foram Recife (Monteiro et al. 2009), Rio de Janeiro (Peirano et al. 2009), São Paulo (Beirão et al. 2009) e Brasília com o maior caso de infecção e de óbito registrado no país (Monteiro et al., 2009). Essas bactérias multirresistentes não foram isoladas apenas de pacientes humanos, mas também de ambientes não hospitalares, afluentes de esgotos (Quinteira 2005), de animais de produção (Shaheen et al. 2013) e animais de companhia (Fischer et al. 2012). Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão sobre os mecanismos de resistência de bactérias produtoras de carbapenemases, uma vez que estes microrganismos têm se tornado um problema emergente em saúde humana e veterinária.

Desenvolvimento

De acordo com a literatura científica, a primeira bactéria que se mostrou resistente aos medicamentos imipenem® e ao meropenem® foi a *Klebsiella pneumoniae*. A amostra que foi nomeada de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), foi isolada no ano de 1996 em um hospital que se localiza na Carolina do Norte, Estados Unidos (Yigit et al. 2001).

Durante os anos de 1998 e 1999, a enzima carbapenemase KPC-2 foi encontrada em quadro amostra de *K. Pneumoniae*, essas amostras foram coletadas de pacientes que estavam internados no Centro Clinico de Maryland, Estados Unidos. Os resultados das amostras coletadas foram que elas apresentaram resistência ao ertapenem® e foram consideradas sensíveis ou intermediárias ao imipenem e meropenem, diferencialmente dos achados da KPC-2 (Moland et al. 2003). Entre os anos de 2000 e 2001 no hospital de Nova York, foram encontradas amostras de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemase KPC-3 em 24 pacientes que se encontravam internados na UTI (Woodford et al. 2004).

No ano de 2005 na França, foi isolada a bactéria *K.pneumoniae* produtora de KPC-2 em um paciente que estava internado anteriormente em Nova York, o paciente tinha passado por uma cirurgia, que provavelmente foi onde ocorreu a contaminação com a bactéria identificada, comprovando assim, que o transporte intercontinental é possível. Este foi o primeiro caso publicado de KPC-2 fora dos Estados Unidos (Naas et al.2005). No mesmo ano de 2005 em Israel, foram encontradas quatro amostras de *E.coli* produtoras de KPC-2, sendo considerado assim, o primeiro país que possuía uma bactéria que produzia enzima carbapenemase, que não foi importada dos Estados Unidos (Wei et al. 2007).

Desde o ano de 2005 foram relatados vários casos consecutivos de KPC no mundo, sendo encontrado primeiramente na Colômbia e no ano seguinte, em Recife no Brasil. No estudo realizado na Colômbia foi detectada a enzima KPC-2 em *K. pneumoniae* (Villegas et al 2006), porém não foram confirmadas relação direta das amostras encontradas com as dos Estados Unidos mesmo assim Villegas et al.(2006), publicou um artigo onde conseguiram comprovar uma relação genética entre os achados de Colômbia e Estados Unidos.

Segundo Pavez et al. (2009) foi confirmada a presença de *K. pneumoniae* produtora de KPC-2 em São Paulo, durante um estudo regional de vigilância sanitária do período de 2003 a 2008. Alanis (2005) conduziu uma avaliação de polimorfismo genético e de perfil de resistência a antimicrobianos de doze estados brasileiros (AL, AM, CE, ES, GO, MG, MA, PE, PI, RJ e SC) durante os períodos de 2006 a 2010, foi detectado o gene *bla_{KPC-2}* em todas as amostras. O gene *bla_{KPC-2}* e outros genes de resistência relacionados a β -lactamases de amplo espectro (ESBL) foram encontrados em seis amostras de dois hospitais do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.

As bactérias vêm se tornando cada vez mais resistentes aos antibióticos de uma maneira muito mais rápida, quando comparado à velocidade de fabricação de novos fármacos. Levando a pensar na possibilidade de que, em breve, não teremos antibióticos potentes o suficiente para o tratamento de infecções bacterianas (Santos 2004).

O mecanismo de resistência dos carbapenemases é baseado na ação de enzimas hidrolíticas que aceleram a reação devido a seu poder catalítico. O mecanismo catalítico, normalmente ocorre em duas etapas: Na primeira etapa forma-se uma ligação não covalente, particularmente estável, entre o catalisador (carbapenemase) e o substrato (carbapenêmicos). E na segunda etapa ocorre a inativação do antibiótico através da hidroxilação irreversível da ligação amida do anel β -lactâmico (Livermore 1995).

