

A PRESENÇA DA *Klebsiella pneumoniae* PRODUTORA DE β -LACTAMASE DE ESPECTRO ESTENDIDO NO AMBIENTE HOSPITALAR

ED CARLOS BONI SCARPATE¹; JOÃO JOSÉ COSSATIS²

¹ Acadêmico do Curso Ciências Biológicas (Escola de Ciências da Saúde, Unigranrio); ² Docente da Escola de Ciências da Saúde, Unigranrio; * joacossatis@hotmail.com, Rua Professor José de Souza Herdy, 1160. CEP 25071-200, Duque de Caxias, RJ.

RESUMO

As bactérias produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) são entre as Gram negativas, as maiores responsáveis pela ocorrência e disseminação mundial de resistência em ambientes hospitalares. *Klebsiella pneumoniae* é a espécie em que se descreve produção de ESBL com maior frequência. É importante patógeno de infecções relacionadas à assistência à saúde no ambiente hospitalar podendo causar morbidade severa e mortalidade. O número de surtos hospitalares causados por *K. pneumoniae* é cada vez maior com a mudança no padrão de sensibilidade aos antimicrobianos devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos de amplo espectro e monobactâmicos, principalmente cefalosporina de terceira geração. Sua transmissão ocorre por contato direto ou por fonte comum.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*, antimicrobianos, bactérias.

THE PRESENCE OF *Klebsiella pneumoniae* PRODUCER OF EXTEND ESPECTRUM β -LACTAMASE IN THE HOSPITAL ENVIRONMENT

ABSTRACT

The producer extended-spectrum β -lactamases (ESBL) they are among the Gram negatives, the greatest responsible by world wide hospital environment tolerance incident and diffusion. *Klebsiella pneumoniae* is the species which ESBL production is most frequency described. It's important infection pathogens related to health assistance in hospital environment and may cause severe morbidity and mortality. The number of hospital outbreaks caused by *K. pneumoniae* is increasing with the change in the pattern of sensitivity to the monobactams, especially third generation cephalosporin. Its transmission occurs by direct contact or by common source.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, antimicrobial agents, bacteria.

INTRODUÇÃO

Infecção hospitalar é, por definição, uma reação adversa, local ou sistêmica que pode se expressar no curso da internação ou na pós-alta, desencadeada pela presença de um agente infeccioso e/ou sua toxina. Deve ser adquirida após a internação e relacionada a procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, sem evidências de que esteja presente ou em incubação, no momento da admissão hospitalar (BRASIL, 1998). Contribuem para maiores índices de morbidade e mortalidade, tempos de internação prolongado, custos altos, e principalmente trazem a ameaça constante de disseminação de bactérias multiresistentes (FAR, *et al.*, 2001). Há atualmente uma preocupação mundial em controlar as infecções de origem hospitalar, e a disseminação

da resistência bacteriana aos antimicrobianos disponíveis (TOSSIN, *et al.*, 2003).

Muitos programas de controle, nacionais e internacionais foram lançados desde o fim da década de 1990, todos visando à conscientização sobre o uso racional de antimicrobianos, o controle da disseminação de cepas resistentes e/ou de seus genes, além da pesquisa sobre o mecanismo de transmissão da resistência e novos métodos de detecção da mesma. Alguns exemplos desses programas são: Projeto *Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology* (ICARE), da escola de Rollins de Saúde Pública da Universidade de Emory (Atlanta, Georgia), desde 1995; *SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*, desde 1997; *Meropenem Yearly Susceptibility Test Information* (MYSTIC), desde 1997; *European Antimicrobial Resistance*

Surveillance System (EARSS), desde 1998; *Preventing Emerging Infectious Diseases: a Strategy for the 21 Century*, do *Center for Diseases Control* (CDC), em 1998; *Paul-Ehrlich-Gesellschaft* (PEG), desde 1998 (Alemanha); *Task Force on Antimicrobial Resistance* (TFAR), da *Food and Drug Administration* (FDA), desde 1999; e *Pan-European Antimicrobial Resistance using Local Surveillance* (PEARLS), desde 2001 (STURENBURG e MACK 2003; TENOVER *et al.* 2003; BOUCHILON *et al.* 2004).

Segundo dados dos programas citados, as bactérias produtoras de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) são, entre as Gram negativas, as maiores responsáveis pela ocorrência e disseminação mundial de resistência em ambientes hospitalares. Desde seu surgimento, estas enzimas tiveram evolução rápida e foram isoladas em muitos países (ANVISA, 2001; STURENBURG & MACK, 2003).

Klebsiella pneumoniae é a espécie em que se descreve produção de ESBL com maior frequência, sendo que 2 a 5% das infecções hospitalares, principalmente respiratórias e urinárias, estão associadas a esta espécie. Segundo dados de programas internacionais de vigilância no Brasil, a prevalência de isolamento de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL é de aproximadamente 50%. Esta espécie é um importante patógeno hospitalar, com potencial para causar morbidade severa e mortalidade em pacientes pediátricos. É parte da flora intestinal normal, e sua virulência está associada à presença de uma cápsula polissacarídica, sistema de captação de ferro, fenótipo mucóide e lipopolissarídeo tóxico. Podem sobreviver por muito tempo na pele e em ambientes secos, como superfícies hospitalares, além de adquirir plasmídeos conjugativos com certa facilidade, os quais podem carregar também genes para outros tipos de resistência, como para aminoglicosídeos. É intrinsecamente resistente a ampicilina, devido à presença de Beta-lactamase SHV-1, pode produzir enzimas plasmidiais como AmpC (normalmente construtiva em diversas espécies), metalo-Beta-lactamases (MBL) e carbapenases (KPC), além de poder expressar resistência devido à perda de porinas (PFALLER & SEGRETI, 2006).

