



ARTIGO ORIGINAL

Sepse por *Klebsiella pneumoniae* - Revisão de 28 casos*Septicaemia caused by Klebsiella pneumoniae - A review of 28 cases*Ana M. U. Escobar¹, Solange S. Rocha², Sérgio Sztajnbok²,
Adriana P. Eisencraft², Sandra J.F. E. Grisi³**Resumo**

Foram estudadas 28 crianças de 1 mês a 12 anos de idade com quadro séptico e hemocultura positiva para *Klebsiella pneumoniae* e comparadas com um grupo de crianças com sepsis por outros patógenos ou sem etiologia definida. Constatou-se que a sepsis por *Klebsiella pneumoniae* ocorreu mais frequentemente em crianças maiores de 2 anos, não havendo diferença em relação ao sexo acometido. A maioria das crianças estudadas havia sido internada em hospital nos últimos 30 dias, era portadora de cateter central, 64,3% dos casos com patologia de base, salientando-se as hepatopatias e doenças oncológicas. O quadro clínico inicial caracterizou-se principalmente por acometimento do trato respiratório (35,7%) e por doença diarreica aguda (28,6%). A letalidade foi alta nos dois grupos e o agente infeccioso não aumentou o risco relativo de óbito. Verificou-se que as cepas isoladas de *Klebsiella pneumoniae* apresentaram bons índices de sensibilidade à colistina (92,9%) e à cefoxitina (82,1%) e baixos índices às cefalosporinas de 3 geração e ao imipenem.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(4):230-234: sepsis; Klebsiella sp.

Introdução

A importância de agentes Gram-negativos na etiologia de quadros sépticos e, em particular, de quadros pulmonares tem crescido nas últimas décadas, devido principalmente às infecções de origem hospitalar e ao crescente número de crianças imunodeprimidas, em consequência da maior sobrevivência de pacientes com doenças crônicas que

Abstract

Twenty-eight children with septicaemia and positive blood cultures for *Klebsiella pneumoniae* were retrospectively studied and compared with 190 children with sepsis caused by other organisms, identified or not in blood cultures.

Septicaemia due to *Klebsiella pneumoniae* occurred more frequently in children older than 2 years of age, especially those who had an underlying disease and, therefore, were malnourished or had an impaired immune defense system that had required invasive procedures and previous hospitalization.

Although the case fatality rate was high in both groups, *Klebsiella pneumoniae* did not contribute to elevate the relative risk of death.

In this study, *Klebsiella pneumoniae* isolates were highly sensitive to colistin (92.9%) and cefoxitin (82.1%), but poorly sensitive to third generation cephalosporin and imipenem.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(4):230-234: sepsis; Klebsiella sp.

frequentemente cursam com imunodepressão.

A *Klebsiella pneumoniae*, também conhecida como bacilo de Friedländer, é uma das principais representantes deste grupo de agentes. Pertence à família *Enterobacteriaceae*. Dentre as espécies de *Klebsiella* conhecidas, além da *Klebsiella pneumoniae*, pode-se citar as seguintes: *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella ozaenae*; *Klebsiella rhinoscleromatis*; *Klebsiella ornithinolytica*; *Klebsiella planticola* e *Klebsiella terrigena*. São anaeróbios facultativos ou aeróbios, fermentam um grande número de carboidratos, possuem estrutura antigênica complexa e produzem uma variedade de toxinas e de outros fatores de virulência¹.

Sendo bactérias entéricas, estabelecem-se no trato intestinal normal alguns dias após o nascimento e, a partir daí, constituem uma parte importante da flora microbiana

1. Chefe da Enfermaria de Cuidados Semi-Intensivos do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. Médico Assistente da Enfermaria de Cuidados Semi-Intensivos do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
3. Diretora da Área de Emergência do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Enfermaria de Cuidados Semi-Intensivos do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

aeróbia (anaeróbia facultativa normal). A *Klebsiella pneumoniae* também é encontrada no trato respiratório, em aproximadamente 5% dos indivíduos normais.

A *Klebsiella pneumoniae* representa importante problema na infecção hospitalar. Deve-se reconhecer o seu caráter oportunista, causando doenças em pacientes debilitados. É comumente transmitida pela equipe de saúde, pelos instrumentos ou pela medicação parenteral. Seu controle depende da lavagem de mãos, de rigorosa assepsia, de esterilização do equipamento, de desinfecção, de restrição do tratamento endovenoso e de precauções para se manter o trato urinário estéril. No entanto, as medidas de controle não são possíveis no tocante à flora endógena normal, podendo a partir daí ocorrer a infecção sistêmica.

