

***Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC): Patogenicidade, mecanismos de resistência e epidemiologia.**

Luiz Gustavo Vieira Gonçalves<sup>1</sup>; Matheus Rodrigues Almeida<sup>1</sup>; Paula Cândido Nahas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discente do Curso de Graduação em Biomedicina – Centro Universitário UNA

<sup>2</sup> Doutora, Nutricionista, Centro Universitário UNA, Catalão/Goiás, Brasil.

## **RESUMO**

*Klebsiella pneumoniae* (KPC) é uma bactéria gram-negativa encapsulada ubíqua que vive nas membranas das mucosas de mamíferos e no meio ambiente (solo, água, etc). Em humanos, *K. pneumoniae* coloniza o trato gastrointestinal e, menos comumente, a nasofaringe, de onde entra na corrente sanguínea e em outros tecidos acarreta uma infecção. Na era pré-antibiótica, *K. pneumoniae* era uma importante causa de pneumonia adquirida na comunidade, particularmente em alcoólatras e diabéticos. Na era dos antibióticos, a *K. pneumoniae* estabeleceu-se como a principal causa de infecções nosocomiais em hospitais. Na comunidade, *K. pneumoniae* é uma causa comum de infecções do trato urinário em crianças imunocompetentes e nos últimos anos, a maioria das infecções causadas por *K. pneumoniae* foram causadas por cepas denominadas “clássicas” de *K. pneumoniae*. Entretanto, mesmo sendo pertencentes a cepas consideradas comuns a terapia antimicrobiana contra essa espécie de bactéria é escassa gerando resultados inconclusivos na maioria das vezes já que a KPC tem a capacidade de decompor a maioria dos antibióticos, principalmente os pertencentes da classe dos carbapenêmicos, penicilinas e cefalosporinas. Com isso, o presente estudo visa elaborar uma revisão bibliográfica sobre a KPC a respeito de sua estrutura, prevalência, epidemiologia e enfatizar a importância de medidas que amenizam o impacto dessas infecções resistentes.

**Palavras-chave:** KPC. *K. pneumoniae*. *K. pneumoniae* hipervirulenta

## 1. INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana tem sido um grave problema de saúde para o mundo nos últimos anos. Sendo assim, a Organização Mundial de Saúde (OMS) entende que a resistência bacteriana é a capacidade de um patógeno em impedir ação de um antimicrobiano específico gerando uma terapia inconclusiva que irá dificultar o tratamento e elevar as taxas de mortalidade por infecções bacterianas (TAVARES, 2019).

Entre os diversos patógenos resistentes já listados pela comunidade científica os da família *Enterobacteriaceae* e certos bacilos gram-negativos, como a *Klebsiella*, são responsáveis por diversos problemas hospitalares de extrema urgência. Dessa forma, há um aumento expressivo dessas bactérias resistentes a algumas classes de antimicrobianos, como cefalosporinas e carbapenêmicos, que são de suma importância ao combate a diversas infecções por bactérias (CAMPOS, 2017).

Nesse contexto, a resistência a antimicrobianos por essa bactéria agrava ainda mais o sistema de saúde, já que as drogas já sintetizadas não possuem efetividade contra o patógeno. Sendo assim, o carbapenema, uma classe de antibióticos beta-lactâmicos e de grande espectro, tem sido ineficaz contra a *K. pneumoniae* devido ao fato de algumas cepas serem produtoras de KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, uma enzima que atua diretamente contra a ação farmacológica do carbapenema e demais antimicrobianos utilizados na rotina hospitalar restando assim poucas opções terapêuticas (ANDRADE *et al.*, 2014; WANG *et al* 2020; SEIBERT *et al.*, 2014).

Com isso, bactérias *K. pneumoniae* produtoras de KPC tornaram-se uma preocupação mundial pela comunidade científica. Dessa maneira, as cepas que sintetizam KPC são adaptados aos ambientes hospitalares e causam diversos surtos, como pneumonias, infecções no sistema circulatório e no trato urogenital (ANDRADE *et al.*, 2014). Além disso, é de extrema importância a detecção precoce da cepa para que o prognóstico seja eficiente e que os demais em volta não sejam contaminados, já que é necessário o isolamento do paciente com objetivo de controlar a disseminação do patógeno (SEIBERT *et al.*, 2014).

O presente estudo visa realizar uma revisão bibliográfica a respeito de cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC no que diz a respeito de sua estrutura celular, mecanismos de patogenicidade e questão epidemiológica. Além disso, relatar os desafios pelos quais a comunidade médica enfrenta devido a cepas dessa bactéria produtoras da enzima KPC que fornece uma variada resistência aos antimicrobianos já sintetizados o que dificulta a eficácia terapêutica em decorrência da falta de bactericidas eficazes no combate a infecções por esse bacilo gram-negativo.

Para o presente estudo foram utilizadas as seguintes bases de dados: Google Scholar, Scielo, PubMed e Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Com isso, foram usados

estudos publicados entre 2010 e 2022, com enfoque maior para as publicações dos últimos 5 anos. Dessa maneira, por meio da leitura de resumos foram selecionados 80 artigos, após isso foi feita a leitura completa dos artigos e excluídos 43 estudos, restando apenas 39 artigos que integraram a elaboração do presente estudo.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 *Klebsiella pneumoniae*

A *Klebsiella pneumoniae* (Figura 1) foi definida pela primeira vez com a ajuda de Carl Friedlander em 1882 como uma bactéria afastada dos pulmões de pacientes que morreram de pneumonia (FRIEDLAENDER, 1882). As espécies de *Klebsiella* são observadas ubiquamente na natureza junto com a água, solo e animais, e são capazes de colonizar aparelhos clínicos e o ambiente de saúde (PODSCHUN; ULLMANN, 1998). As espécies de *Klebsiella* são consideradas patógenos oportunistas que colonizam superfícies das mucosas sem causar patologia, contudo, a *Klebsiella* também pode se disseminar para diferentes tecidos causando infecções com risco de vida, juntamente com pneumonia, infecções do trato urinário, infecções da corrente sanguínea e até mesmo sepse (PACZOSA; MECSAS, 2016a).

