

Infecções de corrente sanguínea por enterobactérias produtoras de metalobetalactamases: características clínicas, epidemiológicas e microbiológicas

Bloodstream infection caused by metallobetalactamase producing enterbacteriales: clinical, epidemiological and microbiological features

Mateus Lavor Lira¹.

Lilian Macambira Pinto¹.

Henry Pablo Lopes Campos e Reis².

Jorge Luiz Nobre Rodrigues¹.

Ruth Maria Oliveira².

Bruno Gomes Rodrigues dos Santos².

Evelyne Santana Girão².

¹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

² Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever características clínicas, epidemiológicas e microbiológicas das infecções de corrente sanguínea por enterobactérias produtoras de metalobetalactamase (MBL). **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, observacional no qual foi realizada coleta sistemática de dados de prontuários de pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea causada por enterobactérias produtoras de metalobetalactamases internados entre janeiro/2020 e março/2022 no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará. Foram analisadas variáveis demográficas e clínicas da população, além das características microbiológicas das espécies isoladas nas hemoculturas. **Resultados:** Foram incluídos 20 pacientes com mediana de idade de 58 anos, sendo 75% do sexo masculino. O tempo médio entre a internação e o surgimento da infecção por MBL foi de 25 dias. A bactéria mais isolada foi a *Klebsiella pneumoniae* e a metalobetalactamase identificada em todos os casos foi a NDM (*New Delhi Metallobetalactamase*). Os isolados apresentaram taxas elevadas de resistência *in vitro* a quase todos os antimicrobianos disponíveis. A mortalidade geral durante a internação foi de 35%. **Conclusão:** Infecções por bactérias produtoras de MBL apresentam elevada mortalidade intra-hospitalar e poucas opções terapêuticas disponíveis. Ressalta-se a urgência no desenvolvimento e disponibilidade de novos antimicrobianos, assim como as medidas de prevenção para evitar disseminação desses agentes.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*, Infecção Hospitalar, Farmacorresistência Bacteriana Múltipla.

ABSTRACT

Objective: To describe clinical, epidemiological and microbiological features of bloodstream infection caused by metallobetalactamase producing enterbacteriales (MBL). **Methods:** This was a descriptive retrospective study in which the medical records of patients diagnosed with bloodstream infection caused by metallobetalactamase producing enterbacteriales from January 2020 to March 2022 at care in Walter Cantídio University Hospital of the Federal University of Ceará were reviewed. The demographic and clinical variables of the selected patients and the features of blood cultures isolates were analysed. **Results:** Twenty patients were included, being the median age 58 years and 75% male gender. The average hospitalization period was 25 days for patients with MBL producing enterbacteriales. The most isolated bacteria was *Klebsiella pneumoniae* and in all the cases the metallobetalactamase identified was NDM (*New Delhi Metallobetalactamase*). There was a high *in vitro* resistance rate to almost all of the antimicrobials available. The general mortality rate during hospitalization was 35%. **Conclusion:** Infections caused by MBL producing enterbacteriales are associated with high mortality rates in intrahospital environment and there are few therapeutic options available. Therefore, the development and availability of new antibiotics are needed urgently, as well as strengthening precaution measures to prevent the spread of these agents.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; Cross Infection; Drug Resistance, Multiple, Bacterial.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

Autor correspondente: Mateus Lavor Lira, Rua Júlio Cesar, 1830, Damas, Fortaleza, Ceará. CEP: 60425-808. E-mail: mateusliral@hotmail.com.

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 17 Fev 2023; Revisado em: 11 Ago 2023; Aceito em: 31 Jan 2024.

INTRODUÇÃO

A disseminação de resistência aos antimicrobianos tem se tornado uma problemática a nível mundial, especialmente entre bactérias gram-negativas como a família *Enterobacteriaceae*. O principal mecanismo de resistência dessa família é a produção de betalactamases, que são enzimas com potencial de hidrolisar os antimicrobianos da classe mais utilizada na prática clínica, os betalactâmicos. As betalactamases podem ser classificadas em dois grandes grupos baseados no seu mecanismo catalítico, sendo esses o das serinabetalactamases e o das metalobetalactamases.¹ As metalobetalactamases (MBLs) foram inicialmente descritas em 1991 no Japão² e desde então têm se tornado um dos mecanismos de resistência mais temidos em bactérias gram-negativas, devido sua alta mortalidade, difícil tratamento e elevada capacidade de disseminação intra-hospitalar.

As enzimas MBL se caracterizam por utilizarem íons divalentes, comumente zinco, como co-fator para sua atividade catalítica com capacidade de hidrolisar todos os antimicrobianos betalactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, com exceção do aztreonam. Essas enzimas não são inativadas por inibidores de betalactamases comumente utilizados, como o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam.³ As MBL podem ser codificadas cromossomicamente ou transmitidas através de elementos genéticos móveis,⁴ facilitando sua disseminação entre os microrganismos, especialmente enterobactérias, o que potencializa a sua capacidade de causar surtos hospitalares.^{5,6}

Desde o início da década de 1990, novos genes que codificam MBLs têm sido descritos em patógenos clinicamente importantes, como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. e membros da família *Enterobacteriaceae*.^{7,8,9} Atualmente existem inúmeras subclasses de MBLs que codificam enzimas que estão disseminadas pelo mundo, sendo as principais: Imipenemase (IMP), Verona imipenemase (VIM), São Paulo metalobetalactamase (SPM), Germanimipenemase (GIM-1), Seoul imipenemase (SIM-1) e New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM-1). A NDM-1 teve sua identificação pela primeira vez em 2008 de amostras de enterobactérias no continente indiano.¹⁰

Além disso, pouco se avançou nos últimos anos na descoberta de novos antimicrobianos para tratamento de infecções por bactérias gram-negativas, e, em conjunto com a emergência deste novo mecanismo de resistência, restam poucas opções para o tratamento adequado de pacientes infectados por essas cepas, resultando em alta mortalidade.¹¹

O objetivo desse trabalho é avaliar o perfil clínico, epidemiológico e microbiológico das infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias produtoras de metalobetalactamases, e seu impacto na sobrevida dos pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, observacional no qual foi realizada coleta sistemática de dados de prontuários de pacientes internados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará entre janeiro/2020 e março/2022 que apresentaram diagnóstico de infecção de corrente sanguínea (ICS) causada por enterobactérias produtoras de metalobetalactamases. Infecção primária de corrente sanguínea laboratorial foi definida pela presença de agente patogênico identificado em uma ou mais hemoculturas positivas coletadas de sangue periférico, não estando o microrganismo identificado relacionado a outro foco infeccioso conhecido, conforme os critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde, de 2017.¹² A identificação da bactéria e o teste de sensibilidade aos antimicrobianos foram realizados de forma automatizada, utilizando o VITEK2-COMPACT (bioMérieux). Os pontos de corte para interpretação de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados seguiram a padronização do *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCAST).¹³ A sensibilidade à colistina foi apenas inferida a partir da concentração inibitória mínima (CIM) do método automatizado VITEK 2, o qual atualmente não apresenta corte definido para essa droga, visto que não dispomos no nosso laboratório do teste de microdiluição em caldo, considerado padrão-ouro. No entanto, estudos demonstram uma boa correlação de CIM do VITEK 2 com a microdiluição em caldo para algumas bactérias, dentre essas as enterobactérias.¹⁴

Em todas as amostras isoladas foi realizado o teste modificado de inativação de carbapenêmico (mCIM) e o teste modificado de inativação de carbapenêmico com EDTA (eCIM), que permitem a identificação fenotípica de produção de carbapenemase e da produção de metalobetalactamase, respectivamente. Além disso, o tipo de metalobetalactamase foi identificado por meio de teste imunocromatográfico NG-TEST CARBA 5 (NG Biotech