

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE BACTÉRIAS PRODUTORAS DE KPC E NDM EM UM HOSPITAL ENSINO

Heloisa Moreira Dias Pereira (PIBIC/FA)¹, Cecilia Saori Mitsugui², Danielle Rosani Shinohara¹, Silvia Maria dos Santos Saalfeld², Monica de Souza Ferreira de Mattos¹, Sheila Alexandra Belini Nishiyama¹, Maria Cristina Bronharo Tognim (Orientadora)¹, e-mail: mcbtognim@uem.br

¹ Universidade Estadual de Maringá/Centro de Ciências da Saúde/Maringá, PR

² Hospital Universitário de Maringá/Maringá, PR

Medicina, Clínica Médica

Palavras-chave: enterobacteriáceas resistentes a carbapenêmicos; epidemiologia; resistência microbiana a antibióticos.

Resumo

Infecções causadas por bactérias multirresistentes aos antimicrobianos (MDR) estão relacionadas ao aumento das taxas de morbimortalidade, sendo imprescindível o monitoramento desses patógenos no ambiente hospitalar. O Laboratório de Microbiologia Médica (LMM) da Universidade Estadual de Maringá tem desenvolvido um programa contínuo de vigilância epidemiológica das bactérias MDR provenientes do Hospital Universitário Regional de Maringá (HUM). Assim, o objetivo desse estudo foi identificar as bactérias produtoras de carbapenemases dos tipos NDM e KPC isoladas de pacientes hospitalizados no HUM entre setembro de 2020 a junho de 2021. As bactérias MDR sugestivas de produzirem carbapenemases foram enviadas ao LMM para a detecção dos genes *bla*_{KPC} e *bla*_{NDM} pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) *Multiplex*. Durante o período do estudo foi enviado ao LMM, um total de 943 isolados bacterianos MDR (456 amostras clínicas e 487 amostras de vigilância). A predominância foi de bactérias Gram negativas (96%), sendo a *Klebsiella pneumoniae* (*Kp*) e o *Acinetobacter baumannii* (*Ac*) as mais frequentes. Entre os 221 isolados suspeitos de serem produtores de carbapenemases, 129 foram positivos para o gene *bla*_{KPC}, 67 para *bla*_{NDM} e 19 para ambos os genes (*bla*_{NDM} e *bla*_{KPC}). Entre os 215 isolados positivos para genes de carbapenemases, 207 (96,3%) eram de *Kp*. O elevado número de bactérias MDR produtoras de carbapenemases verificado nesse estudo, evidenciou a importância de uma vigilância adequada, auxiliando na rapidez do diagnóstico, na tomada de decisões e implementação de estratégias para o controle da disseminação desses patógenos MDR.

Introdução

A disseminação de microrganismos multirresistentes (MDR), sobretudo os resistentes aos carbapenêmicos, tem se tornado um desafio crescente de saúde pública no mundo todo, resultando na falta de opções terapêuticas, dificuldade de tratamento e elevados custos hospitalares (AGYEPONG et al., 2018; ANVISA, 2017; HALAT et al., 2020). As Carbapenemases são β -talactamases de grande importância, pois têm a capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos, cefalosporinas e monobactâmicos, dentre outros. Atualmente, as carbapenemases de destaque são *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (bla_{KPC}) e *New Delphi metalobetalactamase* (bla_{NDM}) devido sua rápida disseminação, conferida por plasmídeos (AGYEPONG et al., 2018; HALAT et al., 2020). Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a ANVISA tem intensificado esforços para controlar a emergência e disseminação de bactérias MDR, elaborando planos estratégicos de vigilância epidemiológica (AGYEPONG et al., 2018; ANVISA, 2017). Diante disso, o Laboratório de Microbiologia Médica (LMM) da Universidade Estadual de Maringá (UEM) tem desenvolvido um programa contínuo de vigilância epidemiológica e de auxílio no diagnóstico das bactérias MDR provenientes do Hospital Universitário Regional de Maringá (HUM). Neste programa, são realizados testes moleculares para investigação dos genes de resistência bacteriana aos antimicrobianos, contribuindo para o direcionamento do melhor tratamento. Dessa forma, nesse estudo, foram identificadas as bactérias produtoras de carbapenemases dos tipos NDM e KPC isoladas de pacientes hospitalizados no HUM entre setembro de 2020 a junho de 2021.

Materiais e métodos

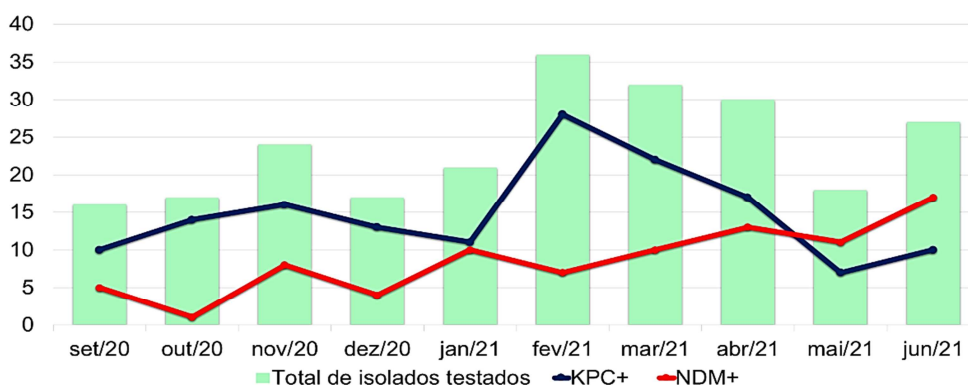
No período de setembro de 2020 a junho de 2021, bactérias MDR isoladas de pacientes hospitalizados no HUM foram encaminhadas ao LMM. Posteriormente os isolados foram registrados em planilha no software Excel, repicados em placas de ágar nutriente, e mantidos em caldo *Mueller Hinton* com glicerol em freezer a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Conforme a necessidade do HUM, os isolados foram testados e/ou ficaram disponíveis para pesquisas futuras no LMM. Para os isolados MDR que apresentaram suspeita de serem produtores de carbapenemases, nos testes fenotípicos estabelecidos pela ANVISA, foi realizada uma reação em Cadeia da Polimerase (PCR) *Multiplex* padronizada pelo LMM que contempla a pesquisa dos genes bla_{KPC} e bla_{NDM} .

