

Microorganismos Produtores de Beta-lactamases de Espectro Alargado: Realidade de um Serviço de Medicina

A. Santos*, Rita Magano**, Sara Ventura*, P. Ribeiro***

Resumo

A produção de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL) tem surgido como um importante mecanismo de resistência a antibióticos frequentemente usados no tratamento de infeções da comunidade e associadas a cuidados de saúde. Estas enzimas são detectadas mais frequentemente nos isolamentos de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, mas já foram identificadas em outros membros da família *Enterobacteriaceae*.

Este estudo teve como objectivo caracterizar a população de doentes infectada por microorganismos produtores de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL+), de Janeiro a Dezembro de 2009, no Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra.

Todos os isolamentos correspondiam a infeções associadas a cuidados de saúde.

O motivo de internamento mais comum foi a patologia infecciosa urinária. A idade avançada, as hospitalizações, a utilização prévia de antimicrobianos e os procedimentos invasivos constituíram factores de risco importantes.

Devido à elevada resistência aos antimicrobianos usados numa primeira abordagem, o tratamento das infeções foi difícil e o tempo de internamento prolongado.

Abstract

The production of extended spectrum beta-lactamases (ESBL) has emerged as an important mechanism of resistance to beta-lactamic antibiotics, often used to treat community infections and infections associated to healthcare. These enzymes are most often detected in isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae, but have been identified in other members of the family Enterobacteriaceae.

This study aimed to characterize the population of patients infected by microorganisms producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL +), between January and December 2009, in the Department of Internal Medicine of Coimbra Hospital Center.

All the isolates corresponded to infections associated with healthcare.

The most common reason for hospitalization was urinary infectious disease.

Advanced age, hospitalizations, previous use of antimicrobial agents and invasive procedures constitute important risk factors. Due to high resistance to antimicrobials used in an empirical first approach, the treatment of infections was difficult and the duration of hospitalization prolonged.

INTRODUÇÃO

As beta-lactamases de espectro alargado (ESBL) são um grupo heterogéneo de enzimas produzidas por bacilos Gram negativos que conferem resistência a antibióticos monobactâmicos, penicilinas e cefalosporinas, pela sua capacidade de hidrolisar antibióticos que contêm o grupo oximino. A primeira descrição destes microorganismos ocorreu em 1983.

Em todo o mundo assiste-se a uma atenção crescente a estas estirpes altamente resistentes^(1,2). O número de casos por ano tem aumentado de forma preocupante. Há estudos que relatam um aumento de isolamentos na ordem das 3 vezes desde 1999 a 2005⁽¹⁾. Este aumento de incidência é explicado pelo uso extensivo de antibióticos beta-lactâmicos nas últimas décadas. Neste momento existem mais de 300 variantes diferentes de ESBL. Foram classificadas em 9 famílias com base na sua sequência de aminoácidos.

A maioria das infeções são associadas a cuidados de saúde, embora existam relatos de infeções por microorganismos produtores de ESBL ad-

quiridas na comunidade^(1,3,4).

A grande característica destes microorganismos é a sensibilidade aos Carbapenems que são, hoje em dia, a grande arma terapêutica disponível^(1,2). Sabe-se que os doentes imunossuprimidos e com comorbilidades importantes são os mais afectados, nomeadamente os doentes neoplásicos e diabéticos^(1,2).

O trato urinário é o principal local de infecção. Em cerca de um terço dos casos existe bacteriemia sem ponto de partida definido⁽¹⁾.

A incidência das infeções por estes microorganismos apresenta grande variação geográfica. O padrão epidemiológico destes microorganismos

* Interna de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra, EPE

** Interna de Infeciologia do Centro Hospitalar de Coimbra, EPE

*** Assistente Graduado de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra, EPE

mostra também grande variação local ⁽¹⁾.

A escolha empírica do antibiótico é feita de forma incorrecta numa elevada percentagem de casos (43.4-66%). Esta constatação é transversal a todos os estudos consultados. A escolha empírica recai principalmente nas cefalosporinas e fluoroquinolonas e combinação de beta-lactâmicos com inibidor de beta-lactamases ⁽¹⁾.