Normalmente as infecções bacterianas que estão associadas à enterobactérias produtoras da enzima carbapenemases ocorrem em pacientes imunodeprimidos que se encontram em áreas hospitalares ou com algum com algum tipo de dispositivos invasivo, como cateter, sonda ou qualquer outra coisa que possa permitir uma possível infecção bacteriana (Marchaim 2008). O teste de Hodge está sendo utilizado para a detecção dos KPCs, sendo que ela se torna positiva quando houver um alargamento da área de crescimento bacteriano na inserção com o limite externo do halo de inibição dos carbapenêmicos, sendo que o teste de Hodge modificado esta apresentado maior confiabilidade em seus resultados (Marry 2005). O uso da PCR em tempo real vem se tornando cada vez mais eficaz para o diagnóstico da KPC, sendo que a introdução de novos métodos de diagnóstico em laboratórios clínicos necessita de uma avaliação analítica e clínica, para garantir maior credibilidade ao protocolo de escolha, evitando assim, uma possível má interpretação dos resultados (Stals et. al., 2009). Teste com disco de ácido borônico também vem sendo utilizado para auxiliar no diagnóstico da KPC, sendo que ele tem como objetivo de demonstrar a habilidade em detectar a produção de KPC, uma vez que o ácido borônico é um inibidor de atividade destas enzimas.

Caso a identificação completa da espécie de *Klebsiella* não seja possível pelo teste bioquímico tradicional, existem métodos alternativos, como resistência intrínseca das espécies. O diagnóstico rápido da bactéria influencia diretamente na melhora clínica dos pacientes, pois seu tratamento é difícil devido sua alta resistência a antimicrobianos.

Diante disso, a prevenção é a melhor maneira de combater a KPC (Stals et al., 2009). No período entre os anos de 2009 á 2010, o Conselho Federal de Enfermagem (Cofen 2012) publicou os dados dos casos de notificação de pacientes que foram contaminados ou infectados por enterobactérias produtoras de enzima KPC em todos os hospitais do Brasil. No Espírito Santo foram 3 casos; Goiás, 4 casos; Minas Gerais,

12 casos; Santa Catarina, 3 casos; São Paulo, 70 casos e no Distrito Federal, 157 casos, sendo identificado nesta mesma região, o maior número de óbitos notificados do Brasil. Por este motivo a Gerência de Investigação e Prevenção a Infecção e Eventos Adversos em Serviço de Saúdes (GEPEAS), divulgou em 12 de janeiro de 2011, um relatório destacando que, no período de 2010 a 8 de janeiro de 2011 foram notificados no Distrito Federal, 367 casos de resistência onde destes, 82 pacientes apresentavam sinais de infecção e 16 foram a óbitos.

Desde 2008 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), teve que adotar medidas epidemiológicas para tentar controlar estas “superbactérias” por meio *banners* que explicam detalhadamente as principais síndromes de infecções relacionadas à assistência em saúde, incluindo suas definições, indicadores, medidas e estratégias de prevenção (Brasil 2010), mostrando assim, a importância de uma conscientização entre os profissionais de saúde, sobre o uso correto e eficaz das medidas de controle da infecção hospitalar, como também a conscientização da importância do uso adequado de antibióticos e medidas como diminuir a emergência de bactérias multirresistentes. Higiene básicas como o ato de lavar as mãos adequadamente, jogar as luvas fora após o uso em paciente contaminado, esterilizar os materiais de maneira correta, também são uma maneira eficaz do controle das bactérias multirresistentes (Santos 2004).

Conclusão

Devido ao uso indiscriminado dos antibióticos carbapenêmicos, as bactérias produtoras carbapenemases, estão se tornando cada vez mais comuns e resistentes. Seu mecanismo de defesa é baseado nas ações das enzimas hidrolíticas que inativam o princípio ativo do medicamento. Sua eliminação está se tornando cada vez mais difícil, portanto, o uso racional dos antibióticos juntamente com a conscientização adequada da população em geral, especialmente aos profissionais da saúde, talvez retarde a disseminação de bactérias produtoras de carbapenemases, dando as pesquisas científicas, mais tempo para o desenvolvimento de novos antibióticos, que terão como a principal função, eliminar estas bactérias multirresistentes e evitar assim, um possível surto epidêmico da KPC.