É responsável por uma pequena fração (cerca de 3%) das pneumonias bacterianas, sendo um dos poucos bacilos Gram-negativos que causa pneumonia lobar². Pode provocar extensa consolidação necrotizante hemorrágica dos pulmões e formação de cavidades. Causa pneumonia em pacientes debilitados ou imunossuprimidos, sendo os alcoólatras particularmente suscetíveis à infecção. Frequentemente ocorre como invasor secundário em pulmões de pacientes com bronquiectasia crônica, infectados por vírus *influenzae* ou pelo bacilo da tuberculose. Pode ser o microorganismo dominante em fibrose cística, particularmente em lactentes. É causa comum de pneumonia após lesão térmica do trato respiratório. É responsável por surtos epidêmicos em Berçários e em Unidades de Tratamento Intensivo^{4,6,9,12,13}. Algumas vezes, dá origem à infecção do trato urinário e bacteremia, com lesões focais em pacientes debilitados. Pode causar infecção das vias biliares, do ouvido médio, dos seios mastoideos e paranasais, peritonite, conjuntivite em lactentes jovens³, meningite e quadro séptico^{4, 6-11, 14,15}.

Quando as defesas normais do hospedeiro são inadequadas, sobretudo nos primeiros meses de vida e no paciente idoso, nos estágios terminais de outras doenças, após imunossupressão ou quando o paciente está com catéteres uretrais ou venosos de demora, as bactérias podem atingir a corrente sanguínea e provocar sepse.

Estudos demonstram como sendo o 4º agente responsável por quadros sépticos no período neonatal, tendo especial importância em meningite neonatal^{4,7}.

Como testes de diagnóstico laboratorial, a partir de espécimes obtidas de urina, sangue, pus, líquor, escarro e outros materiais, de acordo com a localização do processo patológico, pode-se realizar esfregaço e cultura. Morfológicamente, as *Enterobacteriaceae* assemelham-se umas às outras. São bastonetes Gram-negativos curtos, que podem formar cadeias.

A existência de grandes cápsulas sugere *Klebsiella sp*, e provas de tumefação capsular direta podem ser realizadas. Amostras são semeadas em ágar sangue e em meios de culturas diferenciais, sendo possível a rápida identificação de bactérias entéricas Gram-negativas. As colônias de

Klebsiella são grandes e muito mucóides e tendem a coalescer com a incubação prolongada⁵.

Os pacientes com infecções sistêmicas apresentam anticorpos específicos. Contudo, ainda não se sabe se ocorre imunidade significativa contra os microorganismos.

As enterobactérias do gênero *Klebsiella* são muito bem estudadas do ponto de vista microbiológico - estrutura antigênica, modos de transmissão, métodos diagnósticos - porém, poucos estudos procuram relacionar em quais condições uma criança desenvolve infecção por *Klebsiella pneumoniae*.

Este estudo objetivou delinear o quadro séptico em um grupo de crianças com recuperação de *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas em relação a faixa etária de maior acometimento, sexo, estado nutricional, presença ou não de patologia de base e letalidade. Procurou-se também traçar o perfil de resistência ou sensibilidade desse microorganismo aos antimicrobianos utilizados e discutir as condições da contaminação e da evolução.

Casuística e Metodologia

Foram estudadas retrospectivamente 28 crianças de 1 mês a 12 anos de idade internadas na Enfermaria de Cuidados Semi-Intensivos do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de agosto de 1989 a agosto de 1994. Todas essas crianças tinham hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* e quadro clínico e laboratorial compatível com quadro séptico.

Paralelamente, foram estudadas 190 crianças internadas no mesmo local e período com diagnóstico de quadro séptico, sem recuperação de *Klebsiella pneumoniae* em hemocultura.

Foram preenchidos questionários individuais, com as seguintes variáveis:

- idade da criança à internação;
- sexo;
- peso;
- ocorrência de internação hospitalar nos 30 dias anteriores à internação atual;
- presença de patologia de base;
- diagnósticos de internação;
- diagnósticos à alta hospitalar;
- duração da internação;
- presença ou não de cateteres centrais;
- culturas positivas: hemocultura, urocultura, coprocultura e cultura de líquor;
- padrão de sensibilidade e resistência dos microorganismos isolados, pelo método da difusão de discos Bauer-Kirby;
- evolução;
- letalidade.

Os dados foram resumidos em tabelas de freqüências absolutas e relativas. Para avaliação de hipótese de igualdade de proporções entre os dois grupos, utilizou-se o teste do qui-quadrado. O nível de significância utilizado no experimento foi de 95%.

