

INFECÇÃO DE IDOSOS POR BACTÉRIAS PRODUTORAS DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASES (KPC): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Jully Ane Bonfim Ataides; Ezymar Gomes Cayana

Universidade Federal de Campina Grande; jullyane.bonfim@gmail.com, egcayana@gmail.com

INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos revolucionou a medicina ao diminuir a, até então, alta taxa de mortalidade em decorrência de infecções bacterianas. Entretanto, a resistência microbiana aos antibióticos tem se tornado um fator cada vez mais comum e mais preocupante, já que diminui a chance de sucesso terapêutico, aumentando assim os custos de tratamento, devido ao maior tempo de internação e a necessidade de usar outros antibióticos mais potentes, além de elevar a morbidade e mortalidade de pacientes. Dessa forma, a redução do uso de antimicrobianos, juntamente com a melhor escolha para prescrição e posologia, bem como a prevenção à infecção cruzada e o desenvolvimento de novos antibióticos tem sido recomendados¹.

Com o surgimento de bactérias resistentes a beta-lactâmicos de espectro estendido, os carbapenêmicos passaram a ser utilizados, então, com maior frequência - por serem a droga capaz de combatê-las², e a pressão seletiva causada por estes antibióticos impulsionou o surgimento de bactérias multirresistentes produtoras de carbapenemases – enzimas que conferem resistência a esses fármacos. Nesse contexto, a enzima KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) é clinicamente e epidemiologicamente importante. Clinicamente porque hidrolisa eficientemente muitos antibióticos, como as penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e menos eficientemente as cefamicinas e carbapenêmicos³; e epidemiologicamente, já que sua disseminação mundial tem sido rápida¹ - inclusive, vários surtos foram relatados em diversos países⁴, não somente por *Klebsiella pneumoniae* e outras enterobactérias, como também por *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter baumannii*⁵. A rapidez da propagação clonal e geográfica do gene *bla*_{KPC},

que confere resistência aos carbapenêmicos, não só entre *K. pneumoniae*, mas entre diversos gêneros bacterianos, se explica pelo fato de que este se encontra em elementos móveis, sendo carregado por transposons (Tn4401) e inserido em plasmídeos^{1,3-6}.

A carbapenemase do tipo KPC foi primeiramente identificada na Carolina do Norte^{1,7}, em 1996 e no Brasil, em Recife, em 2006. Em 2010, vários estados brasileiros relataram casos de bactérias produtoras de KPC, de forma que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou uma nota técnica com medidas para controlar a disseminação de bactérias multirresistentes¹, incluindo as produtoras de KPC, que têm sido associadas a alta mortalidade, principalmente de pacientes seriamente doentes e com história de hospitalização⁵ prolongada acompanhada de várias comorbidades que acometem muitos idosos, como as doenças cardíacas e diabetes mellitus⁸.

O presente trabalho objetiva analisar a literatura acerca de infecções por bactérias produtoras de KPC, tendo como foco a clínica e os fatores de risco por trás do acometimento de idosos, sendo motivado pelos recentes relatos de infecções e mortalidade de idosos, divulgados pela mídia local, em 2015, no Distrito Federal⁹, que serviram como alerta para os autores de que o tema precisa ser melhor explorado.

Esse estudo revela-se, então, importante, uma vez que o surgimento desses novos organismos representa um desafio para toda a saúde pública global, não só em termos de custos financeiros e por sua rápida disseminação que já alcança níveis de epidemia^{3,7,8}, mas também pela alta taxa de mortalidade em decorrência dessas infecções⁸, fazendo-se necessário conhecer o problema a fim de melhor o controlar. Além disso, traz uma abordagem diferente da maioria da literatura revista, tanto por ser uma revisão, tanto por não priorizar aspectos moleculares.

METODOLOGIA

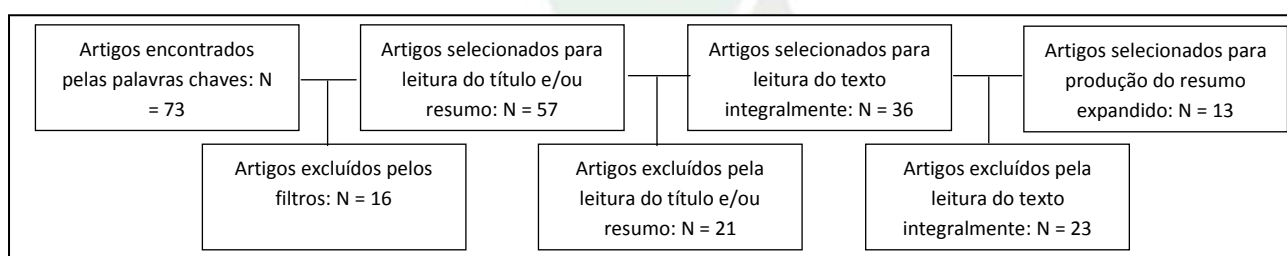
A busca dos artigos foi realizada por meio da página virtual do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, também conhecido como Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), em agosto de 2015, com o uso de palavras-

chaves combinadas pelo operador lógico “AND” da seguinte forma: hospitalização *and* KPC; Unidade de Terapia Intensiva *and* KPC; infecção hospitalar *and* KPC; mortalidade *and* KPC; e, antibiótico *and* KPC. Tais palavras-chaves foram definidas conforme consulta ao Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As bases de dados escolhidas foram a Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – MedLine (PubMed) –, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS – e SciELO – Scientific Electronic Library Online –, por serem internacionais, abrangentes e confiáveis.