Referências bibliográficas

- Alanis A.J. 2005. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era?. **Archives of Medical Research** 36(6):697-705.
- Beirão E.M., Furtado J.J.D., Girardello R., Filho H. & Gales A.C. 2009. Clinical and microbiological characterization of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases** 15(1):69-73.
- Brasil. 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica 01/2010**: Medidas para identificação e prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. COFEN – Conselho Federal de Enfermagem. Enzima KPC: entenda o que é. Disponível em: <http://www.portalcofen.gov.br/sitenovo/node/5877>. Acessado em: 23 de abril de 2017.
- Livermore D.M. 1995. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, 8(4):557-584.
- Fischer J., Rodriguez I., Schmogger S., Friese A., Roesler U., Helmuth R. & Guerra, B. 2012. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 67(7):1793-1795.
- Levinson W. & Jawetz E. 1998. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 4a ed. Porto Alegre. Artes Médicas. 415p.
- Livermore D.M. 1995. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, 8(4):557-584.
- Marchaim D, Venezia SN, Mitchell J, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase molecular characterization, epidemiology, and outcomes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2008; 52(4):1413-8.

- Murray P, Rosenthal K, Pealler M. **Medical Microbiology**. 5 ed. Elsevier Mosby, 2005.
- Moland E.S., Hanson N.D., Herrera V.L., Black J.A., Lockhart T.J., Hossain A., Johnson J.A., Goering R.V. & Thomson, K.S. 2003. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing β -lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 51(3):711-714.
- Monteiro J., Santos A.F., Asensi M.D., Peirano G. & Gales A.C. 2009. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 53(1):333-334.
- Naas T., Nordmann P., Vedel G. & Poyart C. 2005. Plasmid-mediated carbapenem- hydrolyzing β -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 49(10):4423-4424.
- Pavez M., Mamizuka E.M. & Lincopan N. 2009. Early dissemination of KPC-2- producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 53(6):2702-2702.
- Peirano G., Seki L.M., Passos V.L.V., Pinto M.C., Guerra L.R & Asensi M.D. 2009. Carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 63(2):265- 268.
- Queenan A.M. & Bush K. 2007. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**. 20(3):440–458.
- Rasheed J.K., Biddle J.W., Anderson K.F., Washer L., Chenoweth C., Perrin J., Newton D.W. & Patel J.B. 2008. Detection of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase type 2 carbapenem-hydrolyzing enzyme in clinical isolates of *Citrobacter freundii* and *K. oxytoca* carrying a common plasmid. **Journal of Clinical Microbiology** 46(6):2066-2069.
- Stals,A., Werbrouck,H., Baert,L., Botteldoorn,N., Her- man,L., Uyttendaele,M. and Van Coillie, E. Laboratory efforts to eliminate contamination problems in the real-time RT-PCR detection of noroviruses. **J. Microbiol. Methods** 2009; 77:72-6.
- Shaheen B.W., Nayak R. & Boothe D.M. 2013. Emergence of a New Delhi Metallo- β - Lactamase (NDM-1)-encoding gene in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals in the United States. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 57(6):2902-2903.
- Tsakris A, Kristo I, Poulou a, Markou F, Ikonomidis A, Pournaras S. First occurrence of KPC-2-possessing *Klebsiella pneumoniae* in a greek hospital and recommendation for detection with boronic acid disc tests. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 2008; 62(6):1257-60.
- Villegas M. V., Lolans K., Correa A., Suarez C.J., Lopez J.A., Vallejo M., Quinn J.P. & Colombian Nosocomial Resistance Study Group. 2006. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 50(8):2880-2882.
- Wei Z.Q., Du X.X., Yu Y.S., Shen P., Chen Y.G. & Li L.J. 2007. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 51(2):763-765.
- Woodford N., Tierno P.M., Young K., Tysall L., Palepou M.F.I., Ward E., Painter R., Suber D., Shungu D., Silver L., Inglima K., Kornblun J. & Livermore D.M. 2004. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, KPC-3, in a New York medical center. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 48(12):4793-4799.
- Yigit H., Queenan A.M., Anderson G. J., Domenech-Sanchez A., Biddle J.W., Steward C.D., Alberti S., Bush K. & Tenover F.C. 2001. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother** 45(4):1151–1161.