

Relato de caso: Isolamento de cepa de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente a carbapenêmicos e colistina (ColR-CRKP) gene *mcr1* negativo no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP)

Autores: Artur Paes Chagas (email:artur.chagas1@unioeste.br), Edcarlos Augusto Caloi, Lilian Baeza, Luzia Neri Cosmo Machado, Nereida Melo da Rosa e Suellem Bassan Brandt

- Introdução:** O surgimento de cepas de bactérias gram-negativas, em especial os representantes da família *Enterobacteriaceae*, multirresistentes (MDR) tem apresentado como um grande problema de saúde pública em escala global devido não só ao aumento da sua prevalência, mas também ao aumento na mortalidade, morbidade e custos associados. Carbapenêmicos são antibióticos, da classe dos β -lactâmicos, usados para o tratamento de infecções nosocomiais por bactérias MDR, principalmente por membros da família *Enterobacteriaceae*. No entanto, a resistência a carbapenêmicos tem sido reportada, podendo ser derivada tanto pela expressão de enzimas chamadas carbapenemases. Na última linha terapêutica para o tratamento de infecções por bactérias gram-negativas MDR também está a colistina, um antibiótico da classe das polimixinas cujo mecanismo de ação se baseia na desestabilização da membrana externa. O desenvolvimento de mecanismos de resistência a colistina também tem sido relatada, sendo associada a diminuição da afinidade entre o lipídio A da membrana de lipopolissarídeos (LPS) podendo ser mediada pela expressão do gene *mcr1*. Tendo em vista que tanto carbapenêmicos quanto a colistina se apresentam como uma última linha terapêutica para infecções bacterianas causadas por enterobactérias MDR, o descobrimento de um caso de infecção causada por cepa de *Klebsiella pneumoniae* MDR resistente a ambos os antibióticos se mostra particularmente alarmante.
- Objetivo:** Descrever a primeira notificação de *Klebsiella pneumoniae* MDR resistente tanto carbapenêmicos quanto a colistina no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) assim como as condutas empregadas.
- Metodologia:** A pesquisa de dados do paciente e dos resultados de exames laboratoriais foram obtidos por meio de busca ativa em Prontuário Eletrônico do Paciente (Tasy@), sendo as análises realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP). A detecção da espécie e testes de sensibilidade à antimicrobianos foram realizados no sistema VITEK II. Para a confirmação via análise genética do perfil de resistência, assim como na determinação do gene responsável pela mesma, a amostra foi então encaminhada para o Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR) cujos resultados foram obtidos a partir de laudos disponibilizados no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e então compilados.
- Resultados:** Paciente admitido encaminhado por pico febril com suspeita de sepse de foco cutâneo. Exames laboratoriais de admissão indicaram leucometria normal e processo inflamatório acentuado notado por exames bioquímicos. No 1º dia de internação hospitalar (DIH), antibioticoterapia foi iniciada, sendo composta por clindamicina e ciprofloxacino. Do 2º ao 5º DIH, os resultados dos hemogramas com desvio à esquerda, induziram mudanças na antibioticoterapia, suspensão da clindamicina e do ciprofloxacino e administração de tigeciclina. Após crises convulsivas, hemocultura e cultura de vigilância foram requeridas, sendo ambos com resultado positivo. A hemocultura apresentou resultado positivo para *Escherichia coli* e a cultura de vigilância acusou a presença de complexo *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, sendo o último com um perfil de multirresistência que engloba carbapenêmicos, colistina e monobactâmicos
- A fim de confirmar o perfil de resistência da amostra assim como buscar as origens das mesmas de *K. pneumoniae* e *A. baumannii* isolados do swab de cultura de vigilância, a amostra foi então encaminhada para o LACEN-PR que investigou a presença dos genes *blaKPC*, *blaNDM* e *mcr1*. Embora o LACEN-PR tenha confirmado o perfil de resistência e detectado a presença do gene *blaKPC* na amostra, não foi detectada a presença do gene *mcr1*. No 7º DIH, o paciente passa a apresentar um quadro de leucocitose com desvio à esquerda acentuado, sendo realizada dosagem de pró-calcitonina (que apresenta valor elevado) evidenciando o elevado risco de choque séptico. No mesmo dia, o paciente passa a apresentar novos episódios de crises convulsivas e bradicardia, evoluindo a óbito.
- Discussão:** No caso relatado de colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente tanto a carbapenêmicos quanto a colistina (ColR-CRKP), o desconhecimento a respeito do gene responsável por conferir tal característica evidencia um motivo de preocupação, uma vez que impossibilita identificar o mecanismo em que tal resistência se deriva, assim como impossibilita antever a possibilidade de disseminação para outras bactérias gram-negativas de interesse. Além disso, como foi encontrada em um swab de vigilância, é possível sua disseminação para outros pacientes. **Conclusão:** O aparecimento de um caso de colonização por *Klebsiella pneumoniae* MDR chama atenção do corpo clínico da instituição por ser o primeiro caso de MDR resistente também a carbapenêmicos e a colistina. Além disso, tendo em vista que a cepa em questão adquiriu tal característica que não seja através da expressão do gene *mcr1* aumenta ainda mais a necessidade de atenção tendo em vista a sua possível disseminação de tal característica em outras bactérias MDR reportadas na instituição.
- Referências Bibliográficas:** DING, Y.; WANG, Y.; HSIA, Y.; SHARLAND, M.; HEATH, P.T. Systematic review of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae causing neonatal sepsis in China. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2019.
- FORDHAM, Stephen Mark Edward; MANTZOURATOU, Anna; SHERIDAN, Elizabeth. Prevalence of insertion sequence elements in plasmids relating to mgrB gene disruption causing colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *MicrobiologyOpen*, v. 11, n. 1, p.1-15, 2022.
- JAIDANE, N.; BONNIN, R.A.; MANSOUR, W.; GIRLICH, D.; CRETON, E.; COTELLON, G.; CHAOUCH, C.; BOUJAAFAR, N.; BOUALLEGUE, O.; NAAS, T. Genomic insights into colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* from a Tunisian teaching hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 62, n. 2, p. e01601-17, 2018.
- RICHTER, S. E.; MILLER, L.; NEEDLEMAN, J.; USLAN, D.Z.; BELL, D.; WATSON, K.; HUMPHRIES, R.; MCKINNELL, J.A. Risk factors for development of carbapenem resistance among gram-negative rods. *Open forum infectious diseases*, v.6, n.3, p.1-8, 2019.