Klebsiella Pneumoniae em *Rattus Norvegicus*: relato de caso

Klebsiella Pneumoniae in *Rattus Norvegicus:* case report

Gustavo Euclides de Oliveira Nascimento[1]
Jéssica Siqueira Sandrini[1]*
Renato Augusto de Goes Pereira[1]
Bianca Gianola Belline Silva[2]
https://orcid.org/0009-0002-8335-4957
*jessicasisa@hotmail.com

Resumo

Na rotina clínica de pets não convencionais, as afecções respiratórias em roedores apresentam uma elevada casuística e representam um grande desafio para o adequado diagnóstico e tratamento, sendo frequentemente abordadas de forma empírica, sem a adequada identificação do agente causador, o que favorece o desenvolvimento de mecanismos de resistência. O objetivo deste trabalho é relatar um caso *pós-mortem* de pneumonia em um *Rattus norvegicus*, causada por uma cepa multirresistente de *Klebsiella pneumoniae*. Este relato é importante devido ao aumento global de infecção por *K. pneumoniae* multirresistente, infectando humanos, animais de produção e animais de estimação, e para enfatizar a importância da utilização racional da antibioticoterapia.

Palavras-chave: antimicrobianos, enterobactéria, resistência, roedores.

Abstract

In the clinical routine of unconventional pets, respiratory diseases in rodents present a high incidence and pose a significant challenge for accurate diagnosis and treatment. These conditions are often addressed empirically without proper identification of the causative agent, which promotes the development of resistance mechanisms. The objective of this work is to report a post-mortem case of pneumonia in a Rattus norvegicus caused by a multidrug-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. This report is important due to the global increase in infections by multidrug-resistant K. pneumoniae affecting humans, production animals, and pets, and to emphasize the importance of rational use of antibiotic therapy.

Keywords: antimicrobials, enterobacteria, resistance, rodents.

[1] Discente, Universidade de Sorocaba, curso de medicina veterinária, Sorocaba, SP, Brasil.

[2] Docente, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, Brasil.

Introdução

Nos últimos anos, o segmento pet tem evidenciado crescimento expressivo, impulsionado pela notória importância dos animais de estimação para as famílias. Segundo dados da Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET), o Brasil se destaca como o terceiro maior país em população total de animais de estimação, abrangendo uma variedade que vai além de cães e gatos. Aproximadamente 40% desse total corresponde aos pets não convencionais, que inclui aves, peixes ornamentais, répteis e pequenos mamíferos (ABINPET, 2023). Esse movimento reflete uma mudança nas preferências dos proprietários, que vem buscando companheiros de estimação menos tradicionais (Metz, 2020; Palladino, Biegelmeyer, 2021).

No entanto, o crescimento da população de animais de estimação não convencionais também traz desafios para os profissionais da medicina veterinária (Metz, 2020; ABINPET, 2023). Dentre esses desafios, o manejo e assistência adequada aos pets não convencionais e enfrentamento de questões também comuns à outras espécies, como o preocupante aumento das infecções multirresistentes, principalmente relacionadas ao uso indiscriminado de antibióticos (Marques, Santos, Costa, 2023). Estudos recentes apontam a resistência bacteriana como impactante ameaça em nível mundial à Saúde Única, afetando humanos, animais e meio ambiente (Marques, Santos, Costa, 2023).

As doenças do trato respiratório estão entre as afecções mais comuns em pequenos mamíferos como camundongos, ratos e hamsters; com ampla variedade de patógenos envolvidos, comumente diagnosticadas e tratadas empiricamente (Andrade, Pinto, Oliveira, 2002). O diagnóstico e tratamento adequado de infecções respiratórias em ratos mostram-se desafiadores para os médicos veterinários, visto que, muitas vezes o diagnóstico é apenas *post mortem,* impossibilitando tratamento adequado. A complexidade desses casos é agravada pela falta de testes diagnósticos específicos para infecções bacterianas em animais de estimação não convencionais (Andrade, Pinto, Oliveira, 2002; Nagarajan, Gudde, Srinivasan, 2021).

Embora *Klebsiella Pneumoniae* seja uma bactéria frequentemente associada a infecções em humanos, evidências científicas destacam aumento da incidência destas cepas em infecções bacterianas nos animais domésticos (Sousa *et al.*, 2019; Mencarelli *et al.*, 2021, Makino, 2022; Ribeiro *et al*., 2022). Essas bactérias infectam principalmente o trato respiratório, urinário e aparelho cardiovascular; sendo uma bactéria oportunista conhecida por sua capacidade de desenvolver resistência a múltiplos antimicrobianos (Sousa *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2020).