Resultados e Discussão

Um total de 943 isolados MDR, sendo 456 provenientes de amostras clínicas e 487 amostras de vigilância (*swab* retal), foram enviadas ao LMM. A tabela 1 apresenta o número de isolados MDR de acordo com gênero/espécie e gene de resistência, para amostras de vigilância e amostras clínicas, cadastradas nesse período.

Microorganismo	Isolados clínicos (n)	Isolados de vigilância (n)	<i>bla</i> _{KPC}	<i>bla</i> _{NDM}	<i>bla</i> _{KPC} e <i>bla</i> _{NDM}
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	141	258	128	60	19
<i>Acinetobacter baumannii</i>	156	187	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	41	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	-	-	-	-
<i>Burkholderia cepacia/complexo</i>	31	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	15	6	1	4	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	14	-	1	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11	2	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	4	-	2	-
Outros	16	16	-	-	-
Total	456	487	129	67	19

Tabela 1 – Bactérias multirresistentes isoladas em amostras clínicas ou de vigilância



(swab retal) positivas e negativas para os genes *bla*_{KPC} e/ou *bla*_{NDM}.

Figura 1 – Pesquisa de genes de resistência *bla*_{KPC} e *bla*_{NDM} por PCR realizada no LMM de setembro de 2020 a junho de 2021.

A predominância foi de bactérias Gram-negativas (96%), tanto em amostras clínicas, como de vigilância. As principais espécies cadastradas foram *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Comumente, essas espécies foram associadas a infecções urinárias, sanguíneas e pneumonias. Além disso, elas estão listadas no ranking da OMS de patógenos mais preocupantes do cenário atual (AGYEPONG et al., 2018; HALAT et al., 2020).

A distribuição dos isolados produtores de *bla*_{KPC} e *bla*_{NDM}, entre os meses de setembro de 2020 a junho de 2021 demonstram um importante aumento de bactérias *bla*_{KPC} positivas no mês de fevereiro e março, nos quais tivemos um surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases na UTI-COVID-19, como mostrado na figura 1. Durante o período do estudo, ocorreram 3 surtos em nosso hospital, que foram rapidamente identificados por uma equipe multidisciplinar do HUM e pelo LMM através dos nossos projetos de vigilância. Os surtos envolveram os seguintes microrganismos: *A. baumannii* (SHINOHARA et al., 2021), *Burkholderia cepacia complex* (SAALFELD et al., 2021) e *K. pneumoniae*. Este fato explica o número elevado destes patógenos cadastrados em nosso laboratório no período de 9 meses. Entre os 221 isolados que tinham suspeita de serem produtores de carbapenemases, 129 foram positivos para o gene *bla*_{KPC}, 67 para o gene

bla_{NDM} e 19 para ambos os genes (bla_{NDM} e bla_{KPC}), presentes principalmente em *K. pneumoniae* (96%).

Os genes bla_{KPC} e bla_{NDM} são genes plasmidiais que podem se disseminar entre as bactérias. E neste estudo apesar destes genes estarem presentes em plasmídeos de incompatibilidade (Inc), nós observamos de modo inédito que 19 *K. pneumoniae* carregavam os dois genes concomitantemente. Estes genes produzem carbapenemases que conferem resistência aos carbapenêmicos, bem como, a quase todos os antimicrobianos da classe dos β -lactâmicos, restringindo as opções de tratamento. Atualmente, as enterobactérias produtoras de carbapenemases são consideradas um dos maiores problemas em instituições hospitalares, devido a capacidade de combinarem mecanismos de resistência, gerando diversos fenótipos multirresistentes (HALAT et al., 2020).

Conclusões

O elevado número de bactérias MDR produtoras de carbapenemases verificado nesse estudo, evidenciou a importância de uma vigilância adequada, auxiliando na rapidez do diagnóstico, tomada de decisão pelo hospital e rápida implementação de estratégias para o controle da disseminação desses patógenos MDR no ambiente hospitalar.

Agradecimentos

A Fundação Araucária pelo financiamento do projeto.

Referências

AGYEPONG, N.; GOVINDEN, U.; OWUSU-OFORI, A.; ESSACK, S. Y. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in a teaching hospital in Ghana. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 37, p. 1-8, 2018.

ANVISA. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2017.

HALAT, D. H. et al. The Current Burden of Carbapenemases: review of significant properties and dissemination among gram-negative bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 186, 2020.

SAALFELD, S.M.S. et al. Inter-hospital outbreak of *Burkholderia cepacia* complex VAP caused by contaminated mouthwash in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. **Cambridge University Press**, 2021.

SHINOHARA, D.R. et al. Outbreak of endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)-specific intensive care unit. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, p. 1-3, 9, 2021.