

Perfil de susceptibilidade aos carbapenêmicos de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose isolados de hemoculturas

Carbapenem susceptibility profile of Gram-negative glucose fermenting bacilli isolated from hemocultures

Alessandra Lages Oliveira de Azevedo¹

Kelly Maria Rêgo da Silva²

Iluska Martins Pinheiro³

Pedro Vinicius Martins Pimentel⁴

Tiago Marques Braga⁴

Resumo

As Enterobacteriaceae são bactérias Gram-negativas e frequentes causadoras de infecções hospitalares. Os carbapenêmicos (CROs) são considerados as mais recentes linhas de defesa contra infecções por microrganismos multirresistentes, no entanto o desenvolvimento de bactérias multirresistentes a esta classe medicamentosa tem prejudicado o tratamento farmacológico. Nesse sentido, o presente estudo trata-se de uma análise retrospectiva, tendo como objetivo avaliar o perfil de resistência e susceptibilidade de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose aos carbapenêmicos em isolados de hemoculturas positivas no período de janeiro de 2018 a janeiro 2019. Das 5.733 hemoculturas realizadas nesse período, cerca de 5,4% (311 amostras) foram positivas. Dentre essas, 34,4% (107 amostras) positivas para enterobactérias e 65,6% (204 amostras) positivas para outras espécies. Foi observada uma maior incidência de *Klebsiella pneumoniae* (34,6% dos casos), seguido pela *Klebsiella* sp. (28,9%) e a *Escherichia coli* (26,2%). Contudo, três (03) isolados de hemocultura da espécie *Klebsiella pneumoniae* se mostraram resistentes aos três antibióticos (ertapenem, meropenem e imipenem). Dois isolados de *Enterobacter cloacae* também obtiveram resistência aos antibióticos utilizados e uma espécie de *Enterobacter aerogenes* mostrou-se resistente apenas ao ertapenem e meropenem e sensibilidade ao imipenem.

Palavras-chave

Enterobacteriaceae; resistência; carbapenêmicos

INTRODUÇÃO

Enterobacteriaceae é a família de bactérias formadas por bacilos Gram-negativos capazes de fermentar glicose, reduzir nitrato a nitrito e mostrar resistência ao citocromo-oxidase negativa. Considerando os principais patógenos associados às infecções, destacam-se o *Klebsiella pneumoniae*, o *Escherichia coli* e o *Enterobacter* spp. Além desses, há os bacilos Gram-negativos não fermentadores, dos quais destacam-se principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas* spp.⁽¹⁾

Klebsiella pneumoniae, produtora de carbapenemase (KPC), é uma betalactamase que pertence à clas-

se A de Ambler e ao subgrupo 2f de Bush. Essa enzima confirma resistência a quaisquer agentes betalactâmicos como cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Dentre outros, esse último grupo de antimicrobianos possui um amplo espectro e são usados frequentemente no tratamento de infecções promovidas por bactérias multirresistentes. À vista disso, para a terapêutica de microrganismos propulsores de KPC, remaneceram escassas opções de tratamento. Essa característica, juntamente ao fato de a KPC ter um alto poder de disseminação, conveniente à sua localização plasmidial, que facilita a transferência do gene interespecies, tem sido pretexto de preocupação em hospitais e instituições de saúde em todo o mundo.⁽²⁾

¹Farmacêutica-Bioquímica. Universidade Federal da Paraíba (UFPA). João Pessoa-PB, Brasil.

²Biomédica. Faculdade Maurício de Nassau. Teresina-PI, Brasil.

³Farmacêutica-Bioquímica. Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina-PI, Brasil

⁴Graduando do curso de Biomedicina. Centro Universitário Uninovafapi. Teresina-PI, Brasil.

Instituição: Centro Universitário de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí - Uninovafapi. Teresina-PI, Brasil.

Suporte Financeiro: Todos os custos dos materiais de consumo foram arcados pelos acadêmicos do projeto.