Os critérios de seleção foram: textos disponíveis integralmente e em qualquer formato; nos idiomas inglês, português e espanhol; produzidos entre 2005 e 2015; tendo como sujeitos de pesquisa humanos e idosos; e que abordem a relação entre hospitalização de idosos e a infecção por KPC.

Dessa forma, foram gerados, inicialmente, 73 artigos. Com a adição dos filtros, restaram 57 artigos, os quais foram avaliados por meio da leitura do título e/ou do resumo, sendo que, nesta avaliação, 21 foram excluídos. Então, 36 foram lidos integralmente, dos quais 23 foram excluídos pela leitura e 13 utilizados na confecção do resumo expandido.

Organograma 1 – Detalhamento da etapa de seleção dos artigos



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na revisão sistemática, foram selecionados artigos que abordassem a relação entre idosos e infecções por bactérias produtoras de KPC. Muitos deles não estabeleceram exatamente essa relação, mas foram essenciais para o entendimento geral do tema. Além disso, boa parte da literatura selecionada estava mais preocupada

em abordar aspectos moleculares da questão, o que não era o foco do presente trabalho. Alguns autores, inclusive, concordam que a epidemiologia molecular da KPC tem sido largamente investigada, contudo, aspectos clínicos, incluindo fatores de risco para infecções por esses organismos, não. Essa investigação seria importante para determinar, por exemplo, uma melhor escolha para a antibioticoterapia².

No entanto, alguns trabalhos preocuparam-se em estabelecer fatores de risco para KPC e em elucidar de aspectos clínicos. Tuon et al², por exemplo, evidenciou em seu estudo que idade avançada é um fator de risco para KPC. Porém, ressalta que esse fato não foi encontrado em publicações prévias, mas que a gravidade da doença, determinada através dos métodos *All Patient Refined-Diagnosis Related Group* (APR-DRG) e *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE II), foram independentemente relacionados à infecções por bactérias produtoras de KPC e que, como não foi possível acessar as informações colhidas para a obtenção dos escores a fim de defini-las como fatores de risco em potencial, acredita-se que a idade tenha sido um marcador substituto de severidade da doença (que parece ser um importante fator de risco para KPC), assim como a ventilação mecânica. Em suma, o autor deixa claro em seu estudo que ventilação mecânica e idade parecem ser os principais fatores de risco para KPC. Cuervo et al⁸ vai além e define a idade; juntamente com respiração mecânica, enfermidade cardíaca, estado funcional deficiente, câncer e internação em unidades de terapia intensiva (UTIs); como um fator de risco para a mortalidade devido a infecções por *K. pneumoniae*-KPC. Outro artigo também estabelece a idade e o índice APACHE II como fatores de risco para infecção e mortalidade por *K. pneumoniae*-KPC¹⁰.

Embora não tenha definido idade avançada como fator de risco, Endimiani et al⁷, pesquisando a emergência de bactérias produtoras de KPC em hospitais de cuidados agudos a longo prazo (long-term acute care hospitals – LTACHs) e instituições de cuidados a longo prazo (long-term care facilities - LTCFs) no sul da Flórida, estabeleceu o perfil de pacientes infectados ou colonizados: idosos com média de 71 anos de idade, portadores de várias comorbidades, necessitando de dispositivos médicos invasivos

(como ventilação mecânica), tratados com vários antibióticos (incluindo carbapenêmicos em 31% dos casos), sendo todos internados em LTACHs (cujo perfil de pacientes é o mesmo, sendo estes mais susceptíveis a infecções por bactérias multirresistentes³). Afirma ainda que inicialmente, *K. pneumoniae*-KPC parecia limitar-se a causar infecções hospitalares, mas atualmente também são isoladas e descritas em LTCFs - lares de idosos, menos complexos que os LTACHs, que cuidam de pacientes estáveis durante longos períodos -, uma vez que a rotatividade desses pacientes entre LTACHs, LTCFs e comunidade é grande, o que possibilita a disseminação das bactérias^{5,7}. Outros artigos identificaram o mesmo perfil de pacientes¹¹⁻¹⁴.

