

Artigo Original

Open Access

## Perfil de Genes Codificadores de Enzimas Carbapenemases em cepas bacterianas de um Hospital de Ensino de Juiz de Fora-MG

Bárbara Oliveira REIS<sup>1</sup> , Cristiane Marcos-Soares-Dias FERREIRA<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Rua Catulo Breviglieri, s/n - Santa Catarina, Juiz de Fora - MG

Autor correspondente: Reis BO, barbarareisjf@gmail.com

Submetido em: 28-05-2022 Reapresentado em: 18-08-2022 Aceito em: 26-08-2022

Revisão por pares: revisores cegos

### Resumo

**Objetivos:** Descrever genes geradores de resistência a Carbapenêmicos em bactérias isoladas de um hospital escola, observando aspectos epidemiológicos e genéticos relacionados à resistência das mesmas. **Métodos:** Estudo transversal de 37 cepas bacterianas obtidas de setembro de 2017 a outubro de 2018, em um hospital de ensino de Juiz de Fora- MG, previamente classificadas como multirresistentes pelos critérios do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Tais cepas foram submetidas à pesquisa de genes de resistência- bla<sub>KPC</sub>, bla<sub>NDM</sub> e bla<sub>OXA-48</sub> - através de Reação em Cadeia de Polimerase. Identificaram-se a espécie, o material microbiológico, o gene de resistência, o sexo e a idade dos indivíduos referentes às amostras. **Resultados:** Houve equilíbrio na distribuição do sexo e a idade média dos indivíduos foi 63,86 anos. A espécie *Klebsiella oxytoca* foi identificada em 1 amostra (2,7%), *Enterobacter cloacae* em 1 amostra (2,7%) e *Klebsiella pneumoniae* em 35 amostras (94,6%). O gene bla<sub>KPC</sub> foi detectado em 81,1% dos pacientes, enquanto bla<sub>NDM</sub> não foi detectado nas cepas deste estudo. Mesmo não tendo sido realizada a pesquisa de bla<sub>OXA-48</sub> em todos os materiais, ele foi positivo em 17% e, além disso, 8% dos indivíduos não tiveram genes de resistência detectados em suas cepas bacterianas. **Conclusão:** As bactérias com genes codificadores de resistência aos Carbapenêmicos e, principalmente, de cepas bla<sub>KPC</sub>, circulam amplamente, gerando redução das opções terapêuticas e aumento do risco de infecções graves. Portanto, a escolha prudente de antimicrobianos aliada a estratégias de prevenção e vigilância hospitalar devem ser priorizadas.

**Palavras-chaves:** Carbapenêmicos; Genes MDR; Farmacorresistência Bacteriana; Enterobacteriáceas Resistentes a Carbapenêmicos; beta-Lactamases.

## Profile of Carbapenemase Enzyme Encoding Genes in bacterial strains from a Teaching Hospital in Juiz de Fora-MG

### Abstract

**Objectives:** To describe genes that generate resistance to Carbapenems in bacteria isolated from a teaching hospital, observing epidemiological and genetic aspects related to their resistance. **Methods:** Cross-sectional study of 37 bacterial strains obtained from September 2017 to October 2018, in a teaching hospital in Juiz de Fora- MG, previously classified as multidrug-resistant by the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Such strains were submitted to the search for resistance genes- bla<sub>KPC</sub>, bla<sub>NDM</sub> and bla<sub>OXA-48</sub> - through Polymerase Chain Reaction. The species, microbiological material, resistance gene, sex and age of the individuals in the samples were identified. **Results:** There was a balance in the distribution of sex between the samples and the mean age of the individuals was 63.86 years. The species *Klebsiella oxytoca* was identified in 1 sample (2.7%), *Enterobacter cloacae* in 1 sample (2.7%) and *Klebsiella pneumoniae* in 35 samples (94.6%). The bla<sub>KPC</sub> gene was detected in 81.1% of the samples, while bla<sub>NDM</sub> was not detected in the strains of this study. Even though bla<sub>OXA-48</sub> was not tested in all samples, it was positive in 17% and, in addition, 8% of individuals had no resistance genes detected in their bacterial strains. **Conclusion:** Bacteria with genes encoding resistance to carbapenems and, mainly, bla<sub>KPC</sub> strains, circulate widely, leading to reduced therapeutic options and increased risk of serious infections. Therefore, the prudent choice of antimicrobials combined with prevention strategies and hospital surveillance should be prioritized.