K. pneumoniae é importante causa de infecções relacionadas à assistência à saúde, tanto no meio ambiente comunitário quanto no hospitalar. O número de surtos hospitalares causados por *K. pneumoniae* é cada vez maior com a mudança no padrão de sensibilidade aos antimicrobianos. Sua transmissão ocorre por contato direto ou por fonte comum podendo

ocorrer em qualquer área física hospitalar e acometer pacientes clínicos, cirúrgicos e pediátricos (MARRA, 2002).

As infecções hospitalares comprometem o quadro clínico de pacientes hospitalizados, notadamente dos que estão em tratamento nas UTIs. *Klebsiella spp.* é um patógeno oportunista isolado predominantemente de indivíduos hospitalizados, imunodeprimidos e que possuem doenças de base como *diabetes mellitus* ou obstrução pulmonar crônica. As infecções da corrente sanguínea são causadas mais frequentemente por bactérias gram-positivas enquanto que nas infecções pulmonares e urinárias predominam as bactérias gram-negativas. Dentre os agentes patogênicos relacionados com as infecções hospitalares, *Klebsiella spp.* tem alta prevalência e podem causar infecções em qualquer sítio. Entretanto, as frequências das infecções causadas por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL variam também quanto ao sítio de isolamento sendo esta bactéria o agente etiológico mais frequentemente isolado em infecções respiratórias notadamente em pacientes internados em UTIs. Nestas unidades, *K. pneumoniae* é responsável por 14% das bacteremias primárias, 10% do total de infecções da corrente sanguínea, 29% dos casos de sepse, 45% das infecções de feridas, 6-8% das pneumonias comunitárias e 28% do total de todas as pneumonias (PATERSON, *et al.*, 2003).

A importância clínica deste patógeno no ambiente hospitalar foi demonstrada pela ocorrência de surtos causados sobretudo por *K. pneumoniae* produtora de ESBL que ocorreram inicialmente na Europa, nos EUA, na Ásia e na América do Sul. Os surtos causados por este microrganismo produtor de ESBL geralmente decorrem de transferências de pacientes entre unidades de internação e/ou entre hospitais ou podem estar associados ao uso abusivo de β -lactâmicos que poderão exercer pressão seletiva favorecendo o crescimento de cepas produtoras de ESBL (PATERSON, *et al.*, 2003).

Dentre os microrganismos produtores de ESBL *Klebsiella* é o gênero que produz a maior variedade destas enzimas, o que poderia ser explicado pelo fato destes serem bons vetores para plasmídeos ou por permitirem a evolução de genes que codificam ESBL mais rapidamente que outras *Enterobacteriaceae*. Muitos genes de ESBL são localizados em plasmídeos grandes com poucos números de cópias (LIVERMORE, 1995).

O objetivo deste trabalho foi rever na atual literatura surtos de infecção hospitalar causada por *Klebsiella pneumoniae*, sua multe

resistência aos antimicrobianos, os possíveis fatores de risco para contaminação e medidas preventivas no controle da *Klebsiella pneumoniae* no ambiente hospitalar.

REVISÃO DA LITERATURA

Klebsiella pneumoniae

Trata-se de bastonete gram-negativo aeróbio facultativo, mas com melhor crescimento em condições aeróbias, não esporulado e cujo tamanho varia de 0,3 a 1 µ de diâmetro e 0,6 a 6µ de comprimento, é imóvel, produz colônias grandes e gomosas quando cultivadas em placas com nutrientes. No ágar MacConkey, produz colônias róseas, brilhantes, com aspecto elevado e de consistência mucóide. As colônias formadas são grandes devido à cápsula mucóide polissacarídica (Antígeno K) que protege contra a fagocitose por granulócitos, contra a ação de fatores bactericidas do soro e ainda tem função de auxiliar na aderência (UMED, 2002; MARTÍNEZ, *et al.*, 2004).

O gênero *Klebsiella* possui características bioquímicas que permitem sua identificação. Possui reação de oxidase negativa, fermenta glicose, reduz nitrato, lisina positiva, citrato e indol negativos, tríplice açúcar ferro (TSI) positivo com produção de gás, ornitina negativa, metaboliza a lactose, utiliza o citrato como fonte de carbono e também hidrolisa a uréia, formando gás ou não. A maioria das amostras é capaz de produzir o butilenoglicol como produto final da fermentação da glicose (KONEMAN, *et al.*, 2001).

Os microrganismos deste gênero são encontrados em quase todos os ambientes naturais (solo, água e plantas). O gênero *Klebsiella* inicialmente foi isolado em plantas e não era associado a infecções. Entretanto, já foram descritos isolados clínicos de *K. planticola* relacionados às infecções causando seps. As cepas isoladas de *K. planticola* e *K. pneumoniae* foram isoladas de arroz e outras espécies de plantas sendo, contudo a maioria dos isolados clínicos pertencentes às espécies *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *K. granulomatis* (ROLLINS & JOSEPH, 2000).