Os autores, em geral, concordaram com a alta taxa de mortalidade^{6-8,13} (Endimiani et al⁷ demonstrou uma mortalidade de 69%) em caso de infecções. Frente aos surtos de bactérias produtoras de KPC, alguns deles adotaram estratégias de controle como: a promoção da lavagem e higiene das mãos entre os profissionais de saúde; educação de pacientes e profissionais de saúde; precauções de contato; uso racional de antibióticos; controle do foco de infecção (como a retirada de dispositivos médicos infectados); supervisão da limpeza e a desinfecção das unidades e dos dispositivos médicos; promoção do uso de luvas e aventas; elaboração de reuniões semanais para informar sobre novos casos detectados e para verificar o cumprimento das estratégias propostas por parte dos profissionais de saúde e dos serviços gerais^{8,13}; e realização de culturas de vigilância por meio de coleta de amostras a partir da área anatômica retal (medida associada ao grande sucesso de controle de casos de *K. pneumoniae*-KPC⁹) e de lugares em contato com o paciente, a exemplo de colchões. Tais estratégias foram efetivas no controle da disseminação de bactérias produtoras de KPC. Mesmo os estudos que não adotaram essas medidas de controle concordam que estas são imprescindíveis para combater a disseminação desses microorganismos.

CONCLUSÕES

Visto que as bactérias resistentes aos carbapenemas representam uma grande ameaça à saúde pública, são necessários mais estudos a fim de elucidar uma terapêutica segura, visto que também tem sido relatado o aumento da resistência contra as atuais

opções centrais de tratamento contra esses organismos¹. Além disso, mais estudos também são necessários para estabelecer relações clínicas entre as infecções e a população idosa, já que, a partir da literatura analisada, este parece ser um grupo mais vulnerável a infecções por esses microorganismos.

Foi evidenciado que, diante dessa problemática, as medidas de controle contra esses patógenos, principalmente as estratégias simples como higiene das mãos pelos profissionais de saúde, precisam ser postas em prática de maneira multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tavares, CP. Caracterização molecular de Enterobacteriaceae não-Klebsiella pneumoniae produtoras de KPC isoladas em diferentes estados brasileiros. [Dissertação] Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2014.
2. Tuon FF, Rocha JL., Toledo P, Arend LN, Dias CH, Leite TM et al. Risk factors for KPC-producing Klebsiella pneumoniae bacteremia. Braz J Infect Dis. 2012; 16(5):416-419.
3. Pacheco R, Osorio L. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen bla KPC en hospitales de Colombia. Biomédica. 2014; 34(Suppl 1): 81-90.
4. Haraoui LP; Lévesque S; Lefebvre B; Blanchette R; Tomkinson M; Mataseje L; Mulvey MR; Miller MA. Polyclonal Outbreak of KPC-3-Producing *Enterobacter cloacae* at a Single Hospital in Montréal, Québec, Canada. J Clin Microbiol. 2013; 51(7): 2406-8.
5. Robledo IE; Aquino EE; Vázquez GJ. Detection of the KPC Gene in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* during a PCR-Based Nosocomial Surveillance Study in Puerto Rico. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(6): 2968-70.
6. Poulou A; Voulgari E; Vrioni G; Xidopoulos G; Pliagkos A; Chatzipantazi V; Markou F; Tsakris A. Imported *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K.pneumoniae*. Clones in a Greek Hospital: Impact of Infection Control Measures for Restraining Their Dissemination. J Clin Microbiol. 2012; 50(8): 2618-23
7. Endimiani A; Depasquale JM; Forero S; Perez F; Hujer AM; Roberts-Pollack D; Fiorella PD; Pickens N; Kitchel B; Casiano-Colón AE; Tenover FC; Bonomo RA. Emergence of bla_{KPC}-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care

- hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(5): 1102-10.
8. Cuervo SI, Sánchez R, Gómez-Rincón JC, Almenares C, Osorio JP, Vargas MJ. Comportamiento de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes con cáncer de un hospital de tercer nivel de Bogotá, D.C. *Biomédica.* 2014; 34(Suppl1):170-180.
 9. Portal G1. Morre idosa contaminada com KPC em hospital de Sobradinho, no DF. Brasília, 2015 jun 26. Disponível em: <http://g1.globo.com/distrito-federal/noticia/2015/06/morre-idosa-contaminada-com-kpc-em-hospital-de-sobradinho-no-df.html>
 10. Córdova E; Lespada MI; Gómez N; Pasterán F; Oviedo V; Rodríguez-Ismael C. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires. Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30(7): 376-9.
 11. Lin MY; Lyles-Banks RD; Lolans K; Hines DW; Spear JB; Petrak R; Trick WE; Weinstein RA; Hayden MK. The Importance of Long-term Acute Care Hospitals in the Regional Epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(9): 1246-52
 12. Landman D; Babu E; Shah N; Kelly P; Olawole O; Bäcker M; Bratu S; Quale J. Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: progress and frustration. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(6): 1427-31.
 13. Won SY; Munoz-Price LS; Lolans K; Hota B; Weinstein RA; Hayden MK. Emergence and Rapid Regional Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(6): 532-40.
 14. Oliveros NA, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González JM. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems: Un estudio transversal. *Infect.* 2015; 19(2):60-66.