As infecções por *K. pneumoniae* são principalmente um incômodo entre recém-nascidos, idosos e pessoas imunocomprometidas no ambiente de saúde (MAGILL et al., 2014). Ademais, pacientes diabéticos, imunos transplantados, aqueles que estão com a função renal e hepática comprometida são mais propensos a desenvolverem infecções por *K. pneumoniae*. Sendo assim, o fato deste grupo apresentar uma imunodeficiência expressiva favorece a uma resposta imune ineficaz contra este patógeno gerando assim um aumento na taxa de óbitos por essa infecção. Além disso, recém nascidos, que são prematuros ou estão em tratamento intensivo, são suscetíveis a infecções por *K. pneumoniae* devido ao fato de ainda não possuírem uma memória imunológica efetiva e uma microbiota pouco desenvolvida (TAVARES, 2019).

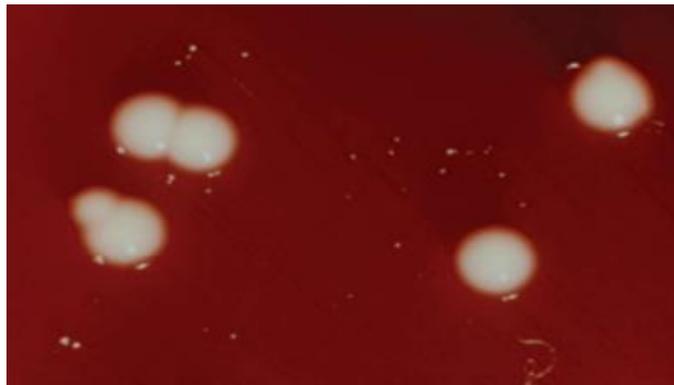


Figura 1: Colônias de *K. pneumoniae* em ágar sangue. Fonte: CDC, 2015.

Este organismo também é responsável por uma grande variedade de infecções obtidas na comunidade em todo o mundo (KO, 2002; PACZOSA; MECSAS, 2016). Os vestígios de *Klebsiella* relacionados a essas infecções são consideradas hiper virulentos e as pesquisas epidemiológicas atuais implicam que esses vestígios apresentam características genéticas (HOLT et al., 2015a).

*K. pneumoniae* está ganhando interesse devido ao aumento no número de infecções e à crescente variedade de vestígios comprovados contra antibióticos. Mais de um terço dos isolados de *K. pneumoniae* mencionados ao Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças foram à prova de pelo menos um grupo antimicrobiano, sendo a resistência combinada a fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos sendo o lugar máximo, não incomum fenótipo de resistência (EUROSURVEILLANCE EDITORIAL TEAM, 2013). Além disso, as espécies de *Klebsiella* são um reservatório considerado para genes resistentes a antibióticos, que podem se desdobrar em diferentes bactérias gram-negativas. De fato, vários genes resistentes a antibióticos agora normalmente determinados em organismos multirresistentes foram definidos em primeiro lugar em *Klebsiella*. Poucas alternativas de cura são deixadas para pacientes infectados com *K. pneumoniae* multirresistente com resistência confirmada aos carbapenêmicos e a uma mistura de remédios e colistina.

## 2.2 Genética

Dentro de uma espécie de microrganismo, geralmente há uma coleção de genes que é preservada entre todos os membros. Este conjunto de genes é levado em consideração na ordenação do núcleo. Em *K. pneumoniae*, o genoma central, descrito como presente em 95% dos isolados, é atualmente calculável como sendo composto por 2.000 genes (HOLT et al., 2015b). Os genes que modificam entre os isolados são citados por causa do acento do genoma. Isso inclui genes codificados cromossomicamente e genes em plasmídeos. Uma vez que os genomas de *K. pneumoniae* são tipicamente entre 5.000 e 6.000 genes, isso sugere que a maior parte do genoma é composta de genes acessórios. Os genes dentro da ordenação acessória podem auxiliar em processos específicos, semelhantes ao processo orgânico (FOUTS et al., 2008). Eles também escreverão no código fatores de virulência específicos. O genoma do acento também carrega fatores secretos escrevendo inúmeras enzimas e mecanismos resistentes a antibióticos (BI et al., 2015).

Genes de acessórios são muitas vezes não herdáveis devido à transferência horizontal de genes entre espécies de microrganismos, como comprovado pela presença de ilhas genômicas e componentes genéticos móveis em vários isolados. Os genes codificados em ilhas genômicas podem facilitar a adaptação de isolados a locais específicos de infecção ou assentamento (CHEN et al., 2010; ZHANG et al., 2011). Um estudo recente de 328 isolados

de enterobactérias identificou quase 30.000 seqüências codificadoras de proteínas distintas (HOLT et al., 2015c) estimando o famoso “pangenoma” de enterobactérias. Os autores acrescentam que o pangenoma é aberto, indicando que há mais genes acessórios ainda a serem identificados e caracterizados.