Klebsiella pneumoniae, por sua vez, foi isolada da boca de indivíduos com ou sem doença periodontal e em orofaringe de portadores assintomáticos. A colonização da orofaringe é fonte de infecções pulmonares em pacientes debilitados por alcoolismo, diabetes e portadores de doenças pulmonares crônicas. As infecções causadas por *Klebsiella* spp. tendem a ocorrer em

peças com sistema imunitário deprimido sendo responsável por alta taxa de mortalidade. Dentre as síndromes clínicas mais frequentes citam-se: pneumonia, infecções do trato urinário e de feridas, bacteremia, rinite crônica atrofica, artrites, enterites, meningites em crianças e seps (UMED, 2002).

A colonização do trato gastrointestinal por *Klebsiella* ocorre em todas as pessoas e constituem importantes fontes de transmissão. Estudos têm demonstrado que pelo menos 80% dos pacientes com infecção por *K. pneumoniae* produtoras de β-lactamase de espectro ampliado (ESBL) tiveram infecções precedidas pela colonização do trato gastrointestinal. Desta forma, deve-se considerar a tomada de precauções de contato para evitar que pacientes colonizados transmitam este mecanismo de resistência a outros pacientes (PATERSON & BONOMO, 2005).

A patogenicidade da *Klebsiella* spp. pode ser atribuída à produção de enterotoxina estável ao calor; à habilidade de metabolizar a lactose; à presença de cápsula ou lipopolissacarídeo; à presença de adesinas com ou sem fimbrias que favorece sua adesão às mucosas, às células epiteliais do trato urogenital, respiratório e intestinal para produzir o processo infeccioso e proteger a bactéria dos fatores bactericidas do soro acompanhado pela inibição da ativação dos componentes do complemento. A maioria dos isolados clínicos de *K. pneumoniae* é encapsulada e adere *in vitro* a células intestinais com padrão agregativo. Estudos observaram que *K. pneumoniae* produtoras de ESBL do tipo SHV-4, possuem adesinas fimbriais do tipo KPF-28 (Umed, 2002). A habilidade das *K. pneumoniae* produtoras de ESBL de escapar da atividade fagocítica dos polimorfonucleares neutrófilos pode ser responsável pelo grande potencial patogênico destas bactérias (SAHLY, *et al.*, 2002).

Mecanismos de resistência de K. pneumoniae aos antimicrobianos

A resistência bacteriana aos β-lactâmicos está relacionada à síntese da parede celular ou à degradação da droga. Os mecanismos de resistência aos β-lactâmicos envolvem a redução da afinidade pelos alvos da droga (Penicillin Biding Proteins - PBP); a alteração da permeabilidade da membrana externa bacteriana e a inativação ou destruição da droga pela hidrólise do anel β lactâmico (SOUSA JR, *et al.*, 2004).

As infecções causadas por bactérias multirresistentes normalmente necessitam de um

tempo maior de hospitalização e de agentes terapêuticos mais potentes, que geralmente são mais tóxicos e mais caros, além de apresentarem uma maior taxa de morbidade e mortalidade que infecções causadas por germes sensíveis (JACOBY & ARCHER, 1991). As bactérias naturalmente resistentes podem ser selecionadas durante o uso de determinados antimicrobianos, levando à falência clínica. Adiciona-se ainda o fato de genes que codificam a resistência antimicrobiana poderem ser adquiridos de outras espécies bacterianas (LIVERMORE, 1991).

O uso de agentes antimicrobianos exerce pressão seletiva e seleciona linhagens bacterianas com expressão de um gene de resistência para aquele agente e também de plasmídeos. Os genes de resistência e os plasmídeos podem ser disseminados, interconectando populações bacterianas comensais, ambientais e patogênicas. Os germes competem entre si em um dado nicho, mas competem também com pessoas, animais e ambiente. Assim, a mutação em uma dentre as milhões de enzimas, pode permitir melhor uso ou tolerância a algo em um complexo ambiente daquele nicho. O gene que codifica uma proteína específica que inativa o antimicrobiano pode sofrer mutações e serem importadas por plasmídeos. Esta nova linhagem mais resistente poderá se disseminar não só naquele nicho, mas também para outros. Uma linhagem resistente prevalece por seleção e transfere esta resistência, formando uma rede de hospedeiros que estão em tratamento com antibióticos (O'BRIEN, 2002).

Redução da afinidade pelos alvos da droga (PBPs)

As β -lactamases nas bactérias gram-negativas estão localizadas no espaço periplasmático, podendo alcançar maiores concentrações e agir mais eficazmente sobre os β -lactâmicos que estão atravessando este espaço para atingir seu alvo. O alvo destes antibióticos são as proteínas ligadoras de penicilina, as PBPs. A redução da afinidade pelas PBPs, situadas na membrana citoplasmática bacteriana ocorre por substituição de um aminoácido e esta alteração das PBPs impede a ligação da droga (Rice, 2001).

Durante a síntese da parede celular as bactérias mantêm a pressão osmótica interna, pois apresentam estrutura da parede celular rígida. A união de precursores da parede celular ocorre por catálise de enzimas específicas e de proteínas reguladoras, as PBPs. Quando a bactéria está exposta ao antibiótico através das porinas e esta se liga às PBPs, enzimas autolíticas são liberadas na membrana da célula, degradam a parede

celular e levam a lise celular (ROSSI & ANDREAZZI, 2005).