Resultados

A tabela 1 mostra os resultados obtidos em relação à faixa etária. Observou-se que o quadro séptico com recuperação de *Klebsiella pneumoniae* em hemocultura incidiu mais freqüentemente em crianças maiores que 2 anos de idade ($p = 0,0005$).

Não houve diferença em relação ao sexo acometido ($p = 0,65106$; tabela 2).

Os dois grupos estudados apresentaram resultados semelhantes em relação à análise do estado nutricional, isto é, a maioria das crianças estudadas com quadro séptico de qualquer etiologia, encontravam-se abaixo do percentil 10 para peso e altura, segundo a curva de Marcondes (tabela 3).

Tabela 1 - Faixa etária e quadro séptico com e sem *K. pneumoniae*

Idade	Com <i>K.pneumoniae</i>	Sem <i>K. pneumoniae</i>
0-12 meses	10 (35,7%)	132 (69,5%)
12-24 meses	01 (3,6%)	15 (7,9%)
>24 meses	17 (60,7%)	43 (22,6%)

($p=0,0005$)

Tabela 2 - Sexo e quadro séptico com e sem *K. pneumoniae*

Sexo	Com <i>K.pneumoniae</i>	Sem <i>K. pneumoniae</i>
masculino	14 (50%)	71 (37,4%)
feminino	14 (50%)	119 (62,6%)

($p=0,65106$)

Tabela 3 - Estado nutricional e quadro séptico com e sem *K. pneumoniae*

Percentil	Com <i>K.pneumoniae</i>	Sem <i>K. pneumoniae</i>
< 10	19 (67,9%)	134 (70,5%)
10 - 90	9 (32,1%)	48 (25,3%)
> 90	0	8 (4,2%)

($p=0,993787$)

A maioria das crianças com *Klebsiella pneumoniae* (57%) havia sido internada em hospital nos últimos 30 dias e era portadora de patologia de base (64,3%), salientando-se as hepatopatias (63,2%) e as patologias oncológicas (26,8%). (Tabelas 4 e 5). Dentre as hepatopatias podem-se destacar as seguintes: atresia de vias biliares extra-hepáticas (41%), síndrome de Budd-Chiari (13%), cirrose hepática criptogênica (10%) ;e; dentre as doenças oncológicas, as leucemias foram as mais observadas (65%).

Tabela 4 - Internação anterior e quadro séptico por *K. pneumoniae*

Internação (últimos 30 dias)	Com <i>K.pneumoniae</i>	Sem <i>K.pneumoniae</i>
sim	16 (57 %)	66 (34,7 %)
não	12 (43 %)	124 (65,3 %)

($p=0,993787$)

Tabela 5 - Correlação de doença de base e sepse por *K. pneumoniae*

Doença de Base	Com <i>K.pneumoniae</i>	Sem <i>K. pneumoniae</i>
sim	21 (75 %)	57 (30 %)
não	7 (25 %)	133 (70 %)

($p=0,993787$)

Nos casos em que houve recuperação de *Klebsiella pneumoniae*, o quadro clínico inicial caracterizou-se por acometimento do trato respiratório em 35,7% das crianças estudadas, e, em 28,6%, o diagnóstico inicial foi de doença diarreica aguda. Nas crianças sem *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas, o diagnóstico inicial foi de doença diarreica aguda em 52% dos casos e de broncopneumonia em 42% (tabela 6).

A grande maioria das crianças com *Klebsiella pneumoniae* (85,7%) ou sem *Klebsiella pneumoniae* (79,9%) possuía um cateter central para infusão de medicamentos ou para nutrição parenteral.

No grupo de crianças com quadro séptico e sem *Klebsiella pneumoniae*, os agentes mais comumente recuperados foram os Gram-negativos, em 30% dos casos. (Tabela 7).

A tabela 8 mostra a letalidade nos dois grupos. Houve 18 óbitos dentre as 28 crianças com *Klebsiella pneumoniae* (64,3%), sendo que destes, 14 crianças (77,8%) eram portadoras de patologias de base (tabela 9). No outro grupo, dentre as 190 crianças sem *Klebsiella pneumoniae*, houve 76 óbitos (40%) e destes, 37 crianças (48,7%) eram também portadoras de patologia de base.

O tempo de internação das crianças que receberam alta foi em média 24 dias.