### 2.3 Fatores de patogenicidade de *K. pneumoniae*.

A virulência das bactérias é o fator responsável por gerar um processo patológico em outro indivíduo burlando as defesas imunológicas dele. Sendo assim, a *K. pneumoniae* é dotada de algumas estruturas que garantem a ela a proteção contra o sistema imunológico do hospedeiro permitindo assim a invasão, sobrevivência e crescimento no hospedeiro infectado (MURRAY, 2018; PACZOSA et al 2016; WYRES et al 2020; WANG et al 2020).

Nesse contexto, estas estruturas que garantem sucesso na sobrevivência da *K. pneumoniae* são os seus principais fatores de virulência. Com isso, destacam-se a produção de cápsula, os lipopolissacarídeos, a síntese de sideróforos, e demais (Figura 2) (PACZOSA et al 2016).

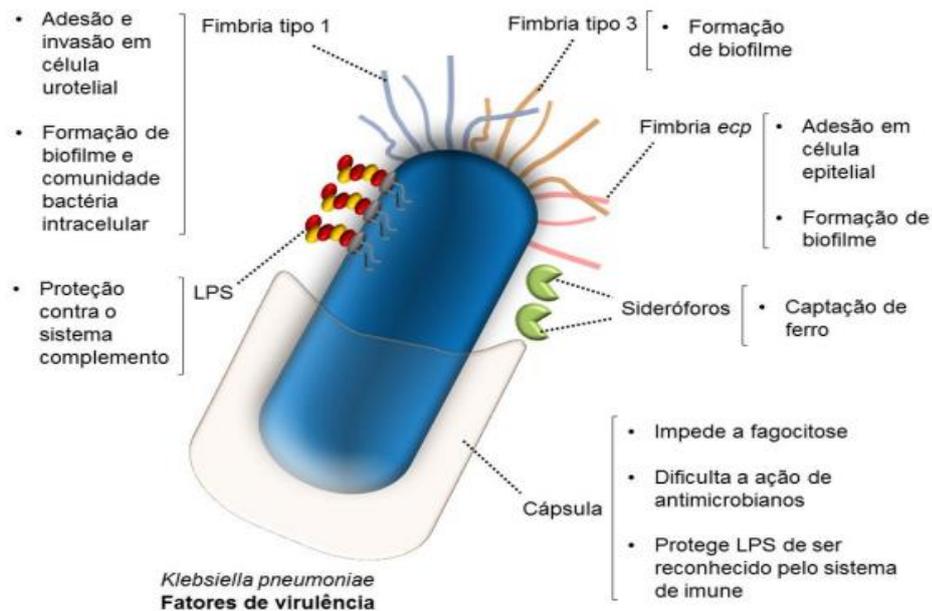


Figura 2: Os principais fatores de patogenicidade utilizados por *K. pneumoniae*. Fonte GOMES, 2018.

#### 2.3.1 Cápsula polissacarídica.

Com intuito de garantir proteção contra as primeiras linhas de defesa do hospedeiro a *K. pneumoniae* sintetiza a cápsula polissacarídica, que além de protegê-la contra a

fagocitose e na evasão do sistema imunológico, é responsável por garantir cor a colônia e o aspecto mucóide, como observado na Figura 1. (CHUNG, 2016; MARTIN *et al* 2018).

Nesse contexto, a cápsula funciona como uma barreira complexa dotada de antígenos em sua superfície. Com isso, diversos sorotipos já foram listados pela comunidade científica, porém os subtipos K1 e K2 no que se refere a doenças infecciosas apresentaram uma taxa maior de virulência o que contribui para a resistência fagocítica dos neutrófilos (LIN *et al.*,2017).

### 2.3.2 Lipopolissacarídeo

Além da cápsula, podemos encontrar o lipopolissacarídeo (Figura 3) que é uma estrutura presente na membrana externa de *K. pneumoniae*. Nesse contexto, encontra-se expresso nessa estrutura o Lipídeo A e o Antígeno O que contribuem para virulência na atividade de síntese de toxinas e modificação estrutural do LPS além de auxiliar na proteção contra o sistema complemento (ROCHA, 2021)

Dessa forma, o Lipídeo A é dotado de diversas funcionalidades que favorecem a sobrevivência da *K. pneumoniae* contra as defesas do hospedeiro. Com isso, essa endotoxina ativa o sistema complemento, libera citocinas responsáveis pela ativação da cascata de inflamação que reflete fisiologicamente no hospedeiro através de febre, inflamação, leucocitose e alguns casos leva à morte. Por outro lado, o antígeno O possui diversos outros sorotipos muito observados em infecções por *K. pneumoniae* como O1, O2 e O3 que são responsáveis por sintetizar os poros da bactéria evitando assim a sua morte (ROCHA,2021).

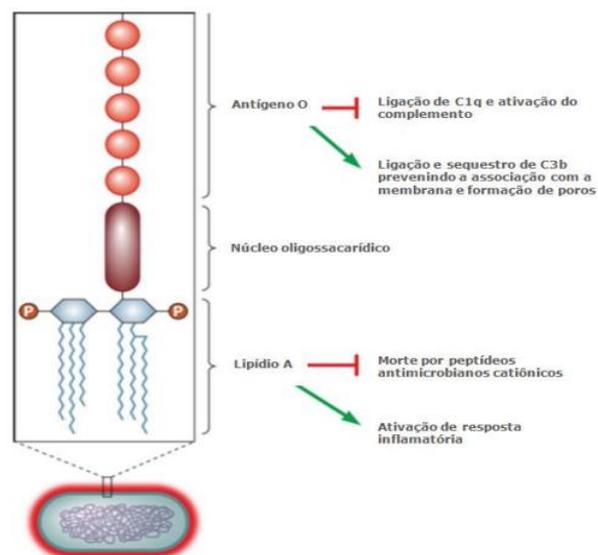


Figura 3: Estrutura do LPS. Fonte: GOMES, 2018.