As PBPs também reagem com os β -lactâmicos para formar ésteres de serina, diferentes daqueles formados pelas β -lactamases. As PBPs possuem atividade hidrolítica fraca quando atuam nos β -lactâmicos e podem proteger a célula bacteriana se a entrada da droga for restringida pela impermeabilidade da membrana (LIVERMORE, 1995).

Alteração da permeabilidade da membrana externa

A alteração de permeabilidade da membrana externa bacteriana pode constituir um mecanismo de resistência nas gram-negativas, mas não nas gram-positivas, pois estas não possuem membrana externa. A perda de uma proteína de membrana ou porina da membrana externa (OMP) pode reduzir o acesso do antibiótico ao espaço periplasmático uma vez que os β -lactâmicos têm que cruzar a membrana externa das bactérias gram-negativas através de OMPs. Em bactérias mutantes estas porinas podem não ser produzidas e ocorre a impermeabilidade da membrana (BRADFORD, 2001; RICE, 2001). As OMPs de microrganismos gram-negativos são capazes de formar canais constituídos de água no seu interior que permitem a difusão de solutos hidrofílicos através da membrana externa e a extrusão de produtos não utilizados pela célula bacteriana (RICE, 2001).

Degradação da droga

As β -lactamases são enzimas que catalisam a hidrólise do anel β -lactâmico e são produzidas por uma grande variedade de diferentes espécies com características distintas. Nas bactérias gram-positivas estas enzimas são secretadas para o meio extracelular, e por estar em menor concentração neste meio possuem menor atividade. Nas bactérias gram-negativas estas enzimas são armazenadas no espaço periplasmático, fato que favorece sua maior concentração e o alcance mais fácil de seu alvo (ROSSI & ANDREAZZI, 2005).

β -lactamases

As β -lactamases são enzimas capazes de catalisar a hidrólise do anel β -lactâmico impossibilitando assim sua atividade antimicrobiana. Este é o principal mecanismo de resistência das bactérias gram-negativas aos β -lactâmicos a qual inativa os antimicrobianos β -

lactâmicos diminuindo a habilidade destes de alcançarem o sítio ativo, as proteínas ligadoras de penicilina (PBPs). As β -lactamases atuam via éster de serina em que o anel β -lactâmico é atacado pela hidroxila livre da cadeia lateral do resíduo de serina que ativa o sítio da enzima, produzindo um éster acil covalente. O anel β -lactâmico é rompido em sua cadeia lateral pelo radical hidroxil livre do resíduo de serina da β -lactamase (sítio ativo da enzima). Após a hidrólise do éster ocorre a liberação da enzima ativa e da droga inativada (ROSSI & ANDREAZZI, 2005; BABIC, *et al.*, 2006).

A atividade de hidrólise do β -lactâmico varia de acordo com o tipo de substrato bem como com a suscetibilidade aos inibidores de β -lactamases como ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. A resistência aos β -lactâmicos dependerá da quantidade de enzima produzida, da habilidade em hidrolisar o antimicrobiano e da velocidade com que o β -lactâmico penetra pela membrana externa (SOUSA JR, *et al.*, 2004).

A importância clínica das β -lactamases está relacionada à sua produção que pode ocorrer em grandes concentrações. A síntese de ESBL pode ser induzida em algumas espécies bacterianas durante a terapêutica antimicrobiana, tendo em vista que virtualmente todas as bactérias gram negativas produzem estas enzimas (SADER, *et al.*, 1999). A produção de β -lactamases é o resultado de um processo evolutivo e da pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos. Embora o uso destas drogas tenha auxiliado a disseminação deste mecanismo de resistência não foi o fator que provocou o aparecimento destas enzimas (BARBOSA, *et al.*, 1998).

Prevalência

A prevalência das infecções causadas por *K. pneumoniae* produtoras de ESBL varia conforme o país, a instituição de saúde e o sítio de isolamento. A diversidade topográfica das infecções por *Klebsiella* spp. possivelmente resulta das características da bactéria; das características dos hospedeiros tais como, depressão do sistema imunitário causadas por *diabetes mellitus* ou alcoolismo aumentando as chances de infecções mais graves; fatores socioeconômicos e possivelmente a suscetibilidade genética em diferentes grupos raciais (BRADFORD, 2001). Um estudo realizado por Paterson *et al.*, (2001) mostrou que as diferenças fenotípicas e genotípicas em *K. pneumoniae* eram responsáveis por manifestações de doenças como meningite bacteriana em adultos e abscessos no fígado. Na Europa a prevalência da

produção de ESBL entre isolados de *Enterobacteriaceae* varia de país para país; nos países baixos menos de 1% de *Escherichia coli* e *K. pneumoniae* são produtoras de ESBL. Na França 40% dos isolados de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL eram resistentes a ceftazidima. No Japão a resistência aos β -lactâmicos ainda é baixa: menos de 0,1% das *E. coli* e 0,3% das *K. pneumoniae* são produtoras de ESBL. Na Ásia as porcentagens de produção de ESBL em *E. coli* e *K. pneumoniae* variam de 4,8% na Coreia a 8,5% em Taiwan e mais de 12% em Hong Kong (BRADFORD, 2001). Na Etiópia a ocorrência de *Klebsiella* spp. produtoras de ESBL e a resistência às múltiplas drogas foram identificadas em um estudo, o qual demonstrou que 94,7% das amostras eram resistentes à cefalosporina e dentre estas 67% apresentaram altos níveis de resistência a múltiplas drogas (PHILIPPON, *et al.*, 1989).

