

Perfil de resistência de isolados de *Klebsiella spp.* em Hemoculturas e Uroculturas Hospitalares no Agreste Pernambucano

Rafael Leonardo Vilela Porto^{*1}, Filipe Stenio de Carvalho Pereira da Silva¹ & Sibebe Ribeiro de Oliveira²

¹ Acadêmicos do curso de Farmácia do Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA, Caruaru-PE, Brasil

² Docente dos cursos de Biomedicina e Farmácia do Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA, Caruaru-PE, Brasil

* Contato Rafael Leonardo Vilela Porto, Avenida frei caneca n.341 Heliópolis-Garanhuns-PE CEP – 55295-515
E-mail: rafael_bulinha@hotmail.com

RESUMO: A *Klebsiella* é um bacilo Gram negativo, membro da família *Enterobacteriaceae*, que pode estar em diversas fontes ambientais e fazem parte da fisiologia da orofaringe e fezes, mas em pessoas comprometidas essas bactérias conseguem se multiplicar, podendo se tornar patológica. Com o uso inadequado de antibióticos, essas bactérias podem se adaptar e causar resistência bacteriana, que é um grande problema atual em hospitais. Este trabalho avaliou a resistência de *Klebsiella* spp. em Hemoculturas e Uroculturas hospitalares, exames laboratoriais de grande importância tendo em vista que são capazes de identificar os principais agentes etiológicos bem como adequar a melhor farmacoterapia. Foi observado maior presença do gênero *Klebsiella* spp. em Uroculturas quando comparado com Hemoculturas no mesmo local. Foi evidenciado o perfil de resistência dos antibióticos de uso hospitalar frente a *Klebsiella* spp. verificando que o Ciprofloxacino, Sulfonamida, Ampicilina + sulfato, Norfloxacino e Levofloxacino apresentaram baixa sensibilidade ao gênero. O mesmo ocorreu em relação aos antibióticos da classe dos carbapenêmicos, o Meropenem, principalmente em relação às uroculturas, quando comparado às hemoculturas. Este fato pode ser atribuído ao tratamento rotineiro de infecções do trato urinário causadas pelo gênero bacteriano supracitado, contribuindo com a resistência estabelecida.

Palavra-chave: *Klebsiella* spp., Farmacoterapia, Antibióticos, Resistência.

ABSTRACT: *Klebsiella* is a bacillus negative gram, member of the family *Enterobacteriaceae*, that can be in several environmental sources and are part of the physiology of the oropharynx and feces, but in weakened people these bacteria get if it multiplies, could become pathological. With the inappropriate use of antibiotics, these bacteria can adapt and to cause bacterial resistance, that is a big problem present in hospitals. This study evaluated the resistance of *Klebsiella* spp. in blood and urine cultures hospitals, exams laboratories of great importance tend in view that are able to identify the main etiological agents as well as adapt the best pharmacotherapy. There was a higher presence of the genus *Klebsiella* spp. in urine cultures when compared with blood cultures at the same location. The profile of resistance of the antibiotics of hospital use was evidenced front the *Klebsiella* spp. noting that the Ciprofloxacin, Sulfonamide, Ampicillin + sulfate, Norfloxacin and Levofloxacin showed low sensitivity to genus. The same happened in relation to the antibiotics of the class of the carbapenem, Meropenem, especially in relation to urine cultures when compared to blood cultures. This fact can be attributed to routine treatment of urinary tract infections caused by bacterial genus contributing with the established resistance.

Keywords: *Klebsiella* spp., Pharmacotherapy, Antibiotics, Resistance.

INTRODUÇÃO

As culturas microbiológicas hospitalares constituem importantes ferramentas de auxílio da detecção de microrganismos envolvidos nas principais infecções hospitalares. Dentre estas, as hemoculturas e uroculturas estão entre os exames mais solicitados, estando relacionados aos pacientes hospitalizados de uma maneira geral, mas principalmente, com pacientes das Unidades de Terapia Intensiva (UTI). As infecções nosocomiais são responsáveis por graves problemas no âmbito hospitalar, tendo em vista que estão relacionadas com o prolongamento da estadia dos pacientes internados com uso de antibióticos de amplo espectro, gerando aumento de custos hospitalares, principalmente quando há envolvimento de microrganismos multirresistentes (Meyer & Picoli, 2011).

