

# Avaliação fenotípica e molecular de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases isoladas de corrente sanguínea em hospitais de Porto Alegre

Taíse de Mello Goulart<sup>1,3</sup>, Alexandre Prehn Zavaski<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); <sup>2</sup> Faculdade de Medicina, UFRGS; <sup>3</sup> Laboratório de Pesquisa em Resistência Bacteriana (LABRESIS), HCPA - Porto Alegre, RS.



## INTRODUÇÃO

*Klebsiella pneumoniae* é a mais predominante dentre as enterobactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL), sendo frequentemente disseminada no meio hospitalar. Como as ESBL eram capazes de hidrolizar praticamente todas as cefalosporinas, os carbapenêmicos eram os antibióticos considerados como últimos recursos terapêuticos para tratamento de infecções graves causadas por estes microrganismos. Entretanto, a *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KP-KPC) propagou-se de modo alarmante durante a última década no país, e a produção desta enzima é atualmente o mecanismo de resistência mais frequente em *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos. As opções terapêuticas para infecções por KP-KPC são baseadas na suscetibilidade dessas bactérias aos antimicrobianos, sendo os antimicrobianos que apresentam maiores taxas de sensibilidade são: Polimixina B (PMB), Tigeciclina (TGC) e Amicacina (AMC). Todavia, já tem sido relatada resistência a estes antibióticos por KP-KPC, principalmente a PMB, que tem sido o principal agente no combate a infecções por estes isolados. Resistência a estes antimicrobianos de última linha dificulta enormemente o tratamento de infecções por Kp-KPC.

## OBJETIVOS

- ❖ Avaliar a sensibilidade in vitro das cepas perante as principais opções terapêuticas disponíveis contra KP-KPC - Tigeciclina (TGC), Meropenem (MEM), Amicacina (AMC) e Polimixina B (PMB);
- ❖ Analisar a epidemiologia molecular de isolados resistentes à PMB provenientes de hemocultura.