Na América Latina, a prevalência de amostras de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL é bem maior que a média mundial, que varia entre 20 e 30% (JONES, 2000). Um estudo de vigilância epidemiológica (Programa de Vigilância Resinet em 1998) envolvendo 10 países da América Central e do Sul identificou uma prevalência variável de cepas de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL: 26% no Equador, 73% no Chile, 65% no Peru, 7% na Venezuela, 56% no México, 52% na Guatemala, 26% no Equador e 44% na Colômbia. Muito embora o estudo tenha demonstrado que a prevalência de *K. pneumoniae* no Hospital São Paulo, hospital escola da Universidade Federal de São Paulo, alguns estudos foram desenvolvidos e puderam demonstrar que a prevalência de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL foi de 39% (GALES, 1997); em outro estudo Marra (2002) constatou que 39% das cepas de *K. pneumoniae* isoladas da corrente sanguínea eram produtoras de ESBL. Neste mesmo hospital, Carmo Filho (2003) demonstrou que a prevalência de infecções causadas por *K. pneumoniae* em Unidade de Tratamento Intensivo Geral de paciente adulto foi de 31% e destas 69% eram produtoras de ESBL e na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do mesmo hospital a prevalência de infecção hospitalar causada por *K. pneumoniae* foi de 53,8% e destas 46,2% eram produtoras de ESBL. Por meio de um programa de vigilância de resistência bacteriana de abrangência mundial denominado SENTRY, identificaram taxas muito maiores de resistência entre os bastonetes gram-negativos na América Latina que em outras regiões do continente estudadas e o principal mecanismo de resistência identificado foi a

produção de ESBL. Das *Klebsiella* spp. Isoladas de amostras coletadas na América Latina 47,3% eram produtoras de ESBL. Em outro estudo também realizado pelo SENTRY envolvendo 11 hospitais brasileiros foram encontradas 50 (9,5%) amostras de *Klebsiella* spp. das 525 amostras estudadas (SADER, *et al.*, 2002).

Fatores de riscos

Estudos epidemiológicos sugerem que o amplo uso de cefalosporina de terceira geração é o maior fator de risco que têm contribuído para a emergência de *K. pneumoniae* produtora de β -lactamase (CORRÊA, 2001).

Outros fatores de risco adicionais; Cateterização arterial e venosa central; Colonização do trato gastrointestinal por organismo produtores de β -lactamases; Internação prolongada na UTI Neonatal e CTI (a taxa de colonização aumenta na proporção direta da duração da hospitalização). Pré-termo de baixo peso (os RN de menor idade gestacional e de menor peso apresentam maior risco de colonização); Uso de ventilação mecânica (CCIH, 2007).

Surtos de organismos produtores de β -lactamase têm ocorrido nas Unidades Neonatais. Pacientes assintomáticos colonizados pela *K. pneumoniae* podem servir como reservatório para este patógeno com subsequente disseminação entre pacientes via mãos dos profissionais de saúde. Os cuidados aos pacientes contaminados e unhas artificiais grandes de profissionais de saúde podem favorecer na transmissão. Vários estudos têm evidenciado a pouca aderência às políticas de controle de infecção hospitalar como fator importante na transmissão (PESSOA-SILVA, *et al.*, 2003).

Prevenção e tratamento

As medidas básicas de prevenção do aparecimento de resistência bacteriana e disseminação do aparecimento da resistência bacteriana e disseminação de cepas resistentes consistem na adoção de medidas higiênicas, de desinfecção, no reforço das técnicas assépticas e no isolamento dos doentes afetados (CCIH, 2007).

Para o controle de surtos ocasionados por cepas produtoras de ESBL têm sido aplicadas medidas como a restrição do consumo de cefalosporinas de terceira geração, isolamento dos pacientes colonizados e/ou infectados e educação das pessoas que trabalham diretamente com os pacientes quanto ao cuidado com a manipulação

destes e a correta lavagem das mãos (CCIH, 2007).

O problema do tratamento das infecções causadas por cepas de bactérias que produzem ESBL é universal e ocorre principalmente em hospitais que utilizam de maneira indiscriminada as cefalosporinas de amplo espectro de ação (TOSSIN, *et al.*, 2003).

O tratamento de pacientes com infecções causadas por cepas que produzem ESBL fica limitado a poucos agentes de amplo espectro de ação, os quais poderão também falhar diante de microorganismos que produzem múltipla resistência, somente alguns antibióticos betalactâmicos conservam sua atividade frente às enterobactérias produtoras de ESBL. Os carbapenêmicos são os antibióticos mais efetivos, estas drogas são muito resistentes à hidrólise por este tipo de enzima. O uso de antibióticos carbapenêmicos deveria ser moderado, pois tem sido descrito um aumento de resistência a estas drogas (TOSSIN, *et al.*, 2003).

A duração da permanência no hospital (Enfermaria ou Unidade de Tratamento Intensivo – UTI) é um fator primordial, porque, quanto maior a estadia, mais grave a doença, mais intensos os procedimentos invasivos e a administração de antibióticos (CCIH, 2007).

É essencial que o laboratório de microbiologia clínica esteja preparado para a detecção destes mecanismos de resistência que têm surgido principalmente em surtos nosocomiais (CCIH, 2007).