### 2.3.3 Fímbrias

As fímbrias (Figura 4) são responsáveis pelas etapas mais essenciais no processo de colonização da *K. pneumoniae* no hospedeiro. Nesse sentido, participam ativamente da adesão das mucosas do ser humano bem como alguns equipamentos médicos como cateteres e aparelhos responsáveis por ventilação mecânica (WYRES *et al* 2020).

Ademais, é de conhecimento da comunidade científica a existência de variadas fímbrias como por exemplo as do tipo I e tipo III. Dessa maneira, as do tipo I apresentam seus apêndices finos e as do tipo III possuem estrutura em dupla hélice. Com isso, ambas as formas de fímbrias são observadas simultaneamente em pacientes que fazem o uso de cateteres urinários e que conseqüentemente desenvolvem uma infecção do trato urinário (PACZOSA *et al* 2016; WYRES *et al* 2020).

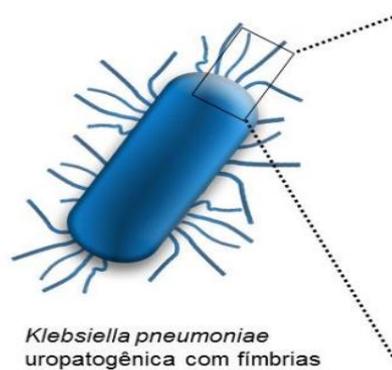


Figura 4: Fímbria exemplificada em desenho. Fonte: GOMES, 2018 (Adaptado)

### 2.3.4 Biofilmes

O uso de equipamentos médicos como dispositivos de ventilação e cateteres propiciam a formação de biofilmes por cepas de *K. pneumoniae*. Nesse sentido, os biofilmes fornecem aparato necessário para sobrevivência e crescimento dessas bactérias que acarretam o desenvolvimento de infecções urinárias e respiratórias em pacientes debilitados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (MURRAY, 2018; PACZOSA *et al* 2016). Além disso, há uma proteção feita pela matriz exopolissacarídica que impede a ação de antibacterianos dificultando a penetração eficaz de certos produtos com ação desinfetante no ambiente hospitalar, além de ser uma barreira para o sistema imune do hospedeiro o que gera uma resistência da bactéria aos antibióticos. Internamente, percebe-se que no biofilme há um aumento expressivo dessa capacidade de resistência ao antimicrobiano em decorrência do crescimento lento do patógeno possibilitado pela síntese do biofilme (CLEGG *et al* 2016).

### 2.3.5 Sideróforos

O ferro é um dos compostos inorgânicos de maior importância para a sobrevivência dos organismos, já que por meio dele é possível catalisar diversas reações enzimáticas indispensáveis (WILSON *et al.*, 2016). Nesse contexto, diversas bactérias competem entre si

para a obtenção de ferro presente no organismo do hospedeiro, com isso desenvolvem sistemas que trabalham como quelantes de ferro de baixo peso molecular, os sideróforos (LOPES *et al.*, 2016).

Além disso, é encontrado com maior frequência no gênero de bactérias enterobactérias três sistemas de sideróforos a enterobactina, aerobactina e yersiniabactina, sendo que a primeira é responsável pela patogenicidade clássica acarretada por *K. pneumoniae* enquanto as demais estão relacionadas a capacidade de invasão o que torna uma grande ameaça às populações mais vulneráveis, como idosos, recém nascidos e imunossuprimidos. (FERTAS-AISSANI *et al.*, 2013; LOPES *et al.*, 2016).

Todavia, o sistema imunológico do hospedeiro trabalha no impedimento do crescimento bacteriano por meio da síntese de Lipocalina 2 pelos neutrófilos alcançando assim a cura da infecção (PACZOSA *et al* 2016).

## 2.4 Resistência

A crescente disseminação de bactérias resistentes aos antibióticos já sintetizados, em especial as enterobactérias, tornou-se uma preocupação mundial pelas autoridades de saúde. Nesse contexto, as espécies dessa classe de bactéria são responsáveis por cerca de 30% a 50% dos casos de sepse na unidade de terapia intensiva (YOKOMIZO *et al.*, 2019).

Por ser um agente considerado oportunista, a *Klebsiella* na era pré-antibiótica foi responsável por diversos casos de pneumonia adquirida na comunidade. Por outro lado, no período dos antibióticos a *Klebsiella* já é responsável pelas mais variadas infecções hospitalares, é o que mostra os estudos realizados em alguns países orientais como na China na qual registrou um isolamento de 12% da bactéria em infecções pulmonares em que havia o uso de ventilação mecânica (WANG *et al.*, 2020).

Sendo assim, destaca-se a *Klebsiella pneumoniae* como um dos patógenos nosocomiais mais prevalentes nas infecções hospitalares além de que são classificados na classe de MDR (Multidrug-resistance) devido a manifestação expressiva de suas cepas contra os antibióticos presentes impossibilitando uma terapia 100% eficaz elevando assim a taxa de mortalidade por infecções acarretadas por este patógeno (BASSETTI *et al* 2018; NAVON-VENEZIA *et al.*, 2017).