Neste cenário, torna-se indispensável a pesquisa contínua sobre infecções multirresistentes inclusive em animais de estimação não convencionais, como os ratos, para evitar sub-diagnósticos e garantir o manejo adequado dessas condições clínicas. Adicionalmente, existe a possibilidade de transmissão, devido ao contato cada vez mais próximo entre humanos e animais, tornando este tema relevante preocupação para a saúde pública (Makino, 2022).

Este relato de caso objetivou contribuir na abordagem desta área de estudo, oferecendo informações sobre o diagnóstico e tratamentos utilizados em infecções multirresistentes em ratos domésticos, além de alertar sobre os riscos de transmissão e prognósticos.

Relato de caso

Em outubro de 2022, um *Rattus norvegicus* albino, fêmea, com aproximadamente 2 anos de idade e pesando 258 gramas, foi submetido a atendimento clínico em uma instituição localizada na cidade de Sorocaba. O animal apresentava sinais de dispneia, crepitação respiratória, apatia e perda de peso. Os responsáveis relataram ser um animal dócil, mantido em alojamento adequado, consistindo de uma gaiola espaçosa em um ambiente devidamente ventilado. Além disso, convivia com outros dois indivíduos da mesma espécie, os quais não manifestavam quaisquer sinais clínicos aparentes.

Durante o exame físico em D0, a paciente apresentou quadro febril com 40°C, posição ortopneica, grande quantidade de secreção ocular e descargas nasais de porfirina, devido ao quadro de angústia respiratória, a paciente foi colocada em uma câmara de oxigênio para estabilização. Na sequência fora encaminhada para exame radiográfico de tórax em duas projeções. De acordo com os achados radiográficos e sinais clínicos, levantou-se a hipótese de pneumonia de origem bacteriana, sugerindo-se *Mycoplasma* spp. Também devido à elevada casuística na espécie. Foi então instituído o tratamento por via oral com doxiciclina 5 mg/kg, BID durante 21 dias consecutivos, prednisolona 1 mg/kg, BID durante 5 dias e reavaliação com retorno médico em 10 dias.

Em D10, a paciente apresentou discreta melhora no quadro respiratório, com diminuição de ruído, porém, persistindo a intolerância ao exercício e elevada produção de secreção nasal, sendo recomendado continuação do tratamento e novo retorno em 7 dias. Nessa ocasião, em razão da persistência do quadro clínico, solicitou-se novo exame radiográfico da região torácica, dessa vez com achados sugestivos de neoplasia ou abcesso em região cranial direita de tórax. Optou-se então pelo tratamento sintomático por nebulização com dipropionato de beclometasona 2 mg/kg BID, durante 5 dias e posteriormente, em dias alternados.

Em D17 (terceiro retorno), observou-se persistência no ruído respiratório, porém, melhora em apetite e discreta melhora na prostração, adicionando-se ao tratamento xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona 25 mcg/125 mcg spray, administrado por via inalatória, uma borrifada BID durante 5 dias, após SID, até novas recomendações.

A paciente retornou para atendimento em urgência no D32, com agravamento no quadro respiratório, diminuição do estado de consciência e mucosas cianóticas. Após estabilização foi realizado novo exame radiográfico. Na imagem 1, pode-se observar a evolução radiográfica do paciente nos dias D0, D10 e D32.

Imagem 1: Projeções radiográficas feitas em D0, D10 e D32, respectivamente.

