

RELATO DE CASO

Isolamento da primeira cepa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase codificada pelo gene *blaNDM*: um estudo de caso

Isolation of the first cepa of Klebsiella pneumoniae producer of carbapenemase coded by gene blaNDM: a case study

Aislamiento de la primera cepa de Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemase codificado por el gen blaNDM: un estudio de caso

Monique Karine da Silva Picolotto¹

¹Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil.

Recebido em: 15/03/2017 / Aceito em: 18/10/2017 / Disponível online: 02/01/2018
monique.karine@hotmail.com

RESUMO

Objetivos: O gene New Delhi metalo β -lactamase (*blaNDM*) pode ser encontrado no plasmídeo de variadas cepas de enterobactérias conferindo multirresistência a diferentes classes de antimicrobianos, bem como a fácil disseminação do gene entre essas cepas. O presente estudo teve por objetivo relatar o isolamento da primeira cepa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase codificada pelo gene *blaNDM*, de um paciente internado em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no oeste do Paraná. **Descrição do caso:** Um paciente masculino, 73 anos, deu entrada no hospital referindo dores abdominais sendo iniciada antibioticoterapia com ciprofloxacina e metronidazol. Passou por diversos procedimentos cirúrgicos e evoluiu para sepse com desenvolvimento de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos produzindo carbapenemase codificada pelo gene *blaNDM* que teve como foco infeccioso uma ferida operatória abdominal, porém o paciente foi a óbito. **Conclusão:** Infere-se que, a confirmação da cepa resistente que produz a carbapenemase do tipo NDM e a conduta médica em localizar o foco da sepse, bem como a não resposta aos antimicrobianos utilizados e as diversas complicações cirúrgicas contribuíram para que o paciente evoluísse a óbito. Fazem-se necessários, portanto, estudos complexos sobre cepas que produzem esse tipo de carbapenemase, para uma escolha adequada da combinação de antimicrobianos que serão eficazes no tratamento, bem como ações junto a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) que visem conter as diferentes infecções, principalmente a realização da coleta de cultura de vigilância desses pacientes em ambiente hospitalar, a fim de evitar a seleção de cepas cada vez mais resistentes a esses.

Descritores: Antimicrobianos. Enterobactérias. Carbapenêmicos. Infecções Bacterianas. Infecção Hospitalar.

ABSTRACT

Objectives: The New Delhi metalo β -lactamase gene (*blaNDM*) can be found in the plasmid of various enterobacteria strains, conferring multidrug resistance to different antimicrobials classes, as well as the easy spread of the gene between these strains. The present study aimed to report the isolation of the first strain of *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase producer, encoded by the *blaNDM* gene, of a patient admitted to an Intensive Therapy Unit (ITU) in the west of Paraná. **Case description:** A male patient, 73 years old, was admitted to the hospital referring abdominal pains, being initiated antibiotic therapy with ciprofloxacin and metronidazole. He underwent several surgical procedures where he evolved to sepsis with development of *K. pneumoniae* resistant to carbapenems producing carbapenemase encoded by the gene *blaNDM* that had as an infectious focus an abdominal surgical wound, but he eventually evolved to death. **Conclusion:** It is inferred that, the confirmation of the resistant strain that produces the carbapenemase of the NDM type and the conduct in

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 8(1):104-106, 2018. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: PICOLOTTO, Monique Karine da Silva et al. Isolamento da primeira cepa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase codificada pelo gene *blaNDM*: um estudo de caso. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 1, jan. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/9350>>. Acesso em: 06 ago. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v1i1.9350>



locating the focus of the sepsis, as well as the non-response to antimicrobials used and the various surgical complications contributed to the patient evolving to death. It is necessary, therefore, complex studies about strains encoded by the *blaNDM* gene for a suitable choice of antimicrobials combination that will be effective in treating, actions with the Hospital Infection Control Committee (HICC) that aimed to contain of the different infections, mainly the collection of surveillance culture of these patients in the hospital environment, in order to avoid the selection of strains increasingly resistant to these.

Descriptors: Antimicrobials. Enterobacteriaceae. Carbapenems. Bacterial Infections. Hospital Infection.