DISCUSSÃO

O aumento da mortalidade por infecções causadas por *Klebsiella* spp. decorre principalmente de sepse, de choque séptico, das infecções da corrente sanguínea e da terapia antimicrobiana inadequada. Em pacientes em tratamento em UTIs com quadro de pneumonia hospitalar a taxa de mortalidade pode variar de 20-50%, podendo ser ainda maior em pacientes submetidos à ventilação mecânica. O aumento da mortalidade e a diminuição das opções de tratamento também estão associados à infecção por *K. pneumoniae* produtoras de ESBL. Como a maioria dos bastonetes gram-negativos hospitalares, *Klebsiella* spp. pode ser resistente a múltiplos antimicrobianos e representam uma fonte importante de disseminação bacteriana no ambiente hospitalar (JONES, 2000; PATERSON, *et al.*, 2003).

Estudos comprovam que a progressão da resistência de *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos tem causado grande preocupação

desde a década de 1980, com o aparecimento de *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), classe de enzimas que conferem resistência para as cefalosporinas de espectro estendido (terceira geração) (i.e., ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxone) e monobactâmicos (i.e., aztreonam) (CCIH, 2007). Estudos realizados a partir de surtos por *Klebsiella pneumoniae* ESBL demonstram que seu surgimento é freqüentemente associado ao uso de cefalosporinas de terceira geração, e que o profissional de saúde atua como veículo de transmissão da bactéria entre pacientes, sendo o trato intestinal de indivíduos colonizados seu principal reservatório. Restrição de cefalosporinas de terceira geração e fortalecimento das normas básicas de prevenção das infecções hospitalares são consideradas as principais medidas para controle de surto por *Klebsiella pneumoniae* ESBL.

Existem medidas de controles para prevenir surtos de contaminação, prevenindo a emergência de resistência e controlar a disseminação de microorganismos multiresistente em hospitais e outras instituições de saúde, seguindo o manual prático de política institucional para uso de antimicrobianos, envolvimento administrativo, sistema de monitoramento de resistência bacteriana e uso de antimicrobiano, sistema de precauções de barreira para pacientes colonizados ou infectados e avaliações das políticas implantadas. (CCIH, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas informações descritas acima é de suma importância a realização de estudos, que visão relatar surtos hospitalares causados por bactérias produtoras de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), principalmente *Klebsiella pneumoniae* que é a espécie em que se descreve produção de ESBL com maior freqüência em infecções hospitalares causando morbidade severa e mortalidade em pacientes. É essencial que o laboratório de microbiologia clínica esteja preparado para a detecção destes mecanismos de resistência que tem surgido principalmente em surtos nosocomiais. Assim com exames laboratoriais sempre que possíveis, devem ser utilizados como meios auxiliares de diagnósticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Projeto Hospitais sentinela. Brasil; c2001. Acesso em 9 de Nov 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/sentinela/>

BABIC M, HUJER AM, BOMONO RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on β -lactamases. Elsevier 2006; 10:1016-32.

BABINI G & LIVERMORE DM. Are SHV β -lactamase universal in *K. pneumoniae*? Antimicrob Agent Chemother 2000; 8:2230-1.

BARBOSA HM, TORRES BB, FURLANETO MC. Microbiologia básica. Editora Atheneu, São Paulo, 1998.

BONOMO RA, CURRIER-MCCUMBER C, SHLAES DM. OHIO-1 β -lactamase resistant to mechanism based inactivators. FEMS Microb Letters 1992; 92:79-82.

BONETT R, SAMPAIO J, LABIA R, CHAMPS C, SIROT D, CHANAL C, SIROT J. A novel CTX-M β -lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime resistant *Enterobacteriaceae* isolated in Brazil. Antimicrob Agent Chemother 2000; 7:1936-42.

BRADFORD PA. Extended spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Antimicrob Agents Chemother 2001; 14:933-51.

BRASIL. Decreto Lei n.9431, de 6 de janeiro de 1997. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do país. Acesso em 23 de novembro de 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/leis>.

BURGESS D. Princípios farmacodinâmicos dos tratamentos antimicrobianos na prevenção da resistência. Chest 1999;115:19S-23S.

BUSH K & SIKES RB. β -lactamases inhibitors in perspective. J Antimicrob Chemother 1983; 11:97-107.

BUSH K, JACOBY GA, MEDEIROS A. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.

CARMO FILHO JR. Correlação Epidemiológica, microbiológica e clínica das infecções hospitalares em Unidades de Terapia Intensiva

causadas por *Klebsiella pneumoniae*. São Paulo; 2003 [Tese-Doutorado-Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina].

CASELLAS J. Extended-spectrum β -lactamases (ESBL) na Argentina. O problema de ESBL CTX-M-2 em Buenos Aires. In: 1º Simpósio ESBL: incidência, importância e soluções. Argentina; 2000.

CCIH-HU/USP - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Manual para Prevenção das Infecções Hospitalares. São Paulo; c2003. Disponível em : <http://www.hu.usp.br/>

CORRÊA, J. C; CORREA, V.L.F. *Antibióticos no Dia-a-Dia*. Segunda edição. Rio de Janeiro: Rubio, 2001. P. 23-24, 41-42, 105-112;

GALES AC, MENDES RE, CARMO FILHO JR, SADER HS. Comparação das atividades antimicrobianas de meropenem e imipenem/cilastina: o laboratório necessita testar rotineiramente dois antimicrobianos? J Braz Pat Med Lab 2002; 38(1): 13-20.