Acrescenta-se a isso o fato de que a produção da enzima carbapenease pela *Klebsiella pneumoniae* impossibilita a eficácia terapêutica por antimicrobianos carbapenêmicos que são considerados a última linha de fármacos no combate a infecções por essa bactéria. Nesse contexto, a enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenease recebeu este nome em decorrência de ter sido identificada em uma cepa de *K. pneumoniae*, entretanto até os dias atuais praticamente todos os membros da família Enterobacteriaceae registraram a síntese dessa enzima (GOMES, 2018).

Sendo assim, a KPC confere resistência a todos os  $\beta$ -lactâmicos já sintetizados. Nesse sentido, a produção de KPC e outras enzimas ocorre por meio de plasmídeos móveis o que facilita a transferência genética inter-espécies acentuando assim o potencial de disseminação. Além disso, acrescenta-se ao fato da resistência aos carbapenêmicos o que fez com que a ocorresse uma disseminação mundial de KPC tornando-se um problema de saúde pública na maioria dos países em decorrência de uma terapia antimicrobiana limitada e casos de infecções extremamente graves que resultam em óbitos (GOMES, 2018).

Nesse contexto, os carbapenêmicos são a classe de antibióticos utilizados em pacientes internados com infecções graves. Entretanto, em decorrência do desenvolvimento de resistência a esse antimicrobiano a terapia não alcança resultados satisfatórios, pois os carbapenêmicos sofrem hidrólise por uma espécie de enzima  $\beta$ -lactamase, as carbapenemases que são divididas em três grandes grupos classe A - serina carbapenemases, classe B - metalo- $\beta$ -lactamases e classe D - oxacilinases (BERTONCHELI; HÖRNER, 2008).

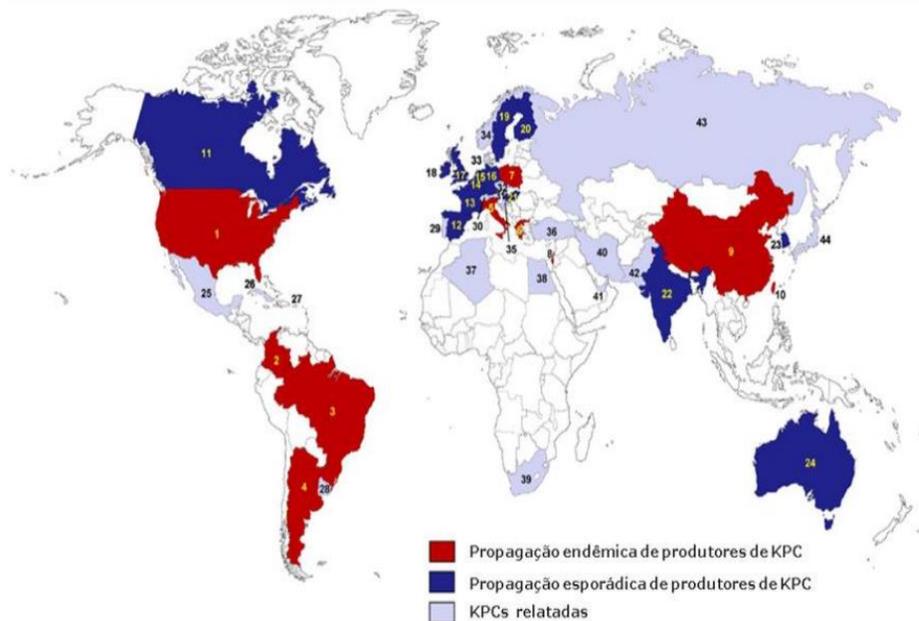


Figura 5: Distribuição mundial de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC. Fonte: Gomes, 2018.

A comunidade científica já identificou 12 variantes da enzima KPC. Dessa forma, as variantes foram nomeadas de acordo com a ordem de descoberta que são KPC-1, KPC-2, KPC-3, KPC-4, KPC-5, KPC-6, KPC-7, KPC-8, KPC-9, KPC-10, KPC-11 e KPC-12 (ROCHA, 2021). Todavia, apenas as variantes KPC-1 e KPC-2 possuem importância médica e maior prevalência nos diagnósticos.

A KPC-1 foi identificada pela primeira vez em 1996 no estado da Carolina do Norte nos Estados Unidos, em uma cepa de *K. pneumoniae* que expressava multirresistência. Em seguida, após a descoberta da KPC-1 já havia alguns relatos da existência da enzima KPC-2 em alguns países da costa leste dos Estados Unidos. Contudo, a demora para a identificação da nova linguagem enzimática ocorreu em decorrência de falhas laboratoriais que não conseguiam diferenciar isolados de KPC quando também estavam associados à produção de B-lactamases. Apenas em 2008, que a sequência genética de cepas produtoras da enzima KPC-2 foi identificada observando semelhanças com a KPC-1 (ROCHA, 2021).

Atualmente, cepas produtoras de KPC-2 possuem alta prevalência nos isolados realizados é o que mostra o CDC no qual dos 50 estados americanos 38 já possuíam registros de KPC-2 nas instituições de saúde do país. Nos dias atuais, é a enzima com maior prevalência no mundo tornando as demais enzimas variantes menos prevalentes (ROCHA,2021).