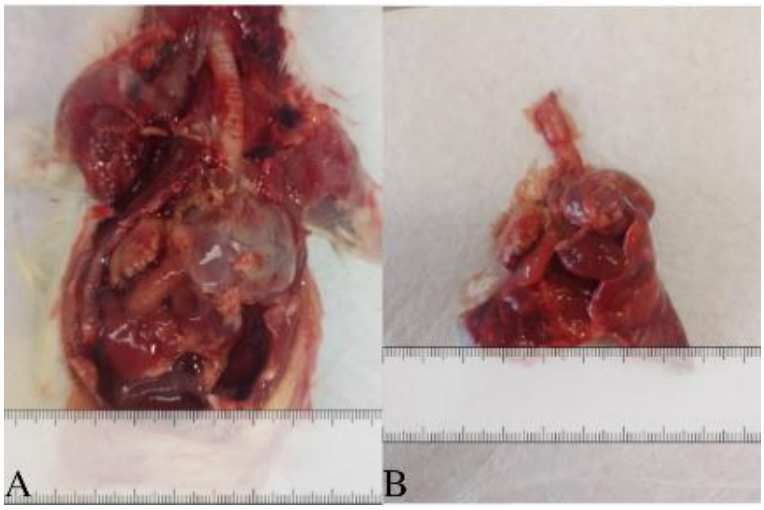
Legenda: Evolução radiográfica evidenciando achados sugestivos de neoplasia ou abcesso em região cranial direita de tórax**.**
Fonte: Arquivo pessoal.

Devido a agudização do quadro respiratório a paciente foi hospitalizada, instituindo-se a administração de enrofloxacino 2,5%, 2,5 mg IM, BID e itraconazol suspensão 0,25 ml VO, BID, por 10 dias consecutivos. No entanto, houve uma progressão do comprometimento

respiratório, resultando em cianose, diminuição do nível de consciência e alteração comportamental, culminando em desorientação. Diante deste quadro, foi tomada a decisão de proceder com a eutanásia no mesmo dia.

Realizou-se necropsia, onde constatou-se presença generalizada de abscessos em parênquima pulmonar, com dois grandes abscessos em parte cranial do lobo cranial esquerdo e em lobo cranial direito, conforme Imagem 2.

Imagem 2: Órgãos necropsiados evidenciando alterações.



Legenda: Em (A) e (B) observam-se presença de grandes abcessos em lóbulos pulmonares.
Fonte: Arquivo pessoal.

Foram coletados 3 fragmentos de órgãos para análise histopatológica, resultando em quadro microscopicamente compatível com broncopneumonia neutrofílica, sem evidências de malignidade. Outros fragmentos pulmonares foram encaminhados para a realização de cultura, identificação e teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA). As análises identificaram presença de K.*pneumoniae* resistente a tetraciclinas, fenicóis, sulfonamidas, fluoroquinolonas e a aminoglicosídeos, denotando sensibilidade apenas aos cefalosporínicos.

Discussão

Roedores domésticos são muito suscetíveis a infecções respiratórias, sendo a maior casuística na rotina de atendimentos. A maior susceptibilidade está diretamente relacionada ao manejo ambiental, superpopulação, má ventilação, deficiência nutricional, alteração súbita de temperatura e umidade, ambiente empoeirado e excesso de amônio proveniente da urina no substrato (Cubas, Silva, Catão-dias, 2014).

Com maior prevalência há o *Streptococcus* spp, *Mycoplasma*, *Pseudomonas e Pasteurella*, sendo habitantes normais das vias respiratórias e em caso de desequilíbrio, podem se tornar patológicas (Cubas, Silva, Catão-dias, 2014). O *Mycoplasma pulmonis* é o agente primário causador da micoplasmose respiratória murina (MRM), uma patologia importante acometendo ratos de laboratório e ratos mantidos como animais de companhia, com crescente presença na rotina em clínicas veterinárias (Palladino, Biegelmeyer, 2021). O agente etiológico, além de apresentar uma alta prevalência, é um microrganismo comensal da mucosa do trato respiratório em ratos, que em quadros de estresse pode se tornar patogênico, evoluindo para um quadro crônico da doença, manifestando sinais clínicos como os relatados neste caso (Cubas, Silva, Catão-dias, 2014; Quesenberry, 2020).

Embora a literatura evidencie maior prevalência de *Micoplasma pulmonis* em ratos de companhia e de laboratório, neste relato constatou-se a *K. pneumoniae* como agente etiológico, diferenciando de estudos anteriores que detectaram *K. pneumoniae* predominantemente em infecções de animais de experimentação laboratorial (Andrade, Pinto, Oliveira, 2002; Richardson, 2003; Cubas, Silva, Catão-dias, 2014; Metz, 2020; Nagarajan, Gudde, Srinivasan, 2021).

A *K. pneumoniae* é uma enterobactéria gram-negativa, anaeróbia facultativa, não formadora de esporos, imóvel, catalase positiva e oxidase negativa (Murray, Rosenthal, Pfaller, 2017).