GIAMARELLOU H. Multidrug resistance in gram-negative bacteria that produce extended spectrum β -lactamases. Clin Microb Infect 2005; (suppl 4):1S-16S.

GUZMÁN-BLANCO M, CASELLAS JM, SADER HS. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. Emerg Re-emerg Dis in Latin America 2000; 14(1): 67-81.

HERITAGE J, ZALI F, BINZI D, HAWKEY P. Evolution and spread of SHV extended spectrum β -lactamases in gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 1999; 44:309 -18.

CCIH. Infecção Hospitalar e suas interfaces na Área da Saúde. Acesso em 12 de novembro de 2007. Disponível em: <http://www.ccih.med.br>

INGMAN E. *Enterobacteriaceae*; 2000. Disponível em <http://medic.med.uth.tmc.edu>. Consulta em out/2007.

JACOBY GA, CHOW N, WAITES KB. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance. Antimicrob Agents Chemoter 2003; 47:559-62.

JONES R. Incidência global, tipos e triagem de β -lactamases com espectro ampliado. In: 1º Simpósio ESBL: incidência, importância e soluções. Argentina; 2000.

KATSANIS GP, SPARGO J, FERRARO MJ, SUTTON L, JACOBY GA. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended spectrum β -lactamases. J Clin Microbiol 1994.

KONEMAN EW, ALLEN SD, DOWEL JR VR, SOMMER HM. Diagnóstico microbiológico: texto e Atlas colorido. *Enterobacteriaceae*. 5º ed. Rio de Janeiro; 2001 MDSI . p. 177-250.

LINCOPAN N, MCCULLOCH J, REINERT C, CASSETTARI V, GALES AC, MAMIZUKA E. First isolation of metallo betalactamase producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. J Clin Microbiol 2005; 1: 516-9.

LIVERMORE DM. Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. Scand J Infect Dis 1991; 78:7-16.

LIVERMORE DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8:557-84.

LUBOWSKI TH, WOON JL, HOGAN P, CHING-CHANG H. Differences in antimicrobial susceptibility among hospitals in an integrated health system. Infect Control Epidem 2001; 22:379-82.

MARRA AR. Análise dos fatores de risco relacionados à letalidade das infecções da corrente sanguínea hospitalares por *Klebsiella pneumoniae*. São Paulo; 2002 [Dissertação: Mestrado-Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina].

MARTÍNEZ J, MARTÍNEZ L, ROSENBLUETH M, SILVA J, MARTINEZ R. How are genes sequence analyses modifying bacterial taxonomy. Intern Microbiol 2004; 7: 261-8.

MEDEIROS AA. Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria: extended spectrum β -lactamases have arrived in North America. Ann of Inter Med 1993; 119(5):428-30.

MEYER KS, URBAN C, EAGAN J, BERGER BJ, RAHAL JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* infection resistant to late

generation cephalosporins. *Ann Inter Med* 1993; 119:353-8.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS/CLSI) – Normas de desempenho para testes de sensibilidade antimicrobiana: 15º suplemento informativo. Padrão 100 -S15. Wayne PA, 2005.

O'BRIEN TF. Emergence, spread and environmental effects of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clin Infect Dis* 2002; 34:S78-S84.

PAI H, KANG CI, BYEON JH, LEE KD, PARK WB, KIM HB. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections caused by Amp C producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agent Chemother* 2004; 48 (10): 3720-8.

PAGE MI. Understanding metallo-betalactamases. *American Society for Microbiol*; 2002; 20:1609-17.

PALUCHA A, MIKIEWICZ B, HRYNIEWICZ W, GNIADKOWSKI M. Concurrent outbreaks of extended spectrum β -lactamase producing organism of the family *Enterobacteriaceae* in a Warsaw hospital. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:489-99.

PATTERSON JE. β -lactamases com espectro ampliado (ESBLs): intervenções bem sucedidas, controle e prevenção. In: 1º Simpósio ESBL: Incidência, importância e soluções. Argentina, 2000.

PATTERSON JE. Is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest* 2001; 119:426S-30S.

PELEG A, FRANKLIN C, BELL JM, SPELMAN DW. Dissemination of the metallo-beta-lactamase gene IMP-4 among gram negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis* 2005; 45(11): 1549-56.

PENÁ C, PIYOL M, ARDANUY C, RICARD A, PALLARES R, LIÑARES J. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agent Chemother* 1998; 1:53-8.

PFALLER AM, JONES RN, DOERN GV, KUGLER K. Bacterial pathogens isolated from

patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agent Chemother* 1998; 42:1762-70.

PHILLIPSON A, ARLET G, LAGRANGE PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended spectrum β -lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13 (suppl.1):S17-S29.

PITTET D, WENZEL, RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality and contribution to total deaths. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1177-84.

PIROTH L, AUBER H, DOISE JM, VINCET-MARTIN M. Spread of extended spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*: are β -lactamase inhibitors of therapeutic value? *Clin Infect Dis* 1998; 27:76-80.

PODSCHUN, R. & Ullman, U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology taxonomy, typing, methods and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Ver* 1998; 11 (4): 589-603.

POIREL, L., HERITER, C., PODGLAJIN, I., SOUGAKOFF, W., GUTMANN, L., NORDMANN, P. Emergence in *K. pneumoniae* of a chromosome encoded SHV β -lactamase that compromises the efficacy of imipenem. *Antimicrob Agent Chemother* 2003;47(2) 755-8.