O termo infecção hospitalar remete aos efeitos adversos apresentados por pacientes hospitalizados durante a internação ou até mesmo após alta médica, podendo também estar relacionada a procedimentos cirúrgicos. As consequências de cada infecção variam de paciente a paciente, tendo em vista o seu comprometimento imunológico. Uma das bactérias mais envolvidas nessa problemática é o gênero *Klebsiella* spp., um bacilo Gram negativo, membro da família *Enterobacteriaceae*, que se encontra em locais como água, solo, plantas e esgoto. A presença destas bactérias em seres humanos provavelmente ocorre por contato com diversas fontes ambientais, podendo ser encontrada colonizando a orofaringe e fezes de pessoas saudáveis, contudo, no organismo de pessoas imunocomprometidas, esta bactéria encontra um ambiente propício para multiplicação, levando a quadros de infecção.

A resistência bacteriana é um problema frequente e importante no ambiente hospitalar e várias bactérias apresentam habilidade de desenvolver mecanismos de resistência enzimáticos. Atualmente, diversos mecanismos de resistência causam enormes limitações terapêuticas, com implicações na saúde pública. Diante destes, destacam-se a produção de enzimas betalactamases por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Estas últimas apresentam um número extraordinário de

betalactamases, sobretudo cromossômicas e plasmidiais. Há evidências de que as enzimas que inativam os antibióticos betalactâmicos eram produzidas pelas bactérias muito antes da introdução e aperfeiçoamento destes antibióticos clinicamente. O uso amplo e, às vezes, indiscriminado destes antimicrobianos certamente auxiliou na disseminação da resistência, entretanto, não se pode responsabilizar apenas a utilização clínica pelo aparecimento das betalactamases. (Conceição et. al., 2004; Ferreira et al., 2004).

Embora exista uma grande variedade de mecanismos de resistência aos antibióticos betalactâmicos, um dos mais importantes é a produção de betalactamases, que são enzimas capazes de hidrolisar o anel betalactâmico de penicilinas, cefalosporinas e outros antimicrobianos relacionados, tornando-os inativos. Entre estes, destacamos a produção de betalactamases de espectro ampliado (*Extended Spectrum Betalactamase - ESBL*), principalmente em algumas espécies de bactérias Gram-negativas. (Soares et. al., 2012; Ferreira et. al., 2004).

É de suma importância avaliar a frequência de bactérias produtoras de ESBL para que se possa estabelecer como rotina no laboratório de microbiologia clínica a inclusão dos antibióticos nos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos que auxiliem em tal identificação como ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima, aztreonam, dentre outros com inibidores associados como amoxicilina com ácido clavulânico, ampicilina com sulbactam e ticarcilina com ácido clavulânico. Este rastreamento pode auxiliar, minimizando possíveis falhas terapêuticas. As medidas básicas de prevenção ao aparecimento da resistência bacteriana e disseminação de cepas resistentes envolvem o aprimoramento de medidas higiênicas, o reforço das técnicas assépticas e o isolamento dos doentes acometidos. A duração da permanência no hospital é um fator primordial, porque, quanto maior a estadia, mais intensos os procedimentos invasivos e mais ampla a administração de antibióticos. É essencial que o laboratório de microbiologia clínica esteja preparado para a detecção destes mecanismos de resistência que têm surgido (Souza et. al., 2004).