Dessa forma, as cepas que sintetizam a KPC possuem pouca suscetibilidade aos antibióticos já desenvolvidos (PEREIRA-MAIA *et al* 2010; MUNOZ-PRICE *et al* 2013). Com isso, as indústrias farmacêuticas investem pouco na pesquisa e produção de novos antimicrobianos em decorrência de diversos fatores, sendo os altos custos um dos principais motivos. Nesse contexto, com intuito de evitar que ocorra óbitos por *K. pneumoniae*, tem sido desenvolvido os inibidores de virulência que tem como objetivo impedir que ocorra a infecção bloqueando os mecanismos que as cepas utilizam para gerar uma doença (KEYSER *et al* 2008). Isto gera uma terapia mais eficaz, já que não há danos à microbiota do paciente e, principalmente, há uma redução na criação de resistência às cepas por utilização de diversos antibióticos (ANTUNES *et al* 2014).

Todavia, em 2018 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária outorgou a utilização de um antibiótico específico no combate a bactérias multirresistentes, o que inclui a KPC. Nesse sentido, o fármaco combina dois tipos de antimicrobianos a ceftazidima com o avibactam que consegue inibir a ação da KPC (ANVISA, 2018).

## **2.5 Situação no Brasil**

A identificação cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC no Brasil iniciou-se primeiro na capital de Pernambuco. Sendo assim, em Recife, no ano de 2009, foram divulgados a presença das primeiras cepas de *K. pneumoniae* portadoras do gene blaKPC-2 que haviam sido isoladas em meados de 2006 em uma Unidade de Terapia Intensiva da capital. Ainda em 2009, dois hospitais da capital fluminense divulgam resultados de amostras obtidas entre os anos de 2007 e 2008 nas quais haviam sido encontradas a presença de seis isolados com o mesmo gene identificado em Pernambuco (MIRANDA *et al.* 2019).

. Com isso, foram relatados outros casos de *K. pneumoniae* que produzem o gene blaKPC-2 em vários estados brasileiros. Sendo assim, um estudo realizado em 57 isolados conseguiu detectar a presença de 10 clones com características distintas, sendo que no estado do Rio de Janeiro e Espírito Santos apresentaram uma maior predominância (SEKI *et al.*, 2011)

Ademais, nos anos seguintes a prevalência nos demais estados brasileiros já se encontrava no valor bem expressivo. Desta forma, um surto do gene blaKPC-2 foi registrado em um hospital de Ribeirão Preto (SP) do qual foi relatado a presença da sequência tipo 258 (ST258). Ainda no mesmo ano, o Distrito Federal enfrenta uma explosão de infecções por *K. pneumoniae* das quais 365 casos notificados, 27 vieram a óbito e 263 foram identificados em Unidades de Terapia Intensiva (COTRIM *et al* 2012; PEREIRA *et al* 2013).

A tabela a seguir adaptado de Miranda *et al* (2019) relata os anos, as principais cidades brasileiras que foram identificadas as cepas e os sítios de infecção.

Tabela 1: Ocorrência de *K. pneumoniae* no Brasil entre os anos de 2013 a 2017.

ANO	CIDADE	GENE DETECTADO	Nº DE CASOS	SÍTIO DE INFECÇÃO*
2013	PORTO ALEGRE(RS)	BlaKPC	41	1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
2013	UBERLÂNDIA (MG)	BlaKPC	3	1,2,5, 8
2014	CEILÂNDIA (DF)	BlaKPC	21	2
2014	SANTA MARIA (DF)	BlaKPC	29	2,5
2016	FLORIANÓPOLIS (SC)	NÃO DETECTADO	40	2,9
2017	UBERLÂNDIA (MG)	BlaKPC	42	1,2,5, 8
2017	BRASÍLIA (DF)	NÃO DETECTADO	32	2, 5,

Fonte: Miranda *et al* 2019 (Adaptado).

\*Sítios de infecção: 1-Trato respiratório, 2-Trato urinário, 3-Pele, 4-Trato gastrointestinal, 5-Corrente sanguínea, 6-Osso, 7-Ponta de cateter, 8-Sítio cirúrgico, 9-Hemocultura.

Ao analisar a tabela 1 verifica-se que há sítios onde há uma maior prevalência por infecções pela *K. pneumoniae* produtoras de KPC, como o trato respiratório, trato urinário e corrente sanguínea. Nesse contexto, esses fatores se elevam ainda mais devido a maiores períodos de internação, longa estadia em leitos de UTI e a realização de procedimentos cirúrgicos invasivos (MIRANDA *et al*, 2019).

## **2.6 Nota Técnica Nº1/2013**

Combater a disseminação e alcançar uma terapia antibacteriana eficaz contra o desenvolvimento de uma infecção contra uma bactéria resistente impõe um grande desafio para a medicina atual. Com isso, a dispersão em massa de cepas produtoras de KPC pelo país fez com que a ANVISA emitisse uma nota técnica (Nota Técnica Nº1/2013) que institui diretrizes para a detecção dessas bactérias resistentes. Sendo assim, dentro de ambientes hospitalares a ANVISA instituiu normas que auxiliam no controle e prevenção de pacientes infectados como a higienização correta das mãos de todos os profissionais, acompanhantes, visitantes além da limpeza adequada do ambiente e manuseio correto dos dispositivos invasivos utilizados (ANVISA, 2013).

Na parte laboratorial a identificação e laudagem devem seguir protocolos impostos pela ANVISA. Com isso, deve-se realizar o teste de sensibilidade antimicrobiana de amostras que foram isoladas de pacientes hospitalizados com enterobactérias, além de encaminhar aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) para que junto a FIOCRUZ possa ser feita a confirmação do mecanismo de resistência da cepa (ANVISA, 2013).