RESUMEN

Objetivos: El gen New Delhi metalo β -lactamasa (*blaNDM*) se puede encontrar en el plásmido de variadas cepas de enterobacterias confirmando multirresistencia a diferentes clases de antimicrobianos, así como la fácil diseminación del gen entre esas cepas. El presente estudio tuvo por objetivo relatar el aislamiento de la primera cepa de *Klebsiella pneumoniae*, productora de carbapenemasa, codificada por el gen *blaNDM*, de un paciente internado en una Unidad de Terapia Intensiva (UTI) en el oeste de Paraná. **Descripción del caso:** Un paciente masculino, de 73 años, entró en el hospital refiriendo dolores abdominales siendo iniciado antibioticoterapia con ciprofloxacino y metronidazol. Pasó por diversos procedimientos quirúrgicos y evolucionó a la sepsis con desarrollo de *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos produciendo carbapenemasa codificada por el gen *blaNDM* que tuvo una infección de la herida quirúrgica abdominal, pero el paciente fue a muerte. **Conclusión:** Se indica que la confirmación de la cepa resistente que produce la carbapenemasa del tipo NDM y la conducta médica en localizar el foco de la sepsis, así como la no respuesta a los antimicrobianos utilizados y las diversas complicaciones quirúrgicas contribuyeron para que el paciente evolucionara la muerte. Se hacen, por lo tanto, estudios complejos sobre cepas codificadas por el gen *blaNDM* para una elección adecuada de la combinación de antimicrobianos que serán eficaces en el tratamiento, así como acciones ante la Comisión de Control de Infección Hospitalaria (CCIH) que tengan por meta contener las diferentes infecciones, principalmente la realización de la colecta de cultivo de vigilancia de estos pacientes en el ambiente hospitalario, a fin de evitar la selección de cepas cada vez más resistente a estos.

Palabras Clave: Antimicrobianos. Enterobacterias. Carbapenémicos. Infecciones bacterianas. Infección hospitalaria.

INTRODUÇÃO

As bactérias multirresistentes mais comuns, como a *K. pneumoniae* e a *Escherichia coli*, fazem parte da família das Enterobactérias, que apresentam importantes mecanismos de resistência, principalmente em pacientes hospitalizados e imunocomprometidos com infecções complicadas.¹ Caracterizam-se pela resistência aos antimicrobianos beta-lactâmicos que incluem dois principais mecanismos: a produção de beta lactamase de espectro ampliado (ESBL), conferindo resistência às penicilinas, cefalosporinas e o aztreonam, e pela produção de carbapenemases que hidrolisam eficientemente o anel beta-lactâmico dos antimicrobianos beta-lactâmicos, conferindo inclusive resistência aos carbapenêmicos, como o imipenem, ertapenem e meropenem. A produção dessas enzimas apresenta amplo mecanismo de resistência, já que inativam estruturas moleculares dos antimicrobianos citados, comprometendo assim sua eficácia bem como a diminuição gradativa das escolhas terapêuticas.¹⁻³

As carbapenemases frequentemente encontradas são codificadas por genes dos grupos *blaKPC*, *blaIMP*, *blaVIM*, *blaOXA*, e *blaNDM*, onde a carbapenemase do tipo NDM estudada é plasmídeo-mediada.^{1,4} Logo, o gene New Delhi metalo β -lactamase (*blaNDM*) é facilmente disseminado pela via plasmidial pelas cepas de diferentes enterobactérias e essa característica tem se apresentado como grande obstáculo devido à alta resistência à grande maioria dos antimicrobianos disponíveis.⁴

O primeiro caso de *blaNDM* relatado foi em Nova Delhi, na Índia, em 2008, isolada de uma *K. pneumoniae*. No Brasil, a primeira vez foi descrita em 2013, em uma

cepa de *Providencia rettgeri*.⁵ Desde então, vários casos emergentes vêm sendo relatados pelo mundo, que vão desde infecções comunitárias comuns, como as do trato urinário, até infecções complicadas de pacientes hospitalizados.⁶

Portanto, o objetivo do relato foi descrever o isolamento da primeira cepa de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase codificada pelo gene *blaNDM* no Hospital Universitário do Oeste do Paraná – HUOP.

RELATO DO CASO

O estudo, do tipo retrospectivo, realizado através da análise de prontuário eletrônico, relata o caso de um paciente masculino, 73 anos, que deu entrada dia 17/02/2016 no hospital referindo dor abdominal, náuseas e vômitos, abdômen flácido e doloroso à palpação. Os exames laboratoriais bioquímicos e o hemograma apresentaram-se normais na admissão. Dia 19/02 iniciou-se antibioticoterapia com ciprofloxacina e metronidazol devido desvio à esquerda no hemograma, considerado como suposta infecção bacteriana. Passou posteriormente por enterectomia e peritonostomia.

Dia 26/02 deu entrada na UTI (Unidade de Terapia Intensiva), foi entubado permanecendo em ventilação mecânica até o dia seguinte e sua primeira e única cultura de vigilância teve resultado negativo. Nesse mesmo dia foi detectada a presença de ferida operatória abdominal, onde o paciente referia dores na mesma.

Em 02/03 passou por cirurgia para fechamento de peritonostomia e posteriormente foi transferido para a

ala de clínica médica e cirúrgica com aspecto emagrecido, fraco, e com dor abdominal, sendo realizadas drenagens diárias da secreção de ferida operatória.

Foi iniciado também, no dia 14/03, o uso também de cefepime, empiricamente, devido ao paciente apresentar hemograma com grande leucocitose e desvio a esquerda. Verificou-se Proteína C Reativa elevada no valor de 52,8 md/dL, suspeitando-se de foco infeccioso por presença de bactérias.