Tabela 6 - Quadro clínico inicial e sepse por *K. pneumoniae*

Doença Respirat. e/ou Digestiva	Com <i>K.pneumoniae</i>	Sem <i>K.pneumoniae</i>
sim	18 (64,3 %)	178 (94 %)
não	10 (35,7 %)	12 (6 %)

(p=0,993787)

Tabela 7 - Agentes Gram negativos causadores de sepse

<i>Pseudomonas sp</i>	19 (13,7%)
<i>Enterobacter sp</i>	8 (4,2%)
<i>Escherichia coli</i>	8 (4,2%)
<i>Serratia sp</i>	5 (2,6%)
<i>Haemophilus influenza</i>	4 (2,1%)
<i>Proteus sp</i>	4 (2,1%)

Tabela 8 - Mortalidade e quadro séptico com e sem *K. pneumoniae*

Óbito	Com <i>K.pneumoniae</i>	Sem <i>K. pneumoniae</i>
sim	18 (64,3%)	76 (40%)
não	10 (35,7%)	114 (60%)

(p=0,118191)

Os padrões de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos estão listados na tabela 10. A colistina foi o antimicrobiano a quem a *Klebsiella pneumoniae* apresentou maior índice de sensibilidade (92,9%), seguido da cefoxitina (82,1%), do ceftriaxona (67,9%), do ceftaxima (64,3%) e do imipenen (60,7%). Os aminoglicosídeos, de modo geral, apresentaram baixa sensibilidade: amicacina 46,4%, netilmicina 35,7% e gentamicina 32,1%.

Discussão

A sepse por *Klebsiella pneumoniae* é geralmente descrita na literatura como agente no período neonatal^{4, 6, 7-11}, principalmente em crianças prematuras, com comprometimento do estado nutricional e imunológico, submetidas a cuidados intensivos e internação hospitalar prolongada, necessitando de procedimentos invasivos.

Na nossa casuística, a faixa etária mais acometida foi crianças maiores de 2 anos de idade, o que pode ser explicado pelo seu encontro freqüente em crianças portadoras de patologias de base com sepse (64,3%) e, portanto, geralmente de maior faixa etária.

Observamos que a maior parte das crianças com recuperação de *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas era

desnutrida (67,9%) e havia tido uma internação hospitalar (57%) nos últimos 30 dias. Esses dados vêm corroborar o fato de que este agente é um patógeno de contaminação intra-hospitalar¹²⁻¹⁵, comprometendo especialmente os pacientes debilitados e imunodeprimidos.

Dentre os agentes Gram-negativos, a *Klebsiella pneumoniae* tem um importante papel na etiologia de processos infecciosos pulmonares. Em nossa casuística, verificamos que a maior parte das crianças com recuperação de *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas apresentaram acometimento do trato respiratório como quadro clínico inicial. A doença diarreica aguda foi o diagnóstico de internação de 28,6% das crianças. No entanto, nos quadros sépticos por outras etiologias, a porta de entrada inicial foi a diarreia aguda e/ou a infecção respiratória em 94% dos casos, como ocorre na população infantil em geral, que tem o trato respiratório e o intestinal como principais portas de entrada de infecção. Na infecção por *Klebsiella pneumoniae* esses órgãos são também importantes fontes de infecção, mas outras condições como procedimentos invasivos, presença de cateteres, período de internação prolongado assumem parcela de responsabilidade no processo.

Tabela 9 - Correlação entre sepse e letalidade nas crianças com doença de base

Letalidade	Com <i>K.pneumoniae</i>	Sem <i>K. pneumoniae</i>
sim	14 (66,7%)	37 (65%)
não	7 (33,3%)	20 (35%)

(p=0,901)

Tabela 10 - Padrão de sensibilidade das 28 cepas de *K. pneumoniae* isoladas

	Nº Cepas Sensíveis	%
Colistina	26	92,9
Cefoxitina	23	82,1
Ceftriaxona	19	67,8
Cefotaxima	18	64,3
Imipenen	17	60,7
Amicacina	13	46,4
Netilmicina	10	35,7
Cefalotina	10	35,7
Gentamicina	9	32,1
Cloranfenicol	8	28,5
Ceftazidima	6	21,4
Ciprofloxacina	5	17,8
Cotrimoxazol	5	17,8
Tetraciclina	4	14,3
Ác. Nalidíxico	1	3,6
Carbencilina	1	3,6

Verificamos que a *Klebsiella pneumoniae* apresentou bons índices de sensibilidade à colistina (92,9%) e à cefoxitina (82,1%) e baixos às cefalosporinas de terceira geração (70%) e ao imipenem (60,7%). Esses dados demonstram que esse agente apresenta taxa de resistência maior aos antimicrobianos mais utilizados em nosso ambiente hospitalar. A colistina e a cefoxitina são muito pouco prescritas em nossas enfermarias, e daí, a maior taxa de sensibilidade a essas drogas, demonstrando mais uma vez a importância do ambiente hospitalar no comportamento desse microorganismo.