Entre as enterobactérias, a produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é um mecanismo emergente que justifica sua vigilância constante. Diversos procedimentos de resistência aos antimicrobianos têm sido descritos e alguns deles são de difícil detecção fenotípica pelas metodologias laboratoriais de rotina. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) é uma enzima produzida por bactérias Gram-negativas (enterobactérias), e sua detecção confere resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, além de inativar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. Sua triagem laboratorial fenotípica se dá preferencialmente por meio de antibiograma com discos de cefalosporinas de classe III, além do teste de Hodge modificado como uma das metodologias confirmatórias. Os pacientes mais vulneráveis a *Klebsiella* spp. produtora de KPC são aqueles com comorbidades, incluindo pacientes transplantados, neutropênicos, em ventilação mecânica e aqueles na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com longos períodos de internação que apresentam risco aumentado de infecção ou colonização por bactérias multirresistentes (Cotrim , 2012).

Tendo em vista a importância da análise constante dos níveis de resistência bacteriana hospitalar na busca de possíveis estratégias de melhoria, este trabalho analisou o perfil de resistência de isolados de *Klebsiella* spp. em Hemoculturas e Uroculturas Hospitalares em um Hospital de Emergência do Agreste Pernambucano.

METODOLOGIA

Foram investigados por meio de base de dados dos laudos de hemoculturas e uroculturas, ambos com antibiograma, do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Regional de Emergência do Agreste Pernambucano. Tais documentos puderam oferecer informações sobre o perfil de resistência bacteriana relacionada ao gênero *Klebsiella* spp. em infecções relacionadas à assistência à saúde frente a antibióticos hospitalares e de uso corrente.

Além das informações quanto à presença do gênero *Klebsiella* spp., o banco de dados foi examinado quanto ao sexo dos pacientes, medicamentos mais comumente utilizados e presença ou ausência de resistência bacteriana frente ao isolado clínico. Todos os dados foram analisados na instituição de ensino dos referidos autores deste trabalho, com fins estritamente acadêmicos, sendo todos os dados mantidos sob total sigilo.

Os critérios de inclusão foram laudos de hemoculturas e uroculturas positivas com antibiograma completo com dados do agente etiológico e antibióticos testados, considerando os dados dos últimos 4 anos.

Como critérios de exclusão, foram desconsideradas hemoculturas e uroculturas cujos resultados não tenham sido encaminhados para realização do antibiograma, bem como laudos com dados incompletos.

As hemoculturas são exames realizadas a partir do sangue colhido de pacientes hospitalizados com a finalidade de identificar as bactérias e assim poder contribuir no direcionamento do melhor tratamento, sendo um processo laboratorial que necessita de extremo cuidado no que se refere às técnicas assépticas de coleta sanguínea, pois uma contaminação cruzada pode causar um tratamento errôneo e grandes complicações para os pacientes.

As uroculturas são realizadas quando há suspeita de infecção urinária, visando identificar o causador do dano aos rins ou a bexiga, que são ambientes estéreis e conhecer a melhor terapêutica para tratar a patologia, auxiliando no combate ao uso inadequado de antibióticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, foram analisados 100 laudos de resultados de hemoculturas e uroculturas, de amostras obtidas das bases de dados pertencentes ao laboratório de uma unidade hospitalar de emergência, no período de 4 anos, de 2012 a 2015, quanto a presença do gênero *Klebsiella* spp. e sua resistência frente aos principais antibióticos de uso hospitalar.

A resistência bacteriana é um mecanismo natural de defesa de tais microrganismos. Assim, para cada novo fármaco desenvolvido, em algum momento, as bactérias irão desenvolver resistência. Elas podem já ter no seu código genético a informação necessária para o desenvolvimento da resistência, mas este mecanismo não se expressa a não ser que a bactéria entre em contato com o antibacteriano, desencadeando todo o processo, nos casos de resistência induzida, comuns com cepas KPC (Del Peloso et al., 2010).

Quando comparados a estudos de mesma proporção em ambientes hospitalares de grande porte no Brasil, nota-se uma tendência similar entre os resultados encontrados, contudo, o perfil de resistência aos fármacos foi de nível moderado e/ou estável. Percebeu-se ainda maior frequência do gênero *Klebsiella* spp. entre os casos de infecção do trato urinário e baixa prevalência em hemoculturas, diferentemente de outras pesquisas do mesmo gênero (Perna et al., 2015; Oliveira et al., 2011).