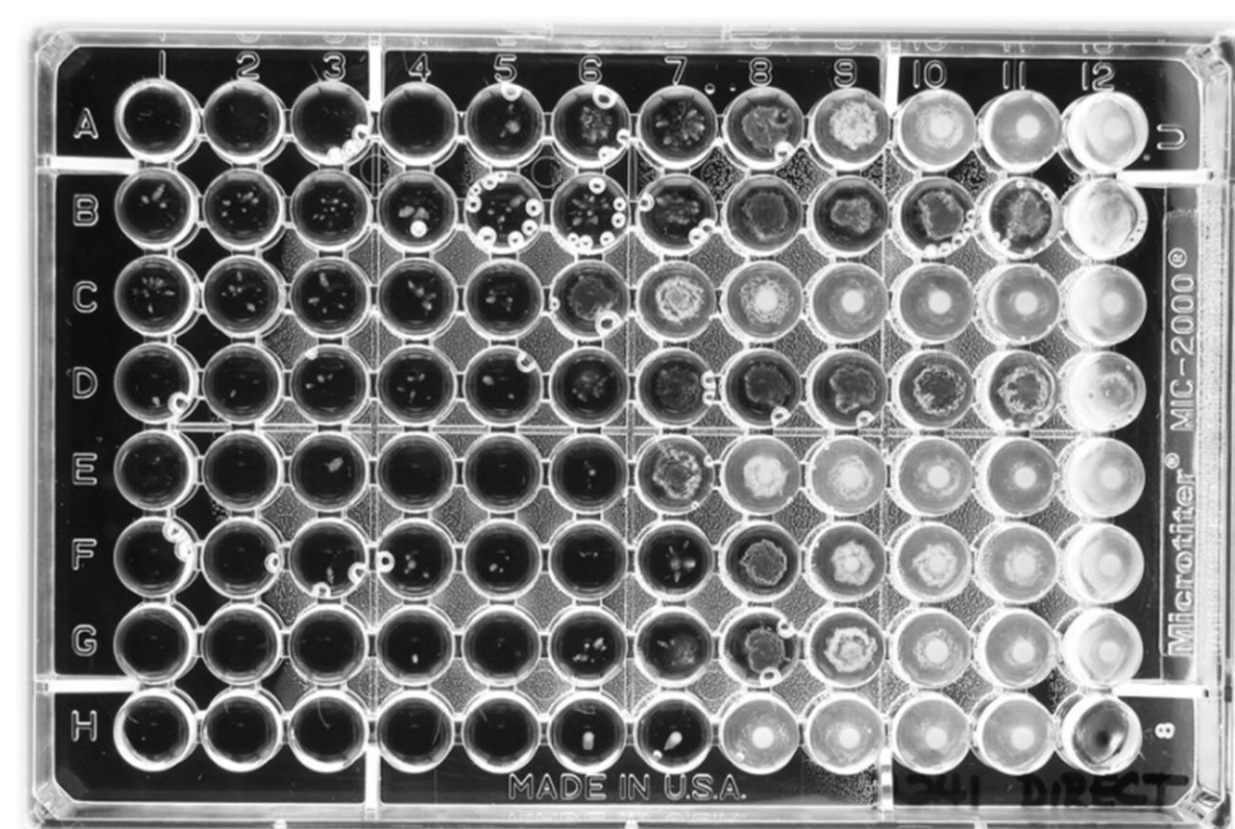
## MATERIAL E MÉTODOS

Isolados de KP-KPC provenientes de hemocultura de 4 hospitais (julho/2013 ~ fevereiro/2015)

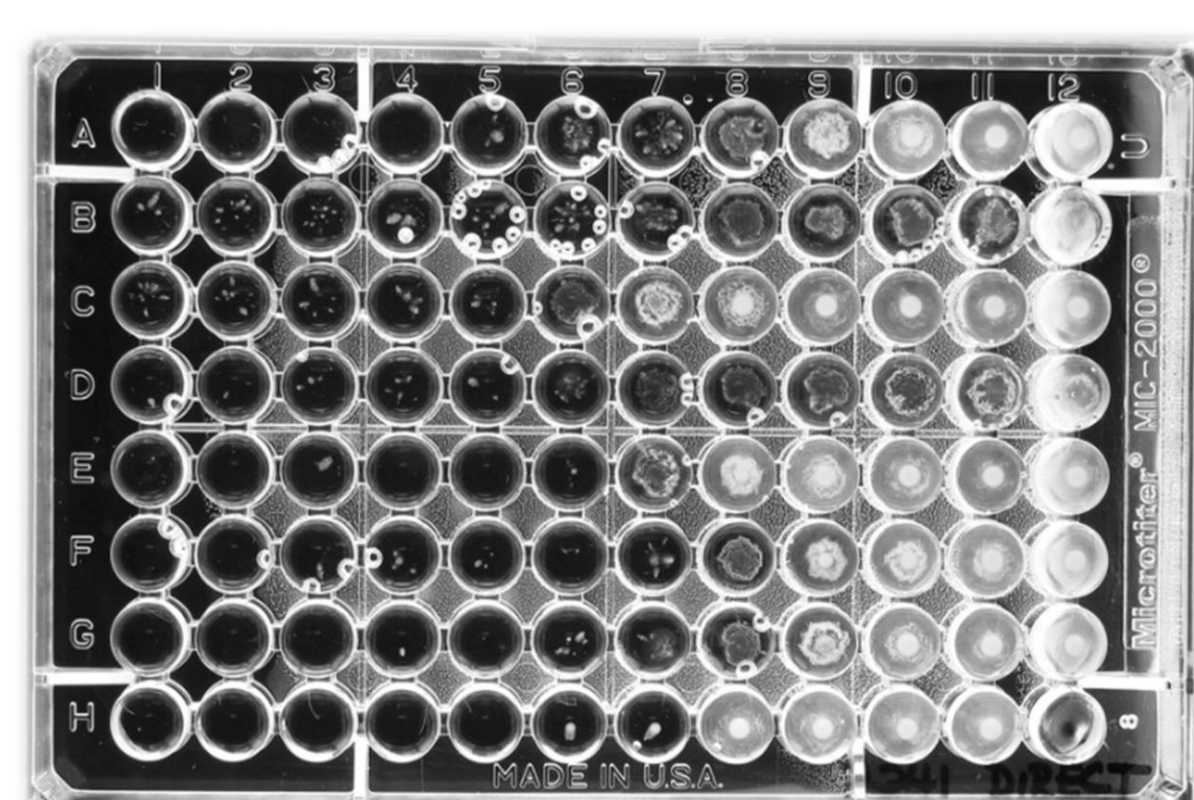


Determinação da CIM de PMB, MEM e TGC por microdiluição em caldo

Determinação do perfil de sensibilidade a AMC por Disco-difusão



Amostras com CIM > 2mg/L para PMB foram submetidas a macrorestrição de DNA + PFGE