Recebido em 15/12/2019

Aprovado em 11/09/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202100941

Os carbapenêmicos correspondem à classe de antimicrobianos de escolha no tratamento de infecções provocadas por cepas resistentes às penicilinas e às cefalosporinas de última geração. Seu uso, no entanto, deve ser controlado, pois esses agentes induzem a produção de AmpC, que pode estar associada à perda ou à expressão reduzida de proteínas chamadas porinas ou à superprodução de bombas de efluxo e à produção de carbapenemases. Cepas resistentes a carbapenêmicos já foram reportadas em diferentes continentes e diversos são os mecanismos envolvidos na resistência de patógenos a esta classe de fármacos, dentre eles a produção de enzimas.⁽³⁾

A produção de betalactamases forma o principal mecanismo relacionado à resistência aos antibióticos betalactâmicos, como penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenems. A enzima associa-se não covalentemente ao anel betalactâmico. O anel é, então, atacado pela hidroxila livre do lado do sítio ativo do resíduo de serina, resultando na formação de um grupo acil éster. A hidrólise finalmente libera a enzima ativa e o antibiótico hidrolisado inativo, formando água e ácido peniciloico.⁽⁴⁾

A principal preocupação em relação ao desenvolvimento da resistência aos carbapenêmicos está relacionada ao fato de eles serem utilizados no tratamento de infecções multirresistentes, às quais já não possuem a eficácia esperada em consequência do seu uso intensivo. Por essa razão, é cada vez mais importante conhecer o perfil de sensibilidade aos carbapenêmicos dessas bactérias oportunistas para a instituição do tratamento empírico correto.⁽⁵⁾

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2011, reconheceu o fenômeno das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) como um enorme empecilho à saúde pública e preconiza que as autoridades em âmbito nacional e regional aumentem as ações com vistas à diminuição do risco de serem adquiridas essas infecções. Os objetivos destinam-se a ser acordados em âmbito nacional ou regional em conciliação com demais propósitos de saúde nestas esferas.^(6,7)

As hemoculturas têm papel primordial, pois na sepse pode haver microrganismos circulando na corrente sanguínea de forma contínua ou intermitente. Os microrganismos alcançam a circulação sanguínea a partir de um ou mais focos infecciosos, independentemente de sua localização e podem se instalar em outros tecidos, formando focos secundários. Entre 30% a 50% dos pacientes com sepse grave têm hemoculturas positivas.⁽⁸⁾

As infecções causadas por patógenos na circulação sanguínea têm sido de grande impacto sobre o diagnóstico e cuidados terapêuticos em pacientes imunodeprimidos, assim como outros fatores que podem comprometer a resposta imune do hospedeiro e aumentar a suscetibilidade às infecções. A identificação do microrganismo ocorre atra-

vés de análise bacteriológica no sangue pela hemocultura e tem valor preditivo quanto ao diagnóstico, ao monitoramento e à triagem nos casos de septicemia. A identificação bacteriana em hemoculturas e a análise de suscetibilidade fornecem importantes indicadores para a redução da mortalidade por meio de uma terapêutica antibacteriana racional.⁽⁹⁾ O presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil de resistência e suscetibilidade de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose aos carbapenêmicos em isolados de hemoculturas positivas no período de janeiro de 2018 a janeiro 2019.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma análise retrospectiva da ocorrência de resistência aos carbapenêmicos provenientes de resultados de antibiogramas realizados a partir de hemoculturas positivas com crescimento de enterobactérias. O objeto de pesquisa é altamente descritivo, procurando sempre atingir o maior grau de correção possível dos dados, assegurando, assim, a confiabilidade do trabalho.

A pesquisa ocorreu no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 na cidade de Teresina, Piauí, a partir de registros de dados de um laboratório de saúde pública daquele estado.

Os dados foram fornecidos pelo Comitê de Ética do laboratório onde os mesmos foram disponibilizados em tabelas utilizando-se os programas Excel e o sistema GAL. No arquivo constaram as seguintes informações: uma tabela com o número do laudo, microrganismo isolado e perfil de sensibilidade e resistência aos carbapenêmicos: ertapenem, meropenem e imipenem.

RESULTADOS

Foram analisados os dados de 5.733 hemoculturas realizadas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 (Figura 1), em aparelho semiautomatizado Bact Alert 3D e Vitek2, sendo 5,4% (311 amostras) positivas.

