

INFECTOLOGIA

INFECÇÕES BACTERIANAS

**BACTÉRIAS PRODUTORAS DE
CARBAPENEMASES**



JALEKO

o melhor amigo do estudante de medicina

www.jaleko.com.br

As carbapenemases são β -lactamases produzidas por algumas bactérias capazes de hidrolisar os carbapenêmicos e outros β -lactâmicos, conferindo assim resistência a um amplo espectro de antibióticos. Clinicamente, esse mecanismo de resistência se traduz num desafio médico, devido ao restrito arsenal terapêutico com sensibilidade para o tratamento dessas bactérias.

A enzima KPC foi originalmente descrita em 2001, num isolado de *Klebsiella pneumoniae*, por isso recebeu esse nome: ‘*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases’. Hoje já foram identificados diversos tipos de carbapenemases além da KPC, como a NDM, identificada na Índia e por isso recebe este nome: ‘New Delhi Metallo- β -lactamase’. Essas β -lactamases são isoladas majoritariamente em *Klebsiella pneumoniae*, mas também podem ser encontradas outras enterobactérias como na *Escherichia coli*, *E. cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, entre outras.

As carbapenemases são classificadas de acordo com sua estrutura molecular dentro das classes de Ambler: A, B e D. As classes A e D contém as serino β -lactamases, sendo a KPC uma serino que pertence à classe A. A classe B contém as metalo β -lactamase, enzima que contém o zinco como cofator, NDM é um tipo de β -lactamase dessa classe. As bactérias produtoras de carbapenemases estão mundialmente distribuídas e tem importante associação com infecções hospitalares.

Tanto a KPC quanto a NDM são carbapenemases codificadas por plasmídeos, elementos genéticos móveis que podem ser transferidos entre bactérias. Genes que uma vez presentes nas bactérias, levam a produção enzimática, sem necessidade de indução pela presença de um antibiótico, como ocorre com o gene *ampC*. É bastante comum encontrar outros genes de resistência associados a essas bactérias, como resistência para fluorquinolonas e aminoglicosídeo.

Essas bactérias não são mais virulentas que aquelas não resistentes. A mortalidade associada a essas infecções se dá devido à dificuldade terapêutica implicada pela resistência à droga. Esses agentes podem causar diversos tipos de

infecção diferentes, mas muito comumente estão associadas a pneumonia hospitalar associada a ventilação mecânica, infecção associada ao cateter, infecções de sistema nervoso central, peritonite e sepse. Devido a sua frequência como infecções hospitalar, é muito importante se conhecer o perfil de sensibilidade dos germes frequentemente isolados em unidades de terapia intensiva e outras unidades pelo centro de controle de infecções do hospital, para guiar o raciocínio diagnóstico e terapêutico da maneira mais rápida.

É de extrema importância que sejam colhidas as amostras dos espécimes clínicos, cuja coleta deve ser guiada de acordo com o sítio de infecção. A cultura, com identificação do agente etiológico, e o perfil de sensibilidade ao antimicrobiano são importantes para identificação presuntiva da forma de resistência. Um bom perfil de sensibilidade é aquele em que se testam os diferentes carbapenêmicos e também as drogas que são opções terapêuticas para o tratamento dessas bactérias, que serão discutidas em seguida. É importante frisar que o tipo específico de carbapenemase produzido por uma bactéria é identificado através da PCR, entretanto, o teste de susceptibilidade ao antimicrobiano (TSA) na maioria das vezes é suficiente para guiar a terapêutica.

No perfil de sensibilidade o agente produtor de KPC se apresenta com resistência a maioria dos β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos e monobactâmicos (aztreonam). A NDM difere da KPC por apresentar-se como sensível ao aztreonam no perfil de sensibilidade. São resistentes também a ação dos inibidores de beta-lactamase. É comum encontrarmos genes de resistência a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos nos mesmos plasmídeos que apresentam o gene para KPC, entretanto essa resistência se dá por genes diferentes e nem todas as bactérias produtoras de carbapenemases os apresentarão. Não necessariamente todos os carbapenêmicos se apresentarão resistentes ao perfil de sensibilidade, entretanto, isso não significa susceptibilidade a droga dita sensível. Quando comparados imipeném, meropeném e ertapeném, observa-se que o ertapeném é o melhor substrato para esta carbapenemase, sendo clivado facilmente, devido à alta afinidade.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

Os resultados apresentados nos estudos apontam para maiores taxas de sucesso terapêutico com a associação entre antimicrobianos quando comparado com a monoterapia, principalmente para aqueles com maior risco de mortalidade devido a gravidade da infecção. Associações podem ser feitas para o tratamento empírico desses pacientes, podendo ser realizado o descalonamento, ou seja, adequação antimicrobiana após resultado do teste de susceptibilidade ao antimicrobiano.