O gênero *Klebsiella* spp., quando isolado nas diversas amostras clínicas, tem apresentado quadros significativos de resistência, se adaptando a vários antibióticos e dificultando vários tratamentos, podendo haver casos de óbito por esta bactéria, quando multirresistente (Oliveira et al., 2011).

Muitos são os mecanismos de resistência bacteriana que podem impedir a ação de antimicrobianos e isso tem relação com a sua capacidade de adaptação, por possuir uma capacidade de troca de genes entre elas, com isso, o medicamento não conseguirá se ligar a bactéria de maneira

correta. Algumas têm a capacidade de produzir BETA-lactamases que são capazes de destruir os antibióticos BETA-lactâmicos gerando assim resistência e prejudicando a terapêutica (Antonio et al., 2009).

Este estudo evidenciou o perfil de resistência dos antibióticos de uso hospitalar frente a *Klebsiella* spp.. Verificou-se que o Ciprofloxacino, Sulfonamida, Ampicilina + sulfato, Norfloxacino e Levofloxacino apresentaram baixa sensibilidade ao gênero. Assim ocorreu também em relação ao antibiótico da classe dos carbapenêmicos, o Meropenem, principalmente em relação às uroculturas, quando comparado às hemoculturas. Este fato pode ser atribuído ao tratamento rotineiro de infecções do trato urinário causadas pelo gênero bacteriano supracitado, contribuindo com a resistência encontrada (Tortora et al., 1995).

É importante conhecer o perfil epidemiológico e os padrões de sensibilidade e resistência de determinados patógenos nas unidades de saúde, haja vista que a disseminação de bactérias multirresistentes constitui um grave problema no ambiente hospitalar. O aumento da resistência a medicamentos, em especial à classe dos carbapenêmicos, exige um esforço multidisciplinar para prevenção e combate ao frequente aparecimento de determinadas espécies resistentes (Oliveira et al., 2002).

Os resultados das amostras analisadas neste estudo ressaltam a importância do controle no tratamento com antibióticos, de maneira que eles possam ser usados de forma mais eficaz e racional. Diante dos dados gerados, notou-se que entre as amostras de hemoculturas observadas, houve um maior número de casos de resistência nos dois primeiros anos de pesquisa (2012-2013), atingindo de maneira diferente os dois sexos (Figura 1). Notou-se que o maior registro de caso foi entre os meses de maio a agosto de 2013, período esse com temperaturas amenas locais favoráveis a perpetuação e agravamento de algumas doenças, principalmente. Como pode ser visto na Figura 2, os antibióticos que apresentaram maior resistência foram Ciprofloxacino, Levofloxacino, Clorafenicol, Ampicilina + sulfato, Azitromicina, antibióticos estes de amplo espectro. Neste

período, houve o registro 3 casos de resistência ao antibiótico Meropenem, caracterizados como KPC.

Figura 1

Figura 2

Quando analisadas as uroculturas, constatou-se a presença de pelo menos 75 casos de resistência a antibióticos, entre os anos de 2012-2015, levando-se em conta o período de 2013-2014, onde houve maior prevalência. Os que apresentaram maior resistência estiveram entre o sexo feminino, com 41 casos identificados (Figura 3), entre os meses de janeiro a março e de agosto a dezembro, em todos os anos. O mês de novembro foi o mais prevalente (Figura 4) entre os meses analisados durante os anos do estudo. Quanto à presença de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), que reflete a baixa ou falta de sensibilidade aos antibióticos da classe dos carbapenêmicos, foram encontrados seis casos. Outros casos de resistência destacaram o comportamento frente a: Ampicilina + sulfato, Norfloxacino, Sulfonamida, Levofloxacino e Ciprofloxacino (Figura 5). Estes resultados permitem verificar o perfil comportamental frente ao panorama de antibióticos disponível, de maneira abrangente, de todos os setores da unidade hospitalar.