Considerada um agente oportunista, frequentemente associada a infecções geniturinárias, respiratórias, mastites e piometra (Ribeiro *et al*., 2022), também tem sido isolada em amostras de humanos e animais hospitalizados por longos períodos, devido a debilitação, acometidos por outras patologias de base, diminuindo a capacidade da resposta imunológica (Mcvey, Kennedy, Chengappa, 2016; Mencarelli *et al*., 2021; Marques, Santos, Costa, 2023). Atualmente, a *K. pneumoniae* apresenta relevante importância em infecções hospitalares (Wang *et al*., 2020), resultando em acometimento do trato respiratório e geniturinário, ocasionando pneumonias graves, meningites, abscessos hepáticos e septicemias (Ribeiro *et al*., 2022).

Neste relato de caso, observou-se resistência do agente bacteriano aos antimicrobianos, inclusive à fluorquinolonas utilizadas neste caso, comprometendo a resposta ao tratamento e agravando a evolução clínica do paciente. Consideram-se as características da *K. pneumoniae,* como a sua típica expressão de polissacarídeos capsulares (antígeno K) e lipopolissacarídeos (LPS), como fatores de virulência e patogenicidade (Makino, 2022). A presença de cápsula envolvendo o patógeno está diretamente relacionada à capacidade de sua disseminação, uma

vez que dificulta o processo de fagocitose, fornece proteção contra o sistema complemento e sua atividade bactericida e favorece a diminuição da efetividade dos fármacos antibacterianos (Paczosa, Mecsas, 2016).

A *K. pneumoniae* além de apresentar uma ampla distribuição, possui complexos mecanismos de resistência, sendo descritas cepas denominadas de carbapenases resistentes (KPC), apresentando um grande desafio para a saúde única (Makino, 2022; Marques, Santos, Costa, 2023). O primeiro relato ocorreu nos Estados Unidos na década de 90, no Brasil desde 2009, hoje estando disseminada em vários países e associadas a taxas de mortalidade duas a três vezes maiores, quando comparadas a cepas não produtoras de carbapenemases (Ding *et al*., 2019; Liu *et al.*, 2016).

Segundo o relatório global de resistência antimicrobiana e sistema de vigilância de uso antimicrobiano de 2022, a resistência antimicrobiana é um problema urgente para a saúde pública global, devido às altas taxas de isolamento de agentes resistentes em todo o mundo. A ocorrência de bactérias resistentes ocorre de forma natural, causada pela seleção e adaptação do microrganismo ao ambiente, porém, a utilização indiscriminada de antimicrobianos e o fácil acesso aos fármacos favorecem o processo de resistência (Marques, Santos, Costa, 2023).

Esse relato torna-se ainda mais relevante diante da possibilidade de compartilhamento de microbiota pela proximidade entre humanos e seus pets não convencionais, disseminando o agente bacteriano e suas resistências aos antimicrobianos (Metz, 2020; Palladino, Biegelmeyer, 2021; Mencarelli *et al.*, 2021; ABINPET, 2023).

Conclusão

A aparente baixa prevalência de cepas de *K. pneumoniae* na casuística clínica referente às infecções do trato respiratório de pets não convencionais, pode estar relacionada à sub-diagnósticos, em razão da não realização de cultura e antibiogramas e da dificuldade inerente a colheita de amostras desses pacientes.

O diagnóstico precoce e assertivo, pautado pela cultura, isolamento e determinação das consequentes resistências e sensibilidades do agente etiológico aos antimicrobianos é fundamental para controle e redução dos processos infecciosos. O uso racional e criterioso dos fármacos antimicrobianos é urgente e imprescindível para evitar a propagação de cepas multirresistentes que ameaçam a Saúde Única.

REFERÊNCIAS

ABINPET. Mercado Pet Brasil 2023. In: **ABINPET - Associação Brasileira da Indústria de Produtos Para Animais de Estimação**, São Paulo, 2023. Disponível em https://abinpet.org.br/dados-de-mercado/. Acesso em: 28 mar 2024.

ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. **Animais de laboratório: criação e experimentação.** 1. ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002.

CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J.L. **Tratado de Animais Selvagens.** 2 ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2014.

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. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727088/. Acesso em: 27 abr 2024.