Este estudo teve como objectivo caracterizar a população de doentes infectada por microorganismos produtores de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL+), de Janeiro a Dezembro de 2009, no Serviço de Medicina, nomeadamente no que concerne aos factores de risco associados a estas infecções.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, em que se procedeu à revisão dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico de alta de infecção por microorganismos produtores de beta-lactamases, entre Janeiro a Dezembro de 2009.

Os casos foram seleccionados a partir de pesquisa de isolamentos fornecida pelo laboratório de microbiologia.

Da informação clínica recolhida dos processos dos doentes seleccionados salienta-se a caracterização demográfica da população (idade e sexo), diagnóstico, meio de isolamento, resultados microbiológicos, comorbilidades, intervenções terapêuticas, factores predisponentes e evolução clínica.

RESULTADOS

Foram estudados os doentes com culturas positivas para *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL internados no serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra no ano de 2009. Durante este período foram admitidos no serviço 1.588 doentes. Foram identificados 22 doentes com infecção por estes microorganismos, correspondendo a 1.39% do total de internamentos.

Os doentes apresentavam idades muito avançadas, com uma média de 82.23±6.37 anos, máximo de 94 anos e mínima de 67 anos. A maioria encontrava-se na década de 80-90 anos (Figura 1).

10 doentes pertenciam ao sexo masculino e 12 ao sexo feminino (Figura 2).

Todas as infecções eram associadas a cuidados de saúde.

72.7% dos doentes estavam institucionalizados (Figura 3).

2 doentes faziam hemodiálise.

14 doentes tinham internamento no mês prévio e 12 doentes tinham história de utilização de antibióticos no mês anterior, o que corresponde a mais de 50% dos doentes em questão.

Todos os doentes apresentavam comorbilidades. As mais comuns foram a diabetes *mellitus* tipo 2, a insuficiência cardíaca, a insuficiência renal crónica e neoplasias.

A maioria foi submetida a procedimentos invasivos, 81.8% eram portadores de sonda vesical permanente e 68% eram alimentados por sonda nasogástrica e 3 doentes tinham cateter venoso central (Figura 4).

64% dos doentes eram totalmente dependentes para as actividades de vida diárias. Apenas 4% dos doentes eram independentes (Figura 5).

O motivo de internamento mais comum foi a patologia infecciosa urinária (77.3%); 22.7% dos doentes foram internados por patologia infecciosa respiratória (Figura 6).

23.5% dos doentes cumpriam, à admissão hospitalar, critérios de sépsis grave ou de choque séptico.

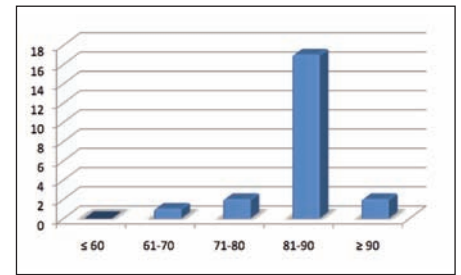


Figura 1 - Distribuição da população por idade.

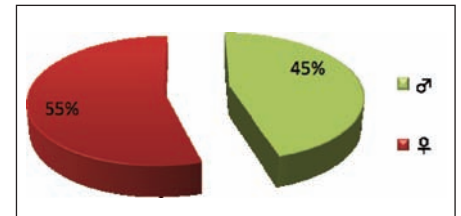


Figura 2 - Distribuição da população por género.

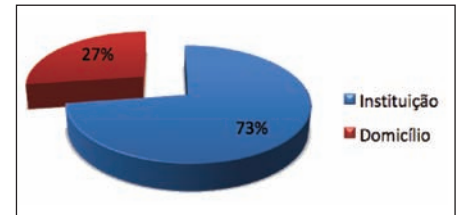


Figura 3 - Proveniência dos doentes.

Os internamentos tiveram em média 29.8 dias de duração, com um máximo de 60 dias e um mínimo de 9 dias.