Dessa forma, após a publicação da nota técnica da ANVISA, a respeito da identificação e tratamento contra bactérias produtoras de KPC, 11 estados brasileiros de diferentes regiões encaminharam aproximadamente 500 isolados sintetizadores de KPC a FIOCRUZ (Miranda *et al* 2019).

## **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

No contexto atual, as bactérias são capazes de desenvolver complexos mecanismos de resistência aos antimicrobianos. Dessa forma, a maioria das infecções hospitalares advém de cepas extremamente resistentes que não possuem respostas aos antibióticos utilizados, como é o caso da *K. pneumoniae* carbapenease que gera sintomas como febre e dores nos locais afetados como no pulmão e na bexiga.

Todavia, não há questionamentos e dúvidas a respeito da alta prevalência e consequente mortalidade elevada devido a infecções por *K. pneumoniae*. No Brasil, desde a primeira notificação que haviam sido identificadas cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC o número de internações que desenvolveram infecções por essa bactéria aumentou

significativamente como observado nos estudos desse artigo e analisados na tabela 1 que registra as cepas de *K. pneumoniae* já identificadas juntamente com os locais em que foram encontradas no território brasileiro.

Nesse contexto, a falta de um antibiótico eficaz no tratamento contra essas infecções dificulta uma terapia eficaz. Com isso, observa-se que cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC não possuem 100% de sensibilidade aos antimicrobianos. Além disso, evidencia-se que essa questão se agrava ainda mais em decorrência da falta de incentivo às indústrias farmacêuticas para o estudo e desenvolvimento de novos antibióticos que sejam capazes de atingir as estruturas da bactéria e consequentemente impedir o avanço da infecção diminuindo, assim, a taxa de óbitos.

Dessa forma, analisando os estudos já realizados e elaborando o presente artigo nota-se a necessidade de conhecer melhor as características de *K. pneumoniae* produtoras de KPC para controlar, manejar e sintetizar antimicrobianos eficazes contra a infecção. Dessa maneira, as longas estadias de internações em UTI de pacientes graves que são expostos a procedimentos invasivos e que consequentemente podem desenvolver quadros infecciosos por *K. pneumoniae* em decorrência do sistema imunológico deficiente são fatores que contribuem de forma significativa para a elevada taxa de mortalidade devido a quadros de sepse.

Todavia, é de suma importância que medidas que amenizem a prevalência de infecções por KPC em leitos de UTI sejam elaboradas. Nesse contexto, investir em pesquisas que tenham como foco o desenvolvimento de fármacos capazes de impedir a ação da enzima carbapenemase devem receber maior atenção pelas autoridades. Por outro lado, é necessário instruir a população a respeito do uso irresponsável de antibióticos por conta própria além de que a equipe médica deve receber treinamentos adequados para que a prescrição seja feita de forma correta.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Leandro Neves; VITALI, Lúcia; GASPAR, Gilberto Gambero; BELLISSIMO-RODRIGUES, Fernando; MARTINEZ, Roberto; DARINI, Ana Lúcia Costa. **Expansion and Evolution of a Virulent, Extensively Drug-Resistant (Polymyxin B-Resistant), QnrS1-, CTX-M-2-, and KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 International High-Risk Clone.** *Journal of Clinical Microbiology*.
- ANTUNES, L. Caetano, MCDONALD, Julie A. K., SCHROETER, Kathleen, CARLUCCI, Christian, FERREIRA, Rosana B. RWANG, Melody, et al. **Antivirulence activity of the human gut metabolome.** *TL - 5. MBio*. 2014; 5 VNre (4):14.
- ANVISA. **Nota técnica nº 01/2013 medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes.** Disponível em <<https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201706/30132435-1369161512-nota-tec-01-2013-anvisa.pdf>>. Acesso em 11 de setembro de 2022.
- ANVISA. **Anvisa aprova novo antibiótico contra as superbac-térias.** Portal PubMed, 2018 Disponível em <<https://pubmed.com.br/anvisa-aprova-novo-antibiotico-con-tra-as-superbacterias/>>. Acesso em 22 de novembro de 2022.
- BASSETTI, Matteo; RIGHI, Elda; CARNELUI, Alessia; GRAZIANO, Elena; RUSSO, Alessandro; **Multidrug-resistant *klebsiella pneumoniae*: Challenges for treatment, prevention and infection control.** *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. ISSN 17448336. 16:10 (2018) 749–761. doi: 10.1080/14787210.2018.1522249.
- BI, D. et al. Mapping the resistance-associated mobilome of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain reveals insights into factors shaping these regions and facilitates generation of a ‘resistance-disarmed’ model organism. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 10, p. 2770–2774, out. 2015.
- CAMPOS, Paola Amaral de. **Disseminação de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente: produção de biofilme, avaliação da virulência e do fitness bacteriano em amostras clínicas produtoras de KPC.** Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Ciências Biomédicas, 2017. 52, n. 7, p. 2530-2535, jul. 2014.
- CHEN, Nan *et al*, The pheV phenylalanine tRNA gene *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates is an integration hotspot for possible niche-adaptation genomic islands, **Current Microbiology**, v. 60, n. 3, p. 210–216, 2010.
- CLEGG, Steven; MURPHY, Caitlin N; **Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*.** 2016.
- COTRIM, Érica Ribeiro, ROCHA, Roberta D. Rodrigues; FERREIRA, Mônica de F. Ribeiro. ***Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase – KPC em Enterobacteriaceae: o desafio das bactérias multirresistentes.** Pós Em Revista Do Centro Universitário Newton Paiva. January de 2012.
- CHUNG, Pooi Yin. **The emerging problems of *Klebsiella pneumoniae* infections: Carbapenem resistance and biofilm formation.** *FEMS Microbiology Letters*, v. 363, n. 20, p. 1–6, 2016.