**Keywords:** Carbapenems; MDR genes; Bacterial Pharmaco-resistance; Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae; beta-Lactamases.



## Introdução

A resistência aos antimicrobianos se configura atualmente como um dos mais relevantes problemas de saúde pública mundial, pois eleva em mais de 50% a morbimortalidade de pacientes com Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, em razão da menor disponibilidade de opções terapêuticas viáveis.<sup>1,2</sup> Ela está associada ao erro ou ausência do diagnóstico de patologias, situação em que médicos acabam prescrevendo desnecessariamente para evitar complicações. Há neste contexto, também, o uso de medicações falsificadas ou de forma inadequada na posologia, na via de administração e no espectro de cobertura, a pouca capacitação profissional para escolha eficiente de antimicrobianos e para realização de medidas de higiene, o controle sanitário insatisfatório e a globalização com intercâmbio intenso de pessoas e coisas.<sup>3</sup>

Apesar de possuir causa multifatorial, o principal responsável pela disseminação dos genes de resistência é o próprio homem, seja por imprudência ou imperícia. E, a despeito de todas as publicações, campanhas e informações disseminadas, o uso irracional de antimicrobianos continua aumentando, gerando tanto custos financeiros quanto milhares de vidas perdidas.<sup>3</sup>

Os antibióticos da classe dos Carbapenêmicos possuem caracteristicamente um dos mais amplos e importantes espectros antimicrobianos, por sua ação contra bactérias gram-negativas que produzem enzimas cefalosporinases cromossômicas e beta-lactamases de espectro estendido, sendo considerados a última opção para o tratamento de infecções graves por gram-negativos, inclusive em monoterapia. Seu espectro também inclui cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos fermentadores e não-fermentadores, anaeróbios gram-positivos e gram-negativos, incluindo o *Bacteroides fragilis*. E, neste contexto, o surgimento de beta-lactamases hidrolisantes de carbapenêmicos (Carbapenemases) ameaça a enorme utilidade clínica desta classe de antibióticos e cria o desafio da “resistência extrema a drogas” em microorganismos gram-negativos, ou superbactérias.<sup>4,5</sup>

Durante os estudos de Ambler, as beta-lactamases foram classificadas segundo sua homologia de aminoácidos. Enquanto as classes A, C e D compartilham um resíduo de serina no seu sítio ativo, as enzimas de Classe B requerem a presença de algum metal, geralmente o zinco, para sua atividade (e, portanto, são referidas como metalo-beta-lactamases (MBL)). Bush, Jacoby e Medeiros ampliaram e subdividiram a classificação das beta-lactamases em Grupos de 1 a 4 segundo o substrato da enzima e o perfil de inibição por inibidores de beta-lactamases. As carbapenemases NDM são MBL e, portanto, pertencem ao Grupo 3a de Bush, Jacoby e Medeiros. Carbapenemases OXA pertencem à classe D de Ambler e ao grupo funcional 2df.<sup>5</sup> O grupo *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC) é clinicamente o mais importante na Classe A, pois confere resistência à maioria dos Beta-Lactâmicos. Os genes que codificam a enzima KPC podem ser integrados no cromossomo bacteriano mas, na maioria das vezes, estão localizados em elementos móveis, como plasmídeos ou transposons, que são transferíveis entre diferentes cepas bacterianas, espécies e gêneros. Assim, os surtos clínicos são frequentemente complexos, compreendendo graus variados de disseminação gênica mediada por clones, plasmídeos ou transposons.<sup>4,6</sup>