Figura 3

Figura 4

Figura 5

CONCLUSÕES

A problemática atual envolvendo infecções nosocomiais por *Klebsiella spp.*, nos últimos anos, sugere contínua vigilância no processo de monitoramento da antibioticoterapia nas unidades hospitalares, a fim de estimular, junto aos profissionais de saúde, o uso de maneira mais racional de antibióticos, numa perspectiva de contribuição no controle da disseminação da multirresistência. Tendo em vista o potencial de resistência por KPC e sua plasticidade, no que se refere à sua dispersão, os estímulos constantes na adoção e continuidade nas medidas rigorosas de prevenção e controle de disseminação do patógeno são fundamentais.

REFERÊNCIAS

Alves AP, Souza D, Borges JG, Rocha MA, Jesus RP. Análise assépticas em ambientes de uso comum no Campus da Universidade Castelo Branco, Realengo. *Revista Eletrônica Novo Enfoque*. 11(11), 21 – 26, 2010.

Antonio NS, Oliveira AC, Canesini R, Rocha JR. Mecanismos de Resistência Bacteriana. *Revista Científica de Medicina Veterinária*. Ano VII, número 12, 2009.

Cossatis JJA. Presença da *Klebsiella pneumoniae* produtora de β - lactamase de espectro estendido no ambiente hospitalar. *Saúde & Amb. Rev.*4(1), 1-11, 2009.

Conceição GC, Junior MAS, Ferreira ES. Betalactamases de Espectro Ampliado (ESBL): Um Importante Mecanismo de Resistência Bacteriana e sua Detecção no Laboratório Clínico. *NewsLab*. 63(1), 1-4, 2004.

Cotrim ER, Rocha RDR, Ferreira MFR. *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase – KPC* em Enterobacteriaceae: o desafio das bactérias multirresistentes. *Revista do Centro Universitário Newton Paiva*. (5) Edição, 2012.

Meyer G & Picoli SU. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. *J Bras Patol Med Lab*. 47(1): 24-31, 2011.

Murray P, Rosenthal K, Pealler M. *Medical Microbiology*. Elsevier Mosby, USA, 5^a edição, 2005

Oliveira CBS, Dantas VCR, Neto RM, Azevedo PRM, Melo MCN. Frequência e Perfil de isolados de *Klebsiella spp* em um hospital universitário de Natal/RN durante 10 anos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 47(6), 589-594, 2011.

Rulka EL, Lima M, Neves EB. Perfil das publicações científicas sobre a infecção hospitalar na base de dados SciELO. *Health Sci Inst*. 30(2), 161-5, 2012.

Santos DF. Características microbiológicas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas no meio ambiente hospitalar de pacientes com infecção nosocomial. *Universidade Católica de Goiás - Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa - Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde*, 2007.

Santos NQ. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto contexto Enferm.* 13. 64-70, 2004.

Scaparte ECB. A Presença da *Klebsiella pneumoniae* produtora de β - lactamase de espectro estendido no ambiente hospitalar. *Saúde & Amb. Rev.* 4(1), 1-11, 2009.

Seibert G, Horner R, Meneghetti BH, Righi RA, Forno NLF, Salla A. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. *Einstein.*12(3), 282-6, 2014.

Soares VM. Emergência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 48(4), 2012.

Tortora GJ, Funki BR, Case CL. Microbiology an introduction. *Benjamin/Cummings*, 5ª Edição, 1995.

Oliveira TA, Valeria PJ, Tm CDT, Grupo PRONARES. Rede de vigilância de resistência antimicrobiana PRONARES. *Rev Chil Infect.* 19, Supl. 2, 140-8, 2002.

Oliveira CBS, Dantas VCR, Neto RM, Azevedo PRM, Melo MCN. Frequência e perfil de resistência de *Klebsiella* spp. em um hospital universitário de Natal/RN durante 10 anos. *Bras Patol Med Lab* .47(6), 589-594, 2011.

Perna TDGS, Puiatti MA, Perna DH, Pereira NMM, Couri MG, Ferreira CMD. Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *klebsiella* em uma Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Soc Bras Clin Med.* 13(2), 119-23, 2015.