Dentre essas, 34,4% (107 amostras) foram positivas para enterobactérias e 65,6% (204 amostras) foram positivas para outras espécies (Figura 2).

Em relação aos microrganismos encontrados, foi observada uma maior incidência de *Klebsiella pneumoniae* (34,6% dos casos), seguido pela *Klebsiella* sp. (28,9%) e a *Escherichia coli* (26,2%). Os demais microrganismos foram *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Pantoea agglomerans* e *Serratia marcescens*, que estão descritos com menor incidência de isolados (Tabela 1).

Foram incluídos dados obtidos de acordo com a resistência aos carbapenêmicos ertapenem (ERT), imipenem (IPM) e meropenem (MPM), de janeiro de 2018 a janeiro

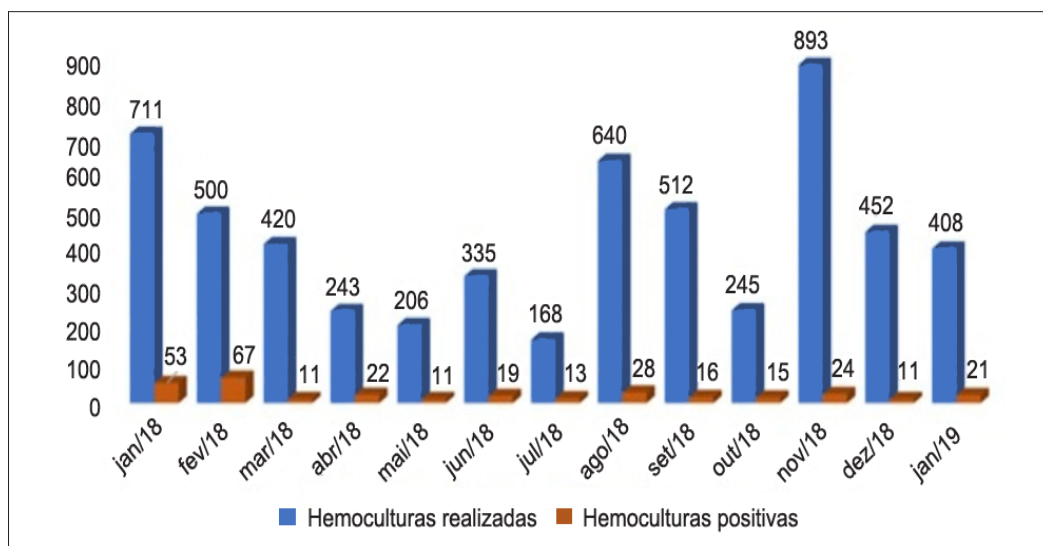


Figura 1. Número de hemoculturas realizadas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 coletadas em um laboratório de saúde pública do estado do Piauí.

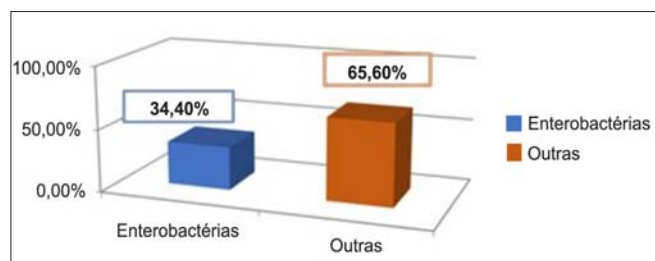


Figura 2. Percentual de isolados de hemoculturas positivas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 coletados em um laboratório de saúde pública do estado do Piauí.

Tabela 1 - Incidência de micro-organismos isolados de hemocultura no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 processadas em um laboratório de saúde pública do estado do Piauí

Microorganismos isolados	Número de microorganismos	(%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	37	34,6
<i>Klebsiella</i> spp.	31	28,9
<i>Escherichia coli</i>	28	26,2
<i>Serratia marcescens</i>	04	3,7
<i>Salmonella typhi</i>	02	1,9
<i>Enterobacter cloaceae</i>	02	1,9
<i>Pantoea agglomerans</i>	01	0,9
<i>Proteus mirabilis</i>	01	0,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	01	0,9
Total	107	100%

de 2019 realizados por automação Vitek2, sendo realizada a manutenção a cada 12 meses, avaliada segundo as orientações do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) vigente. Raros casos de resistência ao imipenem foram observados (4,7%), mas a resistência ao ertapenem (5,6%) e meropenem (5,6%) tiveram tendências parecidas (Tabela 2).