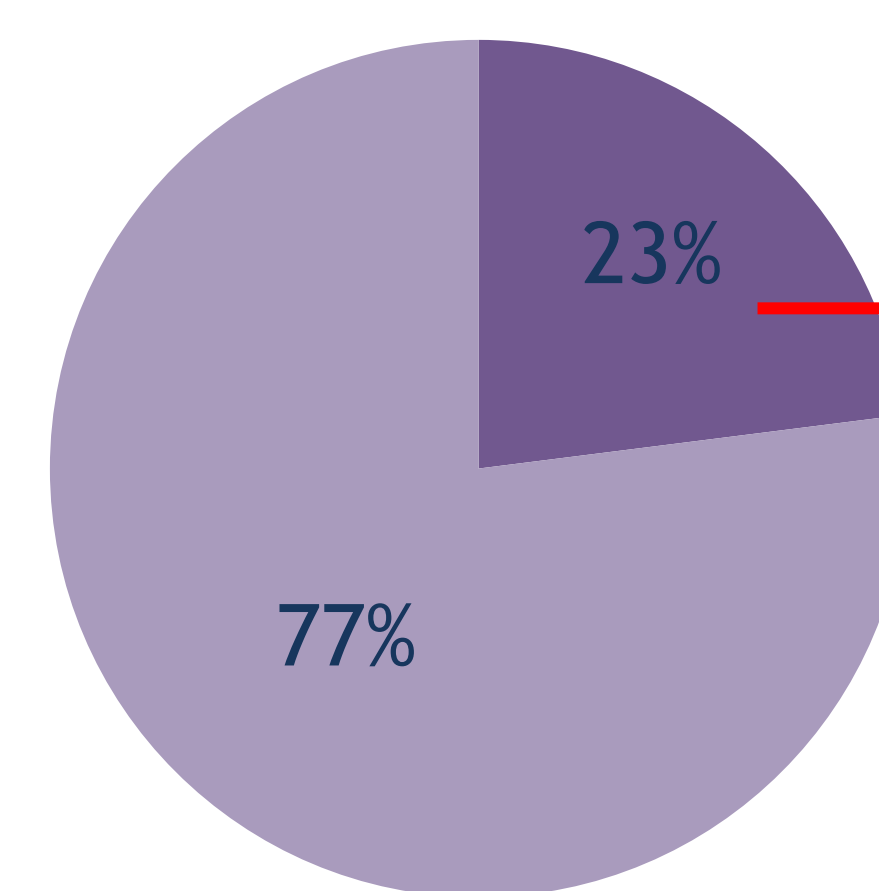
Determinação da CIM para as cepas sensíveis à AMC

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Valores de MIC50 e MIC90 obtidos para cada antibiótico, juntamente com a variação de MIC e a classificação dos isolados em sensíveis (S), intermediários (I) e resistentes (R).