Figura 4 - Dispositivos invasivos utilizados.

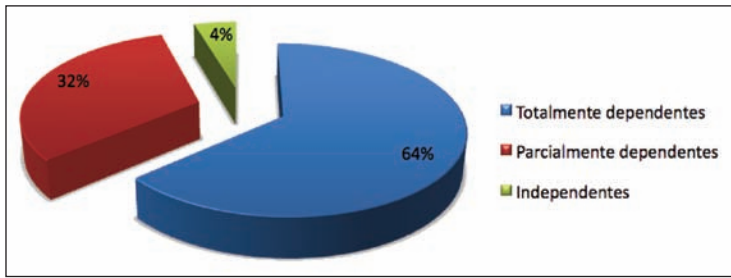


Figura 5 - Grau de dependência dos doentes.

Em 77.3% dos casos o isolamento foi feito em urocultura e em 13.6% dos casos o isolamento foi efectuado em he-

mocultura. Em 2 doentes houve isolamento simultâneo em hemo e urocultura. Apenas em 1 doente houve isolamento no aspirado brônquico (Quadro I).

Estes microorganismos corresponderam a 5% do total de isolamentos microbianos no serviço de Medicina Interna no período a que se refere o presente estudo (Quadro II).

Foram utilizados, em média, 2,7 antimicrobianos por doente, até ao isolamento do microorganismo, com um máximo de 5 antibióticos.

Em 54.5% dos doentes a escolha empírica do esquema antibiótico inicial revelou-se inadequada. Todos os germes eram sensíveis aos carbapenemos. 80% eram sensíveis à Piperacilina-Tazobactam e 68% à ampicilina. Em todos os casos houve resistência à Amoxicilina-Ácido Clavulânico, Cefalosporinas e Quinolonas e 68% eram resistentes à gentamicina e trimetoprim-sulfometoxazol (Figura 7).

A taxa de mortalidade foi de 22.7% (Figura 8).

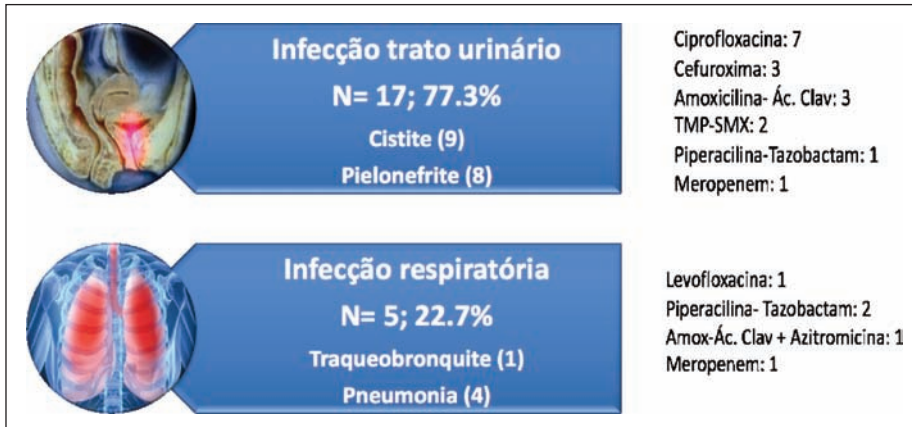


Figura 6 - Tipo de infecções documentadas e antibioterapia empírica escolhida.

DISCUSSÃO

Os microorganismos produtores de beta-lactamases de largo espectro, a par do *Staphylococcus aureus* metilino-resistente, são microorganismos multiresistentes que emergiram nos últimos anos. As ESBL são principalmente detectadas na *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* mas podem surgir em outros membros da família *Enterobacteriaceae*, como *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Salmonella* e *Enterobacter*.

A idade avançada, as comorbilidades, o uso de dispositivos invasivos nomeadamente de sonda vesical, a hospitalização prévia e uso prévio de antibióticos foram os factores de risco encontrados. Tais factores coincidem com os referidos na literatura (1,3,5,9,12). De todos os factores de risco encontrados apenas a exposição prévia a antibióticos e a necessidade de utilização de dispositivos invasivos, nomeadamente sonda urinária, parecem ser susceptível de intervenção.

Os doentes incluídos no estudo apresentam uma idade muito avançada, superior à dos estudos consultados (5,7,13). A maioria dos doentes estava institucionalizada e dependente nas actividades de vida diárias. Todos os doentes apresentavam comorbilidades importantes, nomeadamente diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca, insuficiência

Quadro I - Microorganismos identificados.

Localização	Microorganismo	Nº	%
Urocultura	<i>E. coli</i> ESBL+	15	68.5%
	<i>K. pneumoniae</i> ESBL+	1	4.5%
Hemocultura	<i>E. coli</i> ESBL+	2	9%
	<i>K. pneumoniae</i> ESBL+	1	4.5%
Hemocultura + Urocultura	<i>E. coli</i> ESBL+	2	9%
Secreções brônquicas	<i>K. pneumoniae</i> ESBL+	1	4.5%

Quadro II - Isolamentos efectuados no Serviço de Medicina Interna no ano de 2009.

Microorganismo	N	%	Microorganismo	N	%
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	57	15	KLEBSIELLA PNEUMONIAE ESBL+	6	1.6
<i>Candida albicans</i>	49	12.9	<i>Enterococcus faecium</i> -VRE	6	1.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42	11	<i>Morganella morganii</i>	5	1.3
<i>Escherichia coli</i>	27	7.1	<i>Staphylococcus capitis</i>	4	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22	5.8	<i>Candida parapsilosis</i>	4	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	4.5	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	3	0.8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17	4.5	<i>Candida sake</i>	3	0.8
<i>Enterococcus faecalis faecalis</i>	14	4	<i>Enterobacter cloacae</i>	3	0.8
<i>Staphylococcus hominis</i>	13	3.4	<i>Staphylococcus simulans</i>	13	3.4
ESCHERICHIA COLI ESBL +	13	3.4	<i>Candida Krusei</i>	2	0.5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12	3.2	<i>Citrobacter freundii</i> complex	2	0.5
<i>Candida glabrata</i>	12	3.2	<i>Enterococcus faecium</i>	2	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	8	2.1	<i>Streptococcus oralis</i>	2	0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	7	1.8	Outros	26	6.8
TOTAL=380					

Antibiótico	Resultado	Antibiótico	Resultado	Antibiótico	Resultado
Ampicilina	R	Ampicilina	R	Ampicilina	R
Amox-Ác. Clav	R	Amox-Ác. Clav	I	Amox-Ác. Clav	I
Piperacilina-Tazobactam	R	Piperacilina-Tazobactam	S	Piperacilina-Tazobactam	S
Cefazolina	R	Cefazolina	R	Cefazolina	R
Cefalotina	R	Cefalotina	R	Cefalotina	R
Cefuroxima	R	Cefuroxima	R	Cefuroxima	R
Cefotaxima	R	Cefotaxima	R	Cefotaxima	R
Ceftazidima	R	Ceftazidima	R	Ceftazidima	R
Imipenem	S	Imipenem	S	Imipenem	S
Meropenem	S	Meropenem	S	Meropenem	S
Ciprofloxacina	R	Ciprofloxacina	R	Ciprofloxacina	R
Levofloxacina	R	Levofloxacina	R	Levofloxacina	R
Gentamicina	R	Gentamicina	R	Gentamicina	I
Amicacina	I	Amicacina	I	Amicacina	S
Tobramicina	R	Tobramicina	R	Tobramicina	R
TMP-SMX	S	TMP-SMX	S	TMP-SMX	R

(A)

Antibiótico	Resultado	Antibiótico	Resultado
Ampicilina	R	Ampicilina	R
Amox-Ác. Clav	R	Amox-Ác. Clav	I
Piperacilina-Tazobactam	R	Piperacilina-Tazobactam	S
Cefazolina	R	Cefazolina	R
Cefalotina	R	Cefalotina	R
Cefuroxima	R	Cefuroxima	R
Cefotaxima	R	Cefotaxima	R
Ceftazidima	R	Ceftazidima	R
Imipenem	S	Imipenem	S
Meropenem	S	Meropenem	S
Ciprofloxacina	R	Ciprofloxacina	R
Levofloxacina	R	Levofloxacina	R
Gentamicina	R	Gentamicina	R
Amicacina	I	Amicacina	I
Tobramicina	R	Tobramicina	R
TMP-SMX	S	TMP-SMX	S

(B)

Sensibilidade:

- Carbapenems = 100%
- Piperacilina-Tazobactam = 80%
- Amicacina = 68%

Resistência:

- Ampicilina = 100%
- Cefalosporinas (1ª, 2ª, 3ª G) = 100%
- Quinolonas: 100%
- TMP-SMX = 68%

Figura 7 - Testes de sensibilidade antibiótica correspondentes a *Escherichia coli* ESBL+ (A) e *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (B)

renal crónica e neoplasias. A maioria dos doentes tinha história de internamento e/ou utilização de antibióticos de largo espectro no mês anterior. Estes doentes apresentam um elevado risco de exposição a portadores destas bactérias multiresistentes, pela pressão selectiva da terapêutica antibiótica. Todos os doentes foram submetidos a dispositivos invasivos, 100% eram portadores de cateter periférico e 81.1% dos doentes apresentavam sonda vesical. Tratavam-se assim de doentes com elevado risco de infecção por microorganismos ESBL.

A detecção de ESBL ocorreu em 48,1% dos isolamentos de *E. coli* e em 35,3% nos isolamentos de *K. pneumoniae*. Estas percentagens são superio-

res a outros estudos europeus. As taxas mais elevadas ocorrem em países asiáticos nomeadamente na Índia em que ocorrem em cerca de 65%⁽⁵⁾. A infecção do trato urinário foi a infecção predominante (77,3%) e a *E. coli* a bactéria mais frequente (68.4%), em concordância com os estudos consultados^(6,7,9,13). Na América Latina e num estudo egípcio verifica-se um predomínio de *K. pneumoniae*, com 50-75% dos isolamentos^(8,10). O tratamento destas infecções constitui um desafio devido ao elevado índice de resistência à maioria dos antibióticos usados na prática clínica. Apesar da instituição precoce de antibioterapia empírica, esta revelou-se ineficaz em 54.5% dos casos, em concordância com a realidade de ou-

tros estudos⁽¹⁾. Juntamente com a idade avançada dos doentes e suas comorbilidades importantes, estes factores contribuíram certamente para o tempo de internamento prolongada e a elevada taxa de mortalidade verificada (22.7%). Esta taxa de mortalidade é, ainda assim, inferior à de alguns estudos consultados, em que chegam a ser superiores a 30%⁽¹²⁾.

O perfil de sensibilidade antimicrobiana não está obviamente presente na altura da escolha da antibioterapia empírica. O conhecimento da flora hospitalar e do serviço e uma atenção ao histórico do doente (internamentos recentes, antibióticos prévios, comorbilidades) são essenciais para uma escolha correcta do esquema antibiótico a aplicar empiricamente.

O isolamento destes microorganismos implica tratamento endovenoso e consequente hospitalização. O perfil de susceptibilidade confirma que não existem alternativas orais. A resistência às cefalosporinas, às penicilinas e às fluoroquinolonas é de 100%. A resistência ao trimetoprim-sulfametoxazol ocorreu em 68% dos casos. Estes índices de resistência estão em concordância com outros estudos^(5,6,9). Os Carbapenems são vistos hoje em dia como o tratamento de primeira linha para infecções por estes microorganismos^(7,9,10,11,13). De realçar, um estudo brasileiro onde se mostrou que a utilização prévia de Piperacilina-Tazobactam é factor de risco independente para infecções por microorganismos produtores de ESBL⁽¹²⁾.

Apesar de todas as infecções descritas serem associadas a cuidados de saúde, existem casos de infecções adquiridas na comunidade por estes microorganismos^(3,7,8). Esta realidade poderá constituir um problema de saúde pública nos próximos anos. Um outro dado preocupante é a existência de microorganismos produtores de ESBL resistentes ao Ertapenem e ao Meropenem, documentada num estudo israelita publicado em 2009.

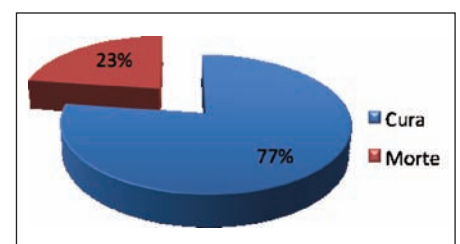


Figura 8 - Evolução clínica.

O mecanismo desta resistência parece estar relacionado com uma alteração de permeabilidade de membrana⁽¹⁴⁾.

O uso de protocolos pré-estabelecidos para a escolha de antibioterapia empírica, tendo em conta os pressupostos acima, pode diminuir a incidência de infecções por estes microrganismos.

Esta análise é retrospectiva, com um número reduzido de doentes e confinada a um único serviço pelo que os dados apresentados não são necessariamente aplicáveis a outros serviços ou instituições. A realização de estudos multicêntricos é essencial para o melhor conhecimento destas es-tirpes e dos factores de risco associados. ■

Correspondência:

Andreia Luísa Cardoso dos Santos
Rua 5 de Outubro, nº16, Repolão
3770-302, Oliveira do Bairro
Tlm.: 933480032
E-mail: andreia.l.santos81@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*: Risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 3244-4252.
2. Lim KT, Yasin R, Yeo CC. Characterization of Multidrug Resistant ESBL-Producing *Escherichia coli* isolates from Hospitals in Malaysia. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2009; 1-9.
3. Bano JR, Alcalá JC, Cisneros JM. Community Infections caused by Extended-Spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (17): 1897-1902.
4. Haranda S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-Spectrum β -lactamases: Implications for the clinical Laboratory and therapy. *Korean J Lab Med.* 2008; 28: 401-412.
5. Goyal A, Prasad AP, Gupta A. Extended Spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and associated risk factors. *Indian J Med Res.* 2009; 695-700.
6. Batchoun RG, Sewdan SF, Shurman AM. Extended spectrum β -Lactamases among Gram-negative Bacterial Isolates from Clinical Specimens in three major Hospitals in Northern Jordan. *International Journal of Microbiology.* 2009; 1-6.
7. Khanfar HS, Bindayna KM, Senok AC. Extended Spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. *J Infect Dev Ctries.* 2009; 3 (4): 295-299.
8. Droga M, Balsalobre LC, Lincopan N. Extended spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae isolates in a public hospital in Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 51 (4): 203-209.
9. Lee CI, Lee NY, Yan JJ. Extended-spectrum β -lactamase-producing phenotype signifies a poor prognosis for patients with cefpodoxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009; 42: 303-309.
10. Ahmed SH, Daef EA, Badary MS. Nosocomial Blood Stream infection in intensive care units at Assiut University Hospitals (Upper Egypt) with special reference to extended spectrum β -lactamase-producing organisms. *BMC Research notes.* 2009; 2: 76.
11. Taneja N, Rao P, Arora J. Occurrence of ESBL and Amp-C β -lactamases and susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated UTI. *Indian J Med Res.* 2008; 127: 85-88.
12. Superti SV, Augusti G, Zavascki. Risk factors for and mortality of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2009; 51 (4): 211-216.
13. Lye DC, Wijaya I, Chan J. Ertapenem for Treatment of extended-spectrum Beta-lactamase-producing and Multi-drug-resistant Gram-negative bacteremia. *Ann Acad Med Singapore.* 2008; 37: 831-834.
14. Laevitt A, Chmelnitsky I, Colodner R. Ertapenem Resistance among Extended-Spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Journal of Clinical Microbiology.* 2009; 969-974.