Tabela 2 - Percentual de resistência e suscetibilidade aos carbapenêmicos dos isolados clínicos de hemoculturas coletados em um laboratório de saúde pública do estado do Piauí no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019

Antibióticos	Sensível	Resistência	Número de Amostras
Ertapenem	94,4	5,6	6
Meropenem	94,4	5,6	6
Imipenem	95,3	4,7	5

Fonte: os autores

Foram observados três isolados de hemocultura da espécie *Klebsiella pneumoniae*, que se mostraram resistentes aos três antibióticos (ertapenem, meropenem e imipenem). Dois isolados de *Enterobacter cloaceae* também obtiveram resistência aos antibióticos utilizados e uma espécie de *Enterobacter aerogenes* mostrou-se resistente apenas ao ertapenem e meropenem e sensibilidade ao imipenem (Tabela 3).

Tabela 3 - Número de microorganismos resistentes aos carbapenêmicos

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	3
<i>Enterobacter cloaceae</i>	2	2	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	1	1

Fonte: os autores

DISCUSSÃO

No presente estudo, 5.733 hemoculturas realizadas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 foram positivas, destacando-se uma prevalência de 34,4% (107 amostras) para enterobactérias e 65,6% (204 amostras) para outras espécies. Leão e colaboradores⁽⁴⁾ observaram que a identificação bacteriana em hemoculturas e a análise de suscetibilidade das mesmas fornecem impor-

tantes indicadores para a redução da mortalidade por meio de uma terapêutica antibacteriana racional. Além disso, Cabral e Poveda⁽¹²⁾ relataram que a decisão da terapia antimicrobiana é um dos fatores mais importantes a serem levados em consideração, já que muitos microrganismos desenvolvem resistência aos antibacterianos.

Os carbapenêmicos exibiram as menores taxas de resistência entre as enterobactérias. O estudo mostra essa resistência da *Klebsiella pneumoniae* ao ertapenem (5,6%) com tendências parecidas com a do meropenem; já a resistência ao imipenem foi de 4,7%, e tal fato corrobora com um estudo realizado por Moniz e colaboradores,⁽¹³⁾ em Portugal, entre os anos de 2011 a 2015, em que observaram que o número de bactérias produtoras de ESBL triplicou, principalmente em cepas de *Klebsiella pneumoniae*, já que se trata de um patógeno oportunista, envolvido em um amplo espectro de infecções, como pneumonias, septicemias, infecções urinárias e meningites, principalmente em pacientes imunocomprometidos.

Este estudo está de acordo com o estudo de Gales et al.,⁽¹⁴⁾ que encontraram uma taxa de sensibilidade aos antibióticos imipenem e meropenem (89%), e para o gênero *Enterobacter* spp., para o meropenem, o percentual de sensibilidade foi equivalente a 98%, enquanto que para o imipenem apenas 92%.

Segundo a *World Health Organization* (WHO)⁽¹⁵⁾ *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são exemplos notórios de bactérias que vêm apresentando resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos. Diante disso, os resultados obtidos no presente estudo corroboram com a pesquisa realizada por Bratu et al.,⁽¹⁶⁾ a qual envolveu 62 isolados de *K. pneumoniae* produtoras de KPC, e a resistência aos carbapenêmicos imipenem, meropenem e ertapenem foi de 98%, 96% e 100%, respectivamente.

Nesse estudo, em relação aos microrganismos encontrados foram observados três isolados de hemocultura da espécie *Klebsiella pneumoniae*, que se mostraram resistentes aos três antibióticos: ertapenem, meropenem e imipenem, e nenhum caso de resistência foi observado pelo microrganismo *Escherichia coli*. Como a maioria destes microrganismos proliferam-se rapidamente, associados ao uso indevido ou excessivo destes medicamentos pela população, a cada dia se tornam mais rápidos e oportunos no desenvolvimento de resistência aos mesmos.