Diante de sua relevância, diversas variantes de KPC já foram identificadas e, algumas destas, hidrolisam os Beta-Lactâmicos a taxas variáveis, o que pode contribuir para diferentes perfis de susceptibilidade em bactérias produtoras de KPC quando testadas *in vitro*. Na América Latina, a bactéria produtora da enzima do tipo KPC foi relatada pela primeira vez em 2006, com o isolamento de cepas de *K. pneumoniae* com o gene bla<sub>KPC</sub> na Colômbia. Destaca-se que o gene codificante da enzima do tipo KPC pode ser transmitido da *Klebsiella sp.* para outros gêneros, incluindo *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Serratia* e *Enterobacter spp.*<sup>4,6,7</sup>

Salienta-se que a KPC está presente em bactérias que colonizam ou infectam pacientes com quadros graves de saúde, sendo uma das mais temidas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. A aquisição de bactérias produtoras de KPC está associada à hospitalização prolongada, à permanência em unidade de terapia intensiva, ao uso de dispositivos invasivos, à imunossupressão e aos múltiplos tratamentos com antibióticos. Por este motivo, precauções de contato não podem ser menosprezadas, pois impedem a transmissão de microorganismos possuidores de genes deste mecanismo de resistência, disseminados por contato direto ou indireto com o paciente ou com seu ambiente.<sup>7,8</sup>

Em 2013, houve um surto de KPC, rapidamente controlado, em uma enfermaria do NHS Trust, um Hospital de Ensino de Leeds, no Reino Unido. A estratégia de prevenção e controle de infecção imediatamente implementada visou cinco áreas principais: higienização das mãos, coorte e quarto privativo, triagem, limpeza ambiental e educação. No estudo de tal surto, os autores relataram que existia considerável potencial para a rápida disseminação de genes codificadores de Carbapenemase entre *Klebsiella sp.* e *Enterobacteriaceae*, mesmo com a implementação de extensivas intervenções de controle de infecção.<sup>9</sup>

O objetivo deste estudo foi descrever a presença de genes codificadores de enzimas de resistência a carbapenêmicos em bactérias isoladas de materiais obtidos de pacientes internados em um hospital escola, avaliando aspectos epidemiológicos e genéticos relacionados à resistência aos carbapenêmicos presentes nestes microorganismos.

## Métodos

O estudo teve caráter transversal, em que foram analisados os dados de todas as 37 cepas bacterianas obtidas de 22 de setembro de 2017 a 3 de outubro de 2018 (período de 1 ano), em um hospital de ensino de Juiz de Fora-MG, e que foram enviadas para pesquisa de genes codificadores de enzimas de resistência em um laboratório regional, por terem sido classificadas, através de método automatizado do tipo DNA fingerprint como multirresistentes a antimicrobianos. A classificação intrahospitalar de resistência se concretizou por apresentarem elevada Concentração Inibitória Mínima pelos critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para: Amicacina, Ampicilina, Ampicilina+Sulbactam, Cefepima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Gentamicina, Imipenem, Meropenem, Piperacilina-Tazobactam e Sulfametoxazol-Trimetopim.

A execução do PCR ocorreu no Instituto Octávio de Magalhães/Laboratório Central de Saúde Pública de MG (LACEN-MG), da Fundação Ezequiel Dias (FUNED), entre 2017 e 2018. A Funed recebia do hospital de origem a cepa já isolada que teve resultado

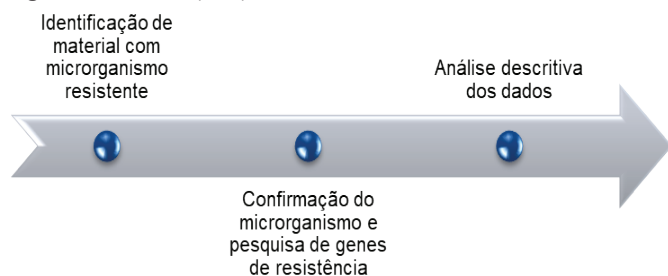
do teste de sensibilidade ou outros testes fenotípicos mostrando resistência aos carbapenêmicos. Na Funed é feita a confirmação da identificação do microrganismo. Em 2017/2018 a identificação era realizada por método manual (provas bioquímicas) e/ou automatizado (Vitek 2- Biomerieux). Após a identificação era feita a pesquisa dos genes de resistência por PCR convencional, com extração do DNA por lise térmica da suspensão bacteriana. O PCR convencional foi por método *in house* (sem uso de kits comerciais fechados), sendo feita compra isolada de primers, enzimas, master mix, etc. A detecção se deu por eletroforese em gel de agarose, com revelação por brometo de etídio. Esta PCR, quando implantada na Funed, foi seguindo o protocolo do Laboratório de Referência Nacional da Fiocruz-RJ. Inicialmente foi padronizada para enterobactérias uma reação duplex para KPC e NDM. Posteriormente foi incluída a pesquisa do gene OXA-48. Hoje a análise já é diferente, pois para pesquisa KPC/OXA-18/NDM é feita por PCR em tempo real (triplex) e a identificação de bactérias é feita por espectrometria de massa (MALDI-TOF).