RICE, L.B. Successful interventions for gram-negative resistance to extended-spectrum β -lactam antibiotics. *Pharmacotherapy* 1999; 19 (8):120S-8S.

RICE, L.B. Evolution and clinical importance of extended spectrum β -lactamase. *Chest* 2001; 119: 391S-5S.

RICHARDS, M.J.; EDWARDS, J.R.; CULVER, D.H.; GAYNES, R.P. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics* 1999; 103:1-7.

ROOLINS, D.M. & JOSEPH, S.W. *Enterobacteriaceae*, 2000. Disponível em <http://medic.med.utm.tmc.edu>. Consulta em outubro de 2007.

ROSSI, F. & ANDREAZZI, D. Resistência bacteriana: Interpretando o antibiograma. Ed. Atheneu. São Paulo, 2005.

ROTHER, E.T. & RANGEL, M.E.B. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo, 2001.

SADER, H.S.; JONES, R.N.; DOWZICKY, M.J.; FRITSCH, T.R. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diag Microbiol Infect Dis* 2005; 52(3):203-8.

SAHLY, H.; AUCKEN, H.; BENEDI, V.J.; FORESTIEN, C.; FUSSING, V.; HANSEN, D.S. Impairment of respiratory burst in polymorphonuclear leukocytes by ESBL strains of *Klebsiella pneumoniae*. *Pubmed-Medline University Hosp Schleswig Hotstein, 241105 Liel Germany*, 2002.

SANDERS, C.C.; BARRY, A.L.; WASHINGTON, J.A.; SHUBERT, C.; MOLAND, E.S.; TRACZEWSKI, M.M. Detection of extended spectrum betalactamases producing members of the family *Enterobacteriaceae* with the Vitek ESBL test. *J Clinical Microbiol* 1996, 34:2997-3001.

SHAW, K.J.; RATHER, P.N.; HARE, R.S. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside modifying enzymes. *Microbiol Ver* 1993; 57:138-63.

SHLAES, D.M.; GERDING, D.N.; JOHN, J.F.; CRAIG, W.A.; BORNSTEIN, D.L.; DUNCAN, R.A. Society for healthcare epidemiology of America and Infectious Disease Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Contr Epid* 1997; 18:275-91.

SHUKLA, I.; TIWARI, R.; AGRAWAL, M. Prevalence of extended spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital. *Indian J Medical Microbiol* 2004; 22 (2):87-91.

SCHWABER, M.J.; RANEY, P.M.; RASHEED, J.K.; BIDDLE, J.W.; WILLIAMS, P.; MCGOWAN JR., J.E. Utility of NCCLS guidelines for identifying extended spectrum β -lactamase in non-*Escherichia coli* and non-*Klebsiella* spp. of *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 294-8.

SIFUENTES-OSORNIO, J. Extended-spectrum betalactamases (ESBL) na América Latina: seu impacto clínico. *In: 1º Simpósio ESBL: Incidência, importância e soluções*. Argentina; 2000.

STRAUSBAUGH, L.J.; CROSSLEY, K.B.; NURSE, B.A.; THRUPP, L.D. Antimicrobial resistance in longterm care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 129-40.

SOUSA JR., M.A.; FERREIRA, E.S.; CONCEIÇÃO, G.C. Betalactamases de espectro ampliado: um importante mecanismo de resistência bacteriana no laboratório clínico. *NewsLab* 2004; 63:152-74.

STÜRENBERG, E.; MACK, D. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47:273-95. Review.

TENOVER, F.C.; MOHAMED, M.J.; GORTON, T.S.; DEMBEK, Z.F. Detection and reporting of organisms producing extended-spectrum β -lactamases: Survey of laboratories in Connecticut 1999; 37: 4065-70.

THOMSON, K.S.; SANDERS, C.C.; MOLAND, E.S. Use of microdilution panels with and without β -lactamase inhibitors as phenotypic test for β -lactamase production among *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agent Chemother* 1999; 43:1393-1400.

THOMSON, K.S. Controversies about extended spectrum β -lactamases and Amp C. *Emerg Infect Dis* 2001; 7 (2).

TORTOLA, M.T.; LAVILLA, S.; MIRÓ, E.; GONZALEZ, J.J.; LAIROSA, N.; SABATÉ, M. First detection of carbapenem hydrolyzing metallo enzyme in two *Enterobacteriaceae* isolates in Spain. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4):657-86.

TOSIN, I.; SILBERT, S.; SADER, H.S. The use of molecular typing to evaluate the dissemination of antimicrobial resistance among Gram-negative rods in Brazilian Hospitals. *Braz J Infect Dis* 2003, 7:360-69.

UMED, O. *Klebsiella* infections. *Microbiology Gulbarga Univ*. Disponível em: <http://medicineinstantaccesstotheminds of medicine>. Acesso em 7 de novembro de 2007.

VILA, J. & Marco, F. Interpretative reading of the non-fermenting gram negative bacilli antibiogram. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2002; 20:304-10.

WEBER, D.J.; RAASCH, R.; RUTALA, W.A. Nosocomial infections in the ICU. The growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999; 115:34S- 41S.

WONG-BERINGER, A.; HINDLER, J.; LOELOFF, M.; WUENAN, A.M.; LEE, N.; PEGUES, D.A. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis* 2002; 34:135-46.

Recebido em / Received: 2009-05-31

Aceito em / Accepted: 2009-08-15