LIU, Y.Y.; WANG Y.; WALSH T.R.; YI, L. X.; ZHANG, R.; SPENCER, J.; DOI, Y.; TIAN, G.; DONG, B.; Huang, X.; YU, L. F.; GU, D.; REN, H.; CHEN, X.; LV, L.; HE, D.; ZHOU, H.; LIANG, Z.; LIU, J.H.; SHEN, J.; Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **Lancet Infect Dis,** v. 16, n. 2, 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603172/. Acesso em: 27 abr 2024.

MAKINO, H. **Detecção de fatores de virulência e do gene de resistência blakpc-2 em isolados de *Klebsiella pneumoniae* de humanos e de animais domésticos e silvestres**, 2022. Tese (doutorado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Medicina Veterinária (FAVET), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Cuiabá. Disponível em: https://ri.ufmt.br/handle/1/4638. Acesso em: 16 abr 2024.

MARQUES, G.R.; SANTOS, A.C.C.; COSTA, M.T. Resistência bacteriana na medicina veterinária e implicações com a saúde pública. **Veterinária e Zootecnia**, v. 30, p 1-12, 2023. Disponível em: https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/1367. Acesso em: 25 mar 2024.

MCVEY, S.; KENNEDY, M.; CHENGAPPA, M. M. **Microbiologia Veterinária.** 3 ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016.

MENCARELLI, J. M.; COSTA, B. E.; GONÇALVES, G. C.; FARIA, A. G.; SOUZA, A. C. de; OLIVEIRA, C. de M. S.; BORIOLLO, M. F. G.; SOUZA, P. C. de .; GARCIA, J. A. D.; OLIVEIRA, W. R. M.; AMARAL, P. I. S.; OLIVEIRA, N. de M. S.; RUFINO, L. R. A. Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* in dogs and their tutors. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e9410713051-e941071305, 2021. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13051. Acesso em: 27 mar 2024

METZ, J. **Clínica Médica do *Rattus norvegicus* como animal de estimação: revisão bibliográfica**, 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. Disponível em: https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/255054/001162025.pdf. Acesso em 16 abr 2024.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 8 ed. Brasil:

Elsevier, 2017.

NAGARAJAN, P.; GUDDE, R.; SRINIVASAN, R. **Essentials of laboratory animal Science: principles and practices.** 1 ed. Índia: Springer Singapore, 2021.

PACZOSA, M. K.; MECSAS, J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. **Microbiology and molecular biology reviews,** v. 80 n. 3, 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307579/. Acesso em: 20 abr 2024

PALLADINO T. U.; BIEGELMEYER P. Micoplasmose respiratória murina em ratos (*Rattus norvegicus*): revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 19, n. 1, 2021. Disponível em: https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/38100. Acesso em: 26 mar 2024

QUESENBERRY, K. E.; ORCUTT, C. J.; MANS, C.; CARPENTER, J. W. **Ferrets, Rabbits, and Rodents**: clinical medicine and surgery. 4. ed. Elsevier, 2020.

RIBEIRO, M.G.M.; ALVES, A.C.; BOLAÑOS, C.A.D.; DE PAULA, C.L.; PORTILHO, F.V.R.; DE NARDI JÚNIOR, G.; LARA G.H.B.; MARTINS, L.S. A.; MORAES, L.S.; RISSETI, R.M.; GUERRA, S.T.; BELLO, T.S.; SIQUEIRA, A.K.; BERTOLINI, A.B.; RODRIGUES, C.A.; PASCHOAL, N.R.; DE ALMEIDA, B.O.; LISTONI. F.J.P.; SÁNCHEZ, L.F.G.; PAES, A.C. *Klebsiella*-induced infections in domestic species: a case-series study in 697 animals (1997-2019). **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 53, n. 1, p 455-464, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35018603/. Acesso em: 28 mar 2024

RICHARDSON V. C. G. **Diseases of small domestic rodents.** 2 ed. Oxford: Blackwell, 2003.

SOUSA, A.T.H.I.; MAKINO, H.; BRUNO, V.C.M.; CANDIDO, S.L.; NOGUEIRA, B.S.; MENEZES, I.G.; NAKAZATO, L.; DUTRA, V. Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de animais domésticos e silvestres. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v, 71, p 584-593, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abmvz/a/hHmhnyX5zNZhjJXRjk54Swb/. Acesso em: 30 mar 2024.

WANG, G.; ZHAO, G.; CHAO, X.; XIE, L.; WANG, H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 17, p. 6278, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32872324/. Acesso em: 28 mar 2024.