De acordo com a Nota Técnica 01/2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa),⁽⁸⁾ a terapia empírica apropriada para infecções por enterobactérias multirresistentes é a utilização de polimixina B ou polimixina E (colistina), em associação com um ou mais antimicrobianos, como aminoglicosídeos (gentamicina ou ampicacina), carbapenêmicos (meropenem ou doripenem) e tigeciclina, evitando-se a utilização de monoterapia, devido ao risco de desenvolvimento de resistência.

Com base nos resultados apresentados, a incidência da sensibilidade aos antimicrobianos foi avaliada segundo as orientações do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*)⁽¹⁷⁾ vigente, dos isolados *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Pantoea agglomerans* e *Serratia marcescens*. Esses resultados também são consideráveis para conduzir a terapia empírica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS),⁽⁷⁾ os microrganismos multirresistentes estão ameaçando vários tratamentos, além de estarem ampliando o tempo que as pessoas ficam doentes, aumentando também a morbimortalidade e tornando os tratamentos custosos às instituições.

Dados recentes do Relatório do Programa de Vigilância Antimicrobiana (Sentry)⁽¹⁸⁾ mostram que, no Brasil, o gênero *Klebsiella* spp. foi o que apresentou menor taxa de sensibilidade aos antibióticos imipenem e meropenem (89%) comparado aos demais países latinoamericanos avaliados, cujos percentuais variam entre 92% e 99%. É possível verificar que os antimicrobianos com menor resistência são os carbapenêmicos. Alguns antibióticos são menos indutores da resistência, mas têm indicações limitadas e elevada toxicidade, fazendo com que os carbapenêmicos sejam os antimicrobianos mais utilizados.

As discrepâncias observadas na literatura, ou até mesmo a falta de resultados e informações para alguns microrganismos em diferentes regiões do Brasil, ressaltam a importância de estudos regionais. Assim, com o reconhecimento dos principais agentes etiológicos e do perfil de resistência da população local, é importante a observação de possíveis evoluções no decorrer dos anos para tornarem as decisões de tratamento bem mais seguras e eficazes.

CONCLUSÃO

Analisando-se os resultados deste estudo, o *Klebsiella pneumoniae* foi o microrganismo mais prevalente, coincidindo com outros estudos. Isso justifica uma necessidade de seguimento deste estudo, da implantação de metodologias moleculares de identificação de carbapenemases, bem como de uma política de vigilância epidemiológica. Contudo, evidencia-se a importância de se realizar o antibiograma para a identificação e a correlação dos antimicrobianos adequados para cada cepa de bactérias encontradas. Fica clara a responsabilidade dos profissionais de saúde ao receitar os medicamentos de acordo com o perfil de suscetibilidade do microrganismo, impedindo o uso indiscriminado dos mesmos.

Abstract

Enterobacteriaceae are Gram-negative bacteria and frequent causes hospital infections. Carbapenemic (CRO) are considered the latest lines

of defense against infections by multidrug-resistant microorganisms, however the development of multidrug-resistant bacteria in this drug class has impaired treatment pharmacological. The present study is a retrospective analysis, with the objective of evaluating the resistance and susceptibility profile from isolates in blood cultures from January 2018 to January 2019, from positive blood cultures with enterobacteria growth and analysis of antibiograms performed from fermenter Gram-negative glucose bacilli to carbapenem antimicrobials. Of the 5,733 blood cultures performed from January 2018 to January 2019, about 5.4% (311 samples) were positive. Among these, 34.4% (107 samples) positive for enterobacteria and 65.6% (204 samples) for other species. A higher incidence of *Klebsiella pneumoniae* (34.6% of cases) was observed, followed by *Klebsiella sp.* (28.9%) and *Escherichia coli* (26.2%), however, three hemoculture isolates of the species *Klebsiella pneumoniae*, which were resistant to the three antibiotics (ertapenem, meropenem and imipenem). Two isolates of *Enterobacter cloacae* also obtained resistance to the antibiotics used and one specie of *Enterobacter aerogenes* proved resistant only to ertapenem and meropenem and sensitivity to imipenem.