Os genes  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$  foram pesquisados em todas as 37 cepas e o  $bla_{OXA-48}$  em 24 delas, conforme a disponibilidade de recursos. Destaca-se que outros importantes genes que codificam serina-carbapenemases (como  $bla_{GES}$  e  $bla_{OXA-23}$ ) e metalo-carbapenemases (como  $bla_{VIM}$  e  $bla_{IMP}$ ) não foram pesquisados, por não fazerem parte do rol padrão de análise do laboratório de referência para onde as amostras locais são enviadas, e poderiam contribuir para resultados ainda mais relevantes.

Na análise de cada um dos materiais coletados, identificou-se a espécie e o material microbiológico obtido, o tipo de gene de resistência decodificador da Carbapenemase, além do sexo e da idade dos indivíduos cujo material foi coletado. As informações foram armazenadas e tabuladas em planilhas do Microsoft Excel 2007.

O programa utilizado para análise estatística foi o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 27.0. e o nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%. A distribuição da idade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, sendo apresentada como média e desvio padrão. O equilíbrio na distribuição do sexo foi checado pelo teste Qui-quadrado de Pearson. Os materiais analisados, os microrganismos encontrados, os genes observados e os genes pesquisados foram apresentados em frequências absolutas e relativas. (Figura 1)

**Figura 1.** Fases da pesquisa



A pesquisa buscou atender as recomendações da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, sendo submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, com CAAE: 19716919.2.0000.5133.

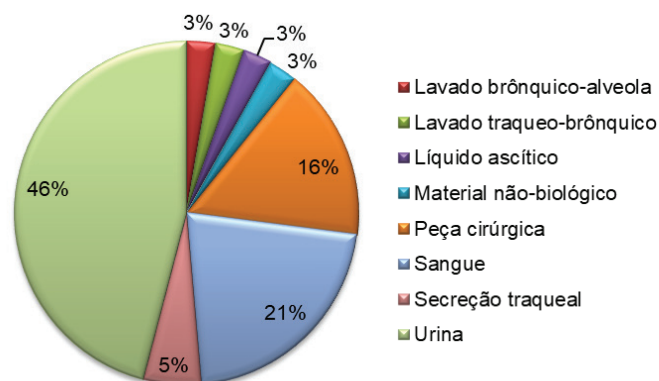
## Resultados

O estudo englobou 37 coletas, sendo 23 mulheres, 13 homens e apenas 1 criança - menino, perfazendo uma idade média de 63,86 ( $\pm 21,23$ ) anos. Todas as amostras eram provenientes de pacientes em tratamento por infecções relacionadas à assistência à saúde, caracterizadas pelo diagnóstico após 48 horas de admissão hospitalar. Para cada paciente foi realizada somente uma coleta e uma bactéria foi isolada.

A distribuição da idade foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk e não foi observada normalidade, com valor-p de 0,033. A análise do sexo na tabela de contingência mostrou que não havia nenhuma frequência absoluta esperada menor que 5, permitindo usar o teste Qui-quadrado de Pearson para verificar se houve equilíbrio nesta distribuição. O valor-p de 0,139 do teste evidenciou equilíbrio na distribuição do sexo neste estudo.

A espécie *Klebsiella oxytoca* foi identificada em 1 amostra (2,7%) de líquido ascítico, *Enterobacter cloacae* em 1 amostra (2,7%) de lavado traqueo-brônquico e, *Klebsiella pneumoniae* em: 17 amostras de urina, 8 amostras de sangue, 6 peças cirúrgicas, 2 amostras de secreções traqueais, 1 amostra de lavado brônquico-alveolar e 1 amostra de material não-biológico, sendo identificada em um total de 35 amostras (94,6%) (Gráfico 1).

**Gráfico 1.** Frequência dos materiais analisados



Adultos e idosos foram os mais afetados no hospital deste estudo, enquanto houve apenas uma criança detectada com bactéria multiresistente. Não se evidenciou predileção geral por sexo, mas houve predomínio da infecção em trato urinário, e esta frequentemente foi diagnosticada no sexo feminino – 14 de 17 coletas de urina. As amostras de peça cirúrgica e de secreção traqueal tiveram divisão equânime (50%) entre os sexos. No sangue, 6 de 8 (75%) indivíduos eram do sexo masculino. Os lavados, o líquido ascítico e o material não-biológico pertenceram a pacientes do sexo feminino.

O gene  $bla_{KPC}$  foi detectado em 81,1% (30/37 amostras), enquanto o gene  $bla_{NDM}$  não foi detectado nas cepas deste estudo (0%). Mesmo não tendo sido possível realizar a pesquisa de  $bla_{OXA-48}$  em 13 materiais, ele foi positivo em 4 cepas entre as 24 amostras em que esteve sob análise (17%). Por fim, 3 amostras dos 37 indivíduos não tiveram gene de resistência detectado (8%) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Cepas Multirresistentes em Hospital de Ensino de Juiz de Fora-MG

| Data       | Sexo | Idade | Material                  | Microorganismo               | bla <sub>KPC</sub> | bla <sub>NDM</sub> | bla <sub>OXA-48</sub> |
|------------|------|-------|---------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| 22/09/2017 | F    | 70    | Peça cirúrgica            | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0                  | 0                  | 1                     |
| 29/09/2017 | F    | 74    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 05/10/2017 | F    | 72    | Lavado brônquico-alveolar | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 11/10/2017 | F    | 62    | Material não-biológico    | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 19/10/2017 | F    | 69    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 24/10/2017 | F    | 95    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 11/11/2017 | M    | 2     | Sangue                    | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 17/11/2017 | F    | 69    | Sangue                    | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 21/11/2017 | M    | 62    | Peça cirúrgica            | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0                  | 0                  | 1                     |
| 24/11/2017 | M    | 76    | Peça cirúrgica            | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0                  | 0                  | 1                     |
| 08/12/2017 | M    | 98    | Sangue                    | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 08/01/2018 | M    | 78    | Sangue                    | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 16/01/2018 | M    | 74    | Peça cirúrgica            | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 22/01/2018 | F    | 44    | Sangue                    | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 25/01/2018 | F    | 72    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 28/01/2018 | F    | 85    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | Não pesquisado        |
| 01/02/2018 | F    | 83    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 22/02/2018 | F    | 20    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 22/02/2018 | F    | 67    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 23/02/2018 | M    | 52    | Sangue                    | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0                  | 0                  | 1                     |
| 07/03/2018 | F    | 32    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0                  | 0                  | 0                     |
| 03/06/2018 | F    | 65    | Peça cirúrgica            | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 11/06/2018 | M    | 90    | Sangue                    | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 12/06/2018 | F    | 61    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 11/06/2018 | M    | 90    | Sangue                    | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 12/06/2018 | F    | 41    | Líquido ascítico          | <i>Klebsiella oxytoca</i>    | 1                  | 0                  | 0                     |
| 12/07/2018 | F    | 59    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 13/07/2018 | F    | 23    | Lavado traqueo-brônquico  | <i>Enterobacter cloacae</i>  | 1                  | 0                  | 0                     |
| 16/07/2018 | F    | 89    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 17/07/2018 | F    | 48    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 05/09/2018 | M    | 63    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 05/09/2018 | M    | 67    | Secreção traqueal         | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 13/09/2018 | M    | 65    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 18/09/2018 | M    | 75    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 24/09/2018 | F    | 70    | Peça cirúrgica            | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 27/09/2018 | M    | 60    | Urina                     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |
| 03/10/2018 | F    | 41    | Secreção traqueal         | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1                  | 0                  | 0                     |

## Discussão

Os resultados elucidam a presença de genes que codificam enzimas de resistência que implicam na dificuldade de manejo terapêutico de pacientes com infecções associadas à microorganismos multirresistentes. Tais genes decodificadores de enzimas Carbapenemases geram impacto direto na mortalidade e no controle epidemiológico dos centros de saúde e, o conhecimento sobre o perfil das infecções é essencial para a definição de estratégias terapêuticas iniciais.<sup>1,9</sup>

Recentemente, o gene KPC foi detectado na *E. coli* ST131, um clone multirresistente e internacionalmente epidêmico. Sabendo-se que a *Escherichia sp.* é um agente patogênico da comunidade, a espécie tornou-se um veículo em potencial para a disseminação da KPC em ambientes comunitários.<sup>8-10</sup>

Segundo o Boletim Brasileiro de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde, das 22.499 notificações de microorganismos causadores de Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em

UTI-adulto em 2015, os microorganismos mais frequentes, com variações segundo a região, foram: *Klebsiella Pneumoniae* (16,9% n=3.805), seguido de *Staphylococcus Coagulase Negativo* (16,5% n=3.703), *Staphylococcus aureus* (13,2% n = 2.734), *Acinetobacter sp.* (12,2% n=2.734) e *Pseudomonas aeruginosa* (10,0% n=2.242).<sup>11</sup>

Duas instituições internacionais, o *Centers for Disease Control and Prevention* e o *Center for Disease prevention and Control* destacam, como uma das estratégias-chave para abordar o problema da resistência microbiana, a criação de programas destinados a melhorar e a medir o uso adequado de agentes antimicrobianos através da promoção da seleção otimizada do regime antimicrobiano ideal.<sup>12-13</sup>

No Brasil, com tal intuito, foi criado em 2017, a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde.<sup>12-13</sup> Observou-se em ações do Programa e neste estudo que, os gram-negativos entéricos, em especial *Klebsiella pneumoniae*, continuam sendo os protagonistas da multirresistência, principalmente pela presença do gene bla<sub>KPC</sub>.<sup>14,15</sup>



O gene bla<sub>NDM</sub> foi detectado no Brasil pela primeira vez em 2013, em Porto Alegre, tendo apresentado menor prevalência comparativamente ao bla<sub>KPC</sub> e bla<sub>OXA-48</sub>.<sup>16</sup> Neste estudo aqui apresentado, não houve identificação genética de cepas NDM, similar a outro amplo investigativo estudo em uma UTI do Rio de Janeiro de 2016.<sup>17</sup> Além disso, nas 24 amostras em que o gene bla<sub>OXA-48</sub> sofreu análise, ele foi comparativamente encontrado em menor frequência (17%) em relação a prevalência do bla<sub>KPC</sub> (81%), sendo detectado apenas em 3 peças cirúrgicas e 1 amostra de sangue. Esse resultado é semelhante a vários estudos brasileiros que relataram a concomitância de bla<sub>KPC</sub> com o grupo bla<sub>OXA</sub> em *K. pneumoniae*.<sup>17-18</sup> Dos 3 materiais em que não foi possível a identificação dos genes, 2 não tiveram o gene bla<sub>OXA-48</sub> pesquisado e poderiam estar relacionados a outros tipos de genes além dos 3 estudados.

Em um estudo recente<sup>19</sup> realizou-se a análise de amostras notificadas de 43 pacientes com infecção associada assistência de saúde por KPC obtidas de hospitais da cidade do Rio de Janeiro, no período de janeiro a junho de 2021. A média de idade foi 71 anos e prevalência de 58% do sexo feminino. Os principais focos foram: urinário (65,1%), pulmonar (16,2%), hematogênico (11,6%) e ósseo (2,3%). A frequência do gene bla<sub>KPC</sub> foi de 65,1%, e o bla<sub>NDM</sub> 23,2%, porém não foram encontrados o gene bla<sub>OXA-48</sub> ou MCR-1.

Outro estudo, de maior tamanho amostral, avaliou o perfil fenotípico e genotípico de *Klebsiella pneumoniae* resistente à carbapenêmicos por meio do isolamento de 170 amostras de pacientes colonizados e infectados assistidos em um hospital de alta complexidade na cidade de São Paulo, de 2009 a 2014. Todos os isolados foram submetidos a PCR em tempo real para detecção dos genes bla<sub>CTX-M'</sub>, bla<sub>SHV</sub> e bla<sub>TEM'</sub>, bla<sub>KPC'</sub>, bla<sub>NDM'</sub>, bla<sub>OXA-48'</sub>, bla<sub>GES'</sub>, bla<sub>VIM'</sub>, bla<sub>IMP'</sub> e apresentaram, sem exceção, altos níveis de resistência a todos os antimicrobianos testados, e 100% de presença do gene bla<sub>KPC'</sub>.<sup>20</sup>

Uma revisão bibliográfica sistemática de 2021, realizada por meio das bases de dados SciELO, Medline, LILACS e Pubmed, localizou 95 artigos, dos quais 58 foram incluídos para identificar a incidência de *Klebsiella pneumoniae* com fator de resistência KPC em adultos nos hospitais das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil, além do perfil de resistência aos antimicrobianos entre os anos de 2006 e 2016. A região Sul obteve a maior prevalência e o antimicrobiano Ertapenem apresentou quase 100% de resistência em todos os estados.<sup>21</sup>

Como limitação do estudo aqui relatado há o fato de ter se pesquisado apenas 3 genes, somado ao fato de a pesquisa do gene bla<sub>OXA-48</sub> ter sido realizada em apenas 24 das 37 cepas bacterianas e, a impossibilidade de generalização, dado que os dados pertencem apenas a um hospital local. O desenho do estudo não permite que se façam afirmações de causalidade, porém corrobora achados similares em estudos anteriores de outras localidades e apresenta um alerta. Assim, seria adequado, posteriormente, a realização de estudos multicêntricos, com maior tamanho amostral. Descreve-se cuidadosamente o perfil de genes de resistência e denota-se o predomínio de *Klebsiella Pneumoniae* em um ambiente hospitalar de ensino público. Perante o contexto de resistência múltipla a drogas, alerta-se sobre a necessidade de capacitação profissional para a escolha adequada de antimicrobianos com espectro de cobertura para este microrganismo, somada a medidas de higiene e de vigilância sanitária. Essas medidas culminam em preservação das possibilidades terapêuticas e redução na mortalidade daqueles que evoluam com graves IRAS.<sup>22,23</sup>

## Conclusão

Os dados obtidos são uma evidência de que bactérias que possuem genes de resistência aos Carbapenêmicos circulam amplamente em hospitais de ensino, com predomínio de cepas bla<sub>KPC</sub>, e são um problema de saúde pública<sup>1,2</sup>, pois aumentam a morbidade e mortalidade de pacientes em consequência à redução das opções terapêuticas disponíveis e ao aumento do risco de infecções graves. Portanto, a escolha prudente de antimicrobianos conforme o espectro de cobertura necessário, estratégias de prevenção e a vigilância hospitalar devem ser priorizadas para evitar disseminação de bactérias portadoras de genes de resistência, com a detecção precoce de pacientes infectados ou colonizados.<sup>22,23</sup>

## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## Colaboradores

Reis BO auxiliou na concepção, projeto, análise e interpretação dos dados, na redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual.

Ferreira CMSD auxiliou na concepção e projeto.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

## Conclusão

1. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med. 2012. 18(5):263-72. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.03.003.
2. Macedo MLAP, Cartaxo RS, Alemida TCC, *et al.* Mecanismos de resistência e detecção das beta-lactamases. UNOPAR Cient., Ciênc. Biol. Saúde Londrina. 2005. 7(1): 59-63. DOI: <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2005v7n1p%25p>.
3. Del Fiol FS, Lopes LC, Toledo MI, *et al.* Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2010. 43(1):68-72. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20170069>.
4. WHO, World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. Available in: [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf).
5. Andrade LN, Darini ALC. Bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases: que bla bla bla é esse?. Journal Of Infection Control, 2017. 1(6): 16-25. Available in: <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/173>.
6. Munoz-Price LS, Poirel EU, Bonomo RA, *et al.* Epidemiologia clínica da expansão global das carbapenemases de *Klebsiella pneumoniae*. Lancet Infect Dis. 2013; 13: 785-96. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7).



7. El Fertas-aissani R, Messai Y, Alouache S, *et al.* Virulência e padrões de susceptibilidade a antibióticos de cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de diferentes espécimes clínicos. *Pathol Biol.* 2013; 61: 209–216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.10.004>.
8. De Belder D, Lucero C, Rapoport M, *et al.* Genetic diversity of KPC-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, and *Citrobacter freundii* isolates from Argentina. *Microbial Drug Resistance*, 2018. 24(7), 958-965. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0213>.
9. Martin J, Phan HT, Findlay J, *et al.* Covert dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC) in a successfully controlled outbreak: long-and short-read whole-genome sequencing demonstrate multiple genetic modes of transmission. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017. 72(11), 3025-3034. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx264>.
10. Pitout JD. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: an update on antimicrobial resistance, laboratory diagnosis and treatment. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2012 10:1165–1176. DOI: <https://doi.org/10.1586/eri.12.110>.
11. Brasil, ANVISA. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015. 2016. Available in: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n-16-avaliacao-dos-indicadores-nacionais-das-infecoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-e-resistencia-microbiana-do-ano-de-2016>.
12. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Module. 2017. Available in: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscscurrent.pdf>.
13. ECDC, European Centre for Disease prevention and Control. Healthcare-associated infections. 2016. Available in: <https://ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections>.
14. Brasil, ANVISA. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2016-2020). 2016. Available in: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/pnpciras-2016-2020>.
15. Moreira VC, Freire D. *Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos. Available in: <http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/VANESSA%20CARVALHO%20MOREIRA.pdf>.
16. Campos JC. Estudo genotípico e fenotípico de bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemase do tipo New Delhi metalo-β-lactamase. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas. 2017. DOI: 10.11606/T.9.2017.tde-18102017-152216.
17. Flores C, Maria CPA, Kayo B, *et al.* Detection of antimicrobial resistance genes in beta-lactamase and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* by patient surveillance cultures at an intensive care unit in Rio de Janeiro, Brazil. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2016. 52(5):284-292. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160049>.
18. Fehlberg LC, Carvalho AM, Campana EH, *et al.* Emergence of *Klebsiella pneumoniae*-producing KPC-2 carbapenemase in Paraíba, Northeastern Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 2012. 16: 577–580. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.07.001>.
19. Ledesma LA, Moura CAB, Oliveira SS, *et al.* *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases (KPC) no Rio de Janeiro: frequência dos genes *blaKPC*, *blaNDM*, *blaOXA-48*, *mcr-1* e análise da concentração inibitória mínima (CIM) de polimixina B pelo teste de microdiluição em caldo nas amostras. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022. 26 (S1): 102253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102253>.
20. Fonseca JM. Caracterização microbiológica de *Klebsiella pneumoniae* produtora de enzima KPC isoladas em pacientes de um hospital de alta complexidade durante o período de cinco anos (2009–2014). 2019. Available in: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/59221>.
21. Marçal TVG, Costa LF, Nicoletti DR, *et al.* Incidência de KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase) em adultos internados em hospitais nas regiões do Brasil de 2006 a 2016: revisão bibliográfica. *SaudColetiv (Barueri)*. 2021, 11(62):5174-91. Available in: <http://www.revistas.mpmcomunicacao.com.br/index.php/saudecoletiva/article/view/1339>.
22. Acar JF. Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. *Clin Infect Dis.* 1997. 24 (S1):17-18. DOI: [https://doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement\\_1.S17](https://doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement_1.S17).
23. Julian D, Dorothy D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74(3): 417–433. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.