Na amostra estudada, houve 18 óbitos dentre as crianças com *Klebsiella pneumoniae* (64,3%), sendo, em sua maioria (77,8%), portadoras de patologia de base-hepatopatias ou doenças oncológicas. No outro grupo, houve 40% de óbitos e destes, 48,7% com patologias de base. No entanto, não obstante os altos índices de letalidade, o agente etiológico da sepse (*Klebsiella pneumoniae*) não aumentou o risco relativo de óbito. Nesses casos, o fator mais relacionado ao risco relativo de óbito (3,27 vezes maior). Esse dado foi calculado a partir do teste qui-quadrado aplicado na tabela 9 de contingência.

Portanto, analisando os resultados obtidos em nossa amostra, podemos observar que a *Klebsiella pneumoniae* deve ser sempre valorizada como agente etiológico nos quadros sépticos, principalmente em crianças com mais de 2 anos de idade, portadoras de patologia de base, debilitadas nutricionalmente e com internações hospitalares frequentes. A alta prevalência desse microorganismo neste grupo de crianças pode inclusive sugerir a terapêutica antimicrobiana a ser instituída, levando-se em conta as taxas importantes de resistência que estes agentes têm apresentado às drogas de uso rotineiro em infecções graves.

Referências bibliográficas

- Farmer III JJ, Kelly MT. Enterobacteriaceae. In: Balows A, Hausler WJJ, Hermann KL, et al, ed. Manual of Clinical Microbiology. 5ª ed. Washington: ASM, 1991: 360-66. 377-79.
- Johnson AWBR, Osinusi K, Aderole WI, et al. Bacterial aetiology of acute lower respiratory infections in pre-school nigerian children and comparative predictive features of bacteraemic and non-bacteraemic illnesses. *J Trop Pediatr* 1993; 39: 97-106.
- Krohn MA, Hillier SL, Bell TA, et al. The eye prophylaxis study group. The bacterial etiology of conjunctivitis in early infancy. *Am J Epidemiology* 1993; 138: 326-32.
- Hervas JA, Alomar A, Salva F, et al. Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca, Spain, 1977-1991. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 719-24.
- Jawetz E, Melnick J, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. Bastonetes Gram-negativos entéricos (Enterobacteriaceae). In: Jawetz E, ed. Microbiologia Médica. 18 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991: 175-184.
- Koutouby A, Habibulla HJ. Neonatal sepsis in Dubai, United Arab Emirates. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 177-80.
- Moreno MT, Vargas S, Poveda R, et al. Neonatal sepsis and meningitis in a developing latin american country. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 516-20.
- Nathoo KJ, Mason PR, Gwanzura L, et al. Severe *Klebsiella* infection as a cause of mortality in neonates in Harare, Zimbabwe: evidence from postmortem blood cultures. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 840-4.
- Arredondo GJL, Diaz RR, Solorzano SF, et al. Neonatal septicaemia due to *Klebsiella pneumoniae*. Septicaemia due to *Klebsiella pneumoniae* in newborn infants. Nosocomial outbreak in an intensive care unit. *Rev Latinoam Micr* 1992; 34: 11-6.
- Ghiorgis B. Neonatal sepsis. *Ethiop Med J* 1991; 29: 167-73.
- Bhutta ZA, Naquish, Muzaffar, et al. Neonatal sepsis in Pakistan, Presentation and pathogens. *Acta Paed Scand* 1991; 80: 596-601.
- Llop JM, Lorentel L, Averany C, et al. The bacteriological control of TPN mixtures at the Hospital de Bellvitge. *Nutr Hosp* 1989; 4: 267-71.
- Rushforth JA, Hoy CM, Kite P, et al. Rapid diagnosis of control venous catheter sepsis. *Lancet* 1993; 342: 402-3.
- Gomez GJ, Aleman LA, Hernandez CJL, et al. Sepsis at an Internal Medicine Department. *An Med Interna* 1990; 7: 28-33.
- Duddley MN. Overview of Gram-negative sepsis. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 53-6.

Endereço para correspondência:

Dra. Ana M. U. Escobar

Rua Antônio Borba, 192 - apto 72

CEP: 05451-070 - São Paulo - SP

Tel: (011) 628636 - Fax: (011) 628636