TIGECICLINA

É ativa contra bactérias produtoras de KPC com taxa de sucesso em monoterapia de aproximadamente 71%. É importante se atentar que esta é uma medicação que não tem boa concentração na corrente sanguínea, no sistema nervoso central (SNC), nos pulmões e na urina. Sua distribuição é maior para subcutâneo e cavidade abdominal (peritonite). O aumento da dose pode melhorar a penetração da droga, entretanto, efeitos colaterais como lesão pancreática e sobre o sistema de coagulação tornam-se mais frequentes.

- Tigeciclina: dose de ataque: 100-200mg; dose de manutenção: 50-100mg a cada 12/12h.

AMINOGLICOSÍDEOS

Seu uso deve se dar de acordo com o perfil de sensibilidade. Apresentam uma taxa de mortalidade quando em monoterapia de 25%, sendo recomendado seu uso em associação. Apesar de não penetrar tão bem em sítio pulmonar, sua penetração é melhor que a da tigeciclina. Seu uso se torna interessante devido a suas propriedades farmacocinéticas que garantem ação rápida. Sua capacidade de atuar sobre as bactérias é concentração dependente, ou seja, uma vez atingida a MIC, a droga

apresenta efeito terapêutico. Seu principal efeito colateral é a insuficiência renal. A amicacina é a principal droga de escolha no tratamento, gentamicina também pode ser usada.

- Amicacina: 15-30mg/kg em infusão de uma 1 hora

POLIMIXINAS

O principal efeito adverso desta classe de antibióticos é a nefrotoxicidade. Atualmente, somente as polimixinas B e E são utilizadas na prática clínica. A polimixina E é um pro-fármaco conhecido como colistina e utilizada na forma de colestimetato de sódio com o intuito de reduzir sua nefrotoxicidade e aumenta sua concentração na urina. São drogas reservadas para o tratamento de bactérias resistentes e apresentam taxa de sucesso terapêutico em terapia combinada com outras classes de aproximadamente 73%. Outro efeito adverso importantes é o bloqueio neuromuscular que pode levar a insuficiência ventilatória e necessidade de suporte ventilatório.

- Polimixina B: não é necessária dose de ataque; manutenção: 7500-12500 UI/Kg de 12/12h

CARBAPENÊMICOS

Em monoterapia apresentaram mortalidade de aproximadamente 60%. Entretanto, no tratamento combinado o meropenem pode ainda ser considerado como uma opção, desde que a MIC para o meropenem seja ≤ 8 mg/L e que este seja administrado em uma taxa de infusão prolongada e em dose elevada. O uso desta droga é indicado, mesmo nos casos de resistência pois, quando comparado as demais opções terapêuticas tem melhor penetração em sítio pulmonar e SNC, bem como na corrente sanguínea.

- Meropenem: 2g infundidas em 3h a cada 8/8 horas.

CEFTAZIDIMA + AVIBACTAM

Combinação com inibidor de beta-lactamase com ação sobre as carbapenemases do tipo serina (KPC). Não tem ação sobre metalocarbapenemases (NDM).

- Ceftazidima + avibactam: 2,5g infundidas em 2 horas a cada 8/8 horas.

As principais associações que podem ser utilizadas para o tratamento dessas infecções são as associações entre meropenem e amicacina, tigeciclina ou polimixina, como também amicacina e polimixina. Pode-se realizar terapia tripla para aqueles pacientes mais graves. Estudo com a combinação de meropenem + tigeciclina + colistina mostraram taxa de mortalidade de 12,5% em 30 dias. É importante conhecer o perfil bacteriano da unidade em que se trabalha para que se estabeleça a melhor terapia empírica possível enquanto há perfil de sensibilidade ao antimicrobiano disponível.

Em casos de pan-resistência, a literatura traz em forma de serie de casos o uso combinado de dois carbapenêmicos. Em uma situação que não há susceptibilidade às opções terapêuticas para bactérias produtoras de carbapenemases, pode-se lançar mão desta estratégia. O tratamento é estabelecido com ertapenem e meropenem. O ertapenem é fornecido trinta minutos antes como substrato para a enzima KPC, devido a sua alta afinidade por esta. Assim, reduz-se os níveis de carbapenemase para a degradação deste antibiótico, permitindo assim maior ação do meropenem.

REFERÊNCIAS:

Elizabeth B. Hirsch, Vincent H. Tam^{1,2}; Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* doi:10.1093/jac/dkq108

Bassetti, M. et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 24 , Issue 2 , 133 - 144

Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaikos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2388-90.

Hanna Sidjabat, Graeme R. Nimmo, Timothy R. Walsh, Enzo Binotto, Anthony Htin, Yoshiro Hayashi, Jian Li, Roger L. Nation, Narelle George, and David L. Paterson; Carbapenem Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Due to the New Delhi Metallo- β -lactamase; Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. 1058-4838/2011/524-0001\$37.00 DOI: 10.1093/cid/ciq178