Keywords

Enterobacteriaceae; resistance; carbapenems

REFERÊNCIAS

- Alves RPR. Estudo das principais enterobactérias responsáveis pelas infecções no âmbito hospitalar e comunitário: uma revisão. 2011. 30f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2011.
- Cai JC, Yang W, Hu YY, Zhang R, Zhou HW, Chen GX. Detecção de KPC-2 and qnrS1 in clinical isolates of *Morganella morganii* from China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Jun;73(2):207-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.013
- da Silva MC, de Sousa RM, Padilha KG. Patient destination after discharge from intensive care units: wards or intermediate care units? *Rev Lat Am Enfermagem.* 2010 Mar-Apr;18(2):224-32. doi: 10.1590/s0104-11692010000200013.
- Leão LS, Passos XS, Reis C, Valadão LM, Silva Mdo R, Pimenta FC. Fenotipagem de bactérias isoladas em hemoculturas de pacientes críticos [Phenotyping of bacteria isolated in blood cultures from critical patients]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007 Sep-Oct; 40(5):537-40. Portuguese. doi: 10.1590/s0037-86822007000500009.
- Silva RM, Traebert J, Galato D. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) - producing *Klebsiella pneumoniae*: a review of epidemiological and clinical aspects. *Expert Opin Biol Ther.* 2012 Jun;12(6):663-71. doi: 10.1517/14712598.2012.681369.
- Nordmann P, Schenkel M, Schwanbach KH, Colet CF. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect.* 2014 Feb;44(2):51-6. doi: 10.1016/j.medmal.2013.11.007
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Alerta sobre o perigo das superbactérias. Agência Brasil [internet]. 2011. [acesso em 2014 Dez. 20]. Disponível em: <http://memoria.ebc.com.br/agencia-brasil/noticia/2011-02-23/oms-alerta-sobre-perigo-das-superbacterias>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Nota Técnica nº 1/2013. Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. Brasília, DF, 2013.
- Diament D, Salomão R, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, et al. Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock - management of the infectious agent - diagnosis. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011 Jun;23(2):134-44. English, Portuguese.
- Melo VV, Duarte IP, Soares AQ. Guia de Antimicrobianos. 1ª ed. Goiânia: 2012. p. 2-3.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Alerta sobre o perigo das superbactérias. Agência Brasil [internet]. 2011. [acesso em 2014 Dez. 20]. Disponível em: <http://memoria.ebc.com.br/agencia-brasil/noticia/2011-02-23/oms-alerta-sobre-perigo-das-superbacterias>
- Cabral EV, Poveda VB. Microbiological profile and bacterial resistance at Intensive care unit. *Rev Enferm UFPE* 2008; 2(4): 312-7.
- Moniz SB, Silva AR, Correia C, Torrinha A, Pereira AM, Amorim JC. Prevalência de β -Lactamases de espectro estendido (ESBL) e Carbapenemases (KPC) em *Escherichia Coli* e *Klebsiella Pneumoniae* no Laboratório BMAC - Análise retrospectiva de 2011 a 2015. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, Lisboa, v. 5, n. 1, p.45-51, 04 jul. 2016.
- Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Aug;73(4): 354-60. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007.
- World Health Organization (WHO) www.who.int/hpvcenter/statiscs/dynamic/ico/contry.pdf/bra/pdf. Acesso em 01.02.2010.
- Bratu S, Mooty M, Nichani S, Landman D, Gullans C, Pettinato B, et al. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jul;49(7):3018-20. doi: 10.1128/AAC.49.7.3018-3020.2005.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Supplement M100-S25, 31:1. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fifth Informational, 2015.
- Antimicrobial Surveillance Program - SENTRY (Latin America, 2008-2010). Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.10, n.19; p. 201157 4 .

Correspondência

Pedro Vinicius Martins Pimentel

Centro Universitário de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí - Uninovafapi
Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 - Uruguai
64073-505 – Teresina-PI, Brasil