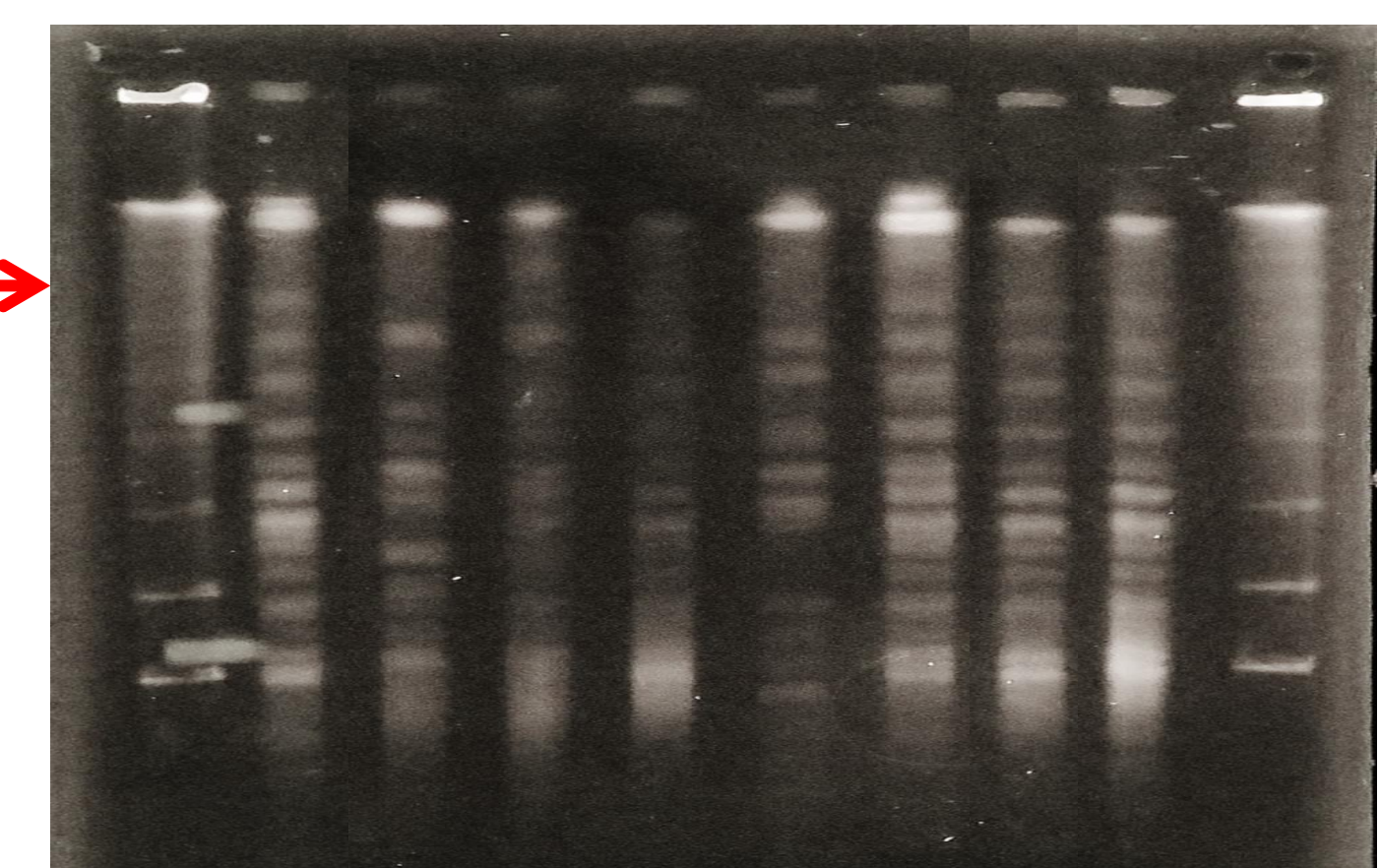
ATB	MIC50 (mg/L)	MIC90 (mg/L)	Variação (mg/L)		Categorização (%)		
			Menor MIC	Maior MIC	S	I	R
MEM	32,0	256,0	8,0	≥256,0	0	0	100
PMB	0,25	16,0	≤0,125	≥64,0	77	-	23
TGC	2,0	8,0	0,25	16,0	40	17	43
AMK	-	-	-	-	38,3	20,2	41,4

### Perfil de sensibilidade à Polimixina B (n=100)



■ Resistentes  
■ Sensíveis

8 amostras resistentes a PMB



Todas clonalmente relacionados CIMs para PMB entre 4-64mg/L

## CONCLUSÕES

- ❖ Foi encontrada uma alta e preocupante prevalência de resistência à PMB em isolados de KP-KPC de hemoculturas.
- ❖ A maioria dos isolados apresenta CIM ≥2mg/L para TGC, tornando esse antimicrobiano uma alternativa pouco atrativa.
- ❖ Embora a suscetibilidade à amicacina pelo método de disco difusão seja quase 40%, as CIMs para este antibiótico desses isolados "sensíveis" precisam ser avaliadas para prever se esse antibiótico poderia ser uma alternativa minimamente eficaz clinicamente.
- ❖ Predominou a disseminação clonal entre os isolados testados, evidenciando que a disseminação horizontal permanece como o principal responsável pelo aumento na prevalência de isolados multirresistentes.

## REFERÊNCIAS

1. Bartolleti F, Seco BM, Capuzzo Dos Santos C, Felipe CB, Lemo ME, Alves Tda S, Passadore LF, Mimica MJ, Sampaio SC, Zavascki AP, Sampaio JL. Polymyxin B Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2016 Oct;22(10):1849-51. doi: 10.3201/eid2210.160695.
2. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, Cornaglia G, Garau J, Gniadkowski M, Hayden MK, Kumarasamy K, Livermore DM, Maya JJ, Nordmann P, Patel JB, Paterson DL, Pitout J, Villegas MV, Wang H, Woodford N, Quinn JP. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep;13(9):785-96. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
3. Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Dec;11(12):1333-53. doi: 10.1586/14787210.2013.845523.
4. Zavascki AP, Klee BO, Bulitta JB. Aminoglycosides against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the critically ill: the pitfalls of aminoglycoside susceptibility. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017 Jun;15(6):519-526. doi: 10.1080/14787210.2017.1316193