EUROSURVEILLANCE EDITORIAL TEAM. ECDC publishes the annual epidemiological report 2012. **Eurosurveillance**, v. 18, n. 10, 7 mar. 2013.

FERTAS-AISSANI, R. et al. **Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens**. *Pathologie Biologie* (Paris), v. 61, n. 5, p. 209-216, 2013.

FRIEDLAENDER, C. Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrösen Pneumonie. **Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin**, v. 87, n. 2, p. 319–324, 1 fev. 1882.

FOUTS, Derrick E. *et al*, Complete Genome Sequence of the N2-Fixing Broad Host Range Endophyte *Klebsiella pneumoniae* 342 and Virulence Predictions Verified in Mice, **PLoS Genetics**, v. 4, n. 7, p. e1000141, 2008.

GOMES, Ana Érika Inácio; **Estudo do papel do regulador FimZ na expressão de fímbrias em *Klebsiella pneumoniae* e nos processos de adesão e invasão bacteriana**. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, 2018.

HOLT, Kathryn E. *et al*, Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health, **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 27, 2015.

KEYSER, P; ELOFSSON, M; ROSELL, S; WOLF-WATZ, H. **Virulence blockers as alternatives to antibiotics: Type III secretion inhibitors against Gram-negative bacteria**. *J Intern Med*. 2008;264(1):17–29.

KO, Wen-Chien *et al*, Community-Acquired *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Global Differences in Clinical Patterns, **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 2, p. 160–166, 2002.

LIN, Tien-Huang; TSENG, Cheng-Yin; LAI, Yi-Chyi; *et al*. IscR Regulation of Type 3 Fimbriae Expression in *Klebsiella pneumoniae* CG43. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, 2017.

LOPES, A. C. S. et al. **Occurrence and analysis of irp2 virulence gene in isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter* spp. from microbiota and hospital and community-acquired infections**. *Microbial Pathogenesis*, v. 96, p. 15-19, 2016.

MAGILL, Shelley S. *et al*, Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections, **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 13, p. 1198–1208, 2014.

MARTIN, Rebekah M.; BACHMAN, Michael A., Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*, **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, 2018.

MIRANDA, Ildam Furtado; DOS SANTOS Mariana Lacerda; OLIVEIRA, Wislayne Caroline Santos; OLIVEIRA, Mirian Cristina. ***Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase do tipo kpc: disseminação mundial e situação atual no brasil**. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*; 2018.

MUNOZ-PRICE LS, POIREL L, BONOMO RA, SCHWABER MJ, DAIKOS GL, CORMICAN M, et al. **Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases**. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):785–96.

MURRAY, P.R. – **Basic Medical Microbiology**. 1ª Ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018. ISBN 978-0-323-47676-8.

NAVON-VENEZIA, S.; KONDRATYEVA, K.; CARATTOLI, A. **Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance**. *FEMS Microbiology Reviews*, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 252–275, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/femsre/fux013>

PACZOSA, Michelle K.; MECSAS, Joan - **Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense**. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. . ISSN 1092- 2172. 80:3 (2016) 629–661. doi: 10.1128/membr.00078-15.

PACZOSA, Michelle K.; MECSAS, Joan, **Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense**, *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, v. 80, n. 3, p. 629–661, 2016.

Pereira-Maia EC, Silva PP, De Almeida WB, Dos Santos HF, Marcial BL, Ruggiero R, et al. **Tetraciclinas e glicilciclinas: Uma visão geral**. *Quim Nova*. 2010;33(3):700–6.

PEREIRA, Polyana Silva *et al*, **Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340)**, *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 68, n. 2, p. 312–316, 2013.

PODSCHUN, R.; ULLMANN, U., **Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors**, *Clinical Microbiology Reviews*, v. 11, n. 4, p. 589–603, 1998.

RIBEIRO, Vanessa Bley. **Detecção de resistência aos carbapênemicos e avaliação da produção de Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) em isolados clínicos da família Enterobacteriaceae**. Universidade Federal do Rio do Sul. 2013

ROCHA, Rute Rodrigues. **Klebsiella pneumoniae – Virulência e Resistência**. Universidade de Coimbra, 2021.

TAVARES, Celisa Patricia Moreira. **Klebsiella pneumoniae e fatores associados que contribuem para a resistência antimicrobiana: uma Revisão de Literatura**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2019.

SEIBERT, Gabriela; HÖRNER, Rosmari; MENEGHETTI, Bettina Holzschuh; RIGHI, Roselene Alves; DAL FORNO, Nara Lucia Frasson; SALLA, Adenilde. **Nosocomial infections by Klebsiella pneumoniae carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital**. *Einstein (São Paulo)*, v. 12, n. 3, p. 282–286, set. 2014.

WANG, Guoying; ZHAO, Guo; CHAO, Xiaoyu; XIE, Longxiang; WANG, Hongju. **The Characteristics of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae**. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 17, p. 6278, 28 ago. 2020.

WYRES, Kelly L.; LAM, Margaret M. C.; HOLT, Kathryn E. - **Population genomics of Klebsiella pneumoniae**. *Nature Reviews Microbiology*. ISSN 17401534. 18:6 (2020) 344–359. doi: 10.1038/s41579-019-0315-1.

YOKOMIZO, César Henrique. **Bacteriologia clínica**. 1. ed. São Paulo: Grupo A Educação S.A., 2019