Nesse mesmo dia foram coletadas duas hemoculturas de sangue periférico, do mesmo sítio anatômico, antes do pico febril, as quais apresentaram resultado positivo com crescimento de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos após teste de sensibilidade aos antimicrobianos representado pela concentração inibitória mínima. A cepa foi então encaminhada ao Laboratório Central do Estado do Paraná para confirmação molecular de resistência onde foi identificada que esta era codificada pelo gene *blaNDM*, sendo sensível somente à amicacina e à colistina, com sensibilidade intermediária a tigeciclina.

O paciente foi isolado e iniciou-se tratamento para possível reversão do quadro com associação de amicacina, colistina, tigeciclina e meropenem. Houve persistência da bactéria na corrente sanguínea após a realização de novas hemoculturas e a investigação sobre esse microrganismo, até então, ainda não havia sido concluída.

No dia 25/03 o paciente apresentou agravamento do quadro com secreção em ferida operatória ainda persistente, sendo transferido novamente para UTI. Dias após, verificou-se leucocitose intensa com desvio à esquerda extremo e presença elevada de Pró Calcitonina sérica (PCT), no valor de 27,58 ng/mL, indicando forte risco de choque séptico. Aproximadamente um mês e meio após avanço do quadro (em 29/03) concluiu-se que a sepse era de provável foco abdominal e o paciente acabou evoluindo para choque séptico e óbito.

CONCLUSÃO

As cepas que produzem carbapenemases do tipo NDM são altamente patogênicas por apresentar grande facilidade de troca plasmidial com outras bactérias, além de ter resistência a maioria dos antimicrobianos presentes em âmbito hospitalar. Comumente, essas bactérias multirresistentes, apresentam sensibilidade somente à colistina e tigeciclina. Esses antimicrobianos são utilizados juntamente com meropenem, que mesmo sendo um carbapenêmico resistente a essas cepas, ainda pode apresentar atividade se for utilizado em associação, sendo assim a primeira escolha no tratamento dos pacientes acometidos por infecções com essas bactérias. Porém, estudos já mostraram a resistência de bactérias produtoras de carbapenemases à colistina e tigeciclina, o que diminui ainda mais as opções de esquemas de tratamento.^{1,7}

A demora de confirmação da cepa codificada pelo gene *blaNDM*, a não resposta aos antimicrobianos utili-

zados, as diversas cirurgias sem muito sucesso com posteriores complicações e a conduta médica em localizar o foco da sepse contribuíram para pior evolução do paciente.

Estudos complexos com cepas que produzem enzimas codificadas pelo gene *blaNDM* ainda são emergentes e escassos, o que dificulta a escolha da combinação de antibióticos eficazes, deixando os pacientes suscetíveis ao risco de morte. Os antimicrobianos disponíveis são restritos e muitas vezes inviáveis devido à pressão seletiva ocasionada pelo uso indiscriminado destes, o que nos revela a urgência do desenvolvimento de novos, bem como o uso racional e metódico dos já existentes.

Além disso, os pacientes infectados ou colonizados por bactérias produtoras de carbapenemase do tipo NDM devem ser mantidos isolados a fim de evitar a transmissão da resistência bacteriana via plasmidial a outras bactérias no ambiente hospitalar. Nesse contexto, juntamente com o uso racional de antimicrobianos e o isolamento desses pacientes, práticas cuidadosas de controle de infecções, determinadas pela CCIH, e a prática da coleta da cultura de vigilância, que pode identificar precocemente bactérias multirresistentes e monitorar assim esses pacientes colonizados, assumem o principal papel contra a disseminação da multirresistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide Dissemination of the NDM-Type Carbapenemases in Gram-Negative Bacteria. *BioMed Res In* 2014(2014):249856. doi: 10.1155/2014/249856
2. Alves AP, Behar PRP. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil. *Revista da Amrigs: AMRIGS* 2013;3(57):213-218.
3. Silva RCG, Silva ACO, Oliveira SR. Microbial resistance and frequency of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) in isolated from blood cultures. *J. Bras Patol Med Lab* 2014;50(6):421-427. doi: 10.5935/1676-2444.20140051
4. Seco BMS. Persistencia de plasmideos que codificam carbapenemases do tipo New-delhi-metallo-β-lactamase. 2016. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação em Farmácia, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
5. Carvalho-Assef AP, Pereira PS, Albano RM, et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(12):2956-2957. doi: 10.1093/jac/dkt298
6. Ribeiro JL, Comarella L. Bactérias Multirresistentes e Emergência da Resistência Tipo New Delhi Metallo-B-Lactamase -1 (NDM-1). *Rev Uniandrade* 2015;16(2):109-118. doi: 10.18024/1519-5694/revuniandrade.v16n2p109-118
7. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(9):862-72. doi: 10.1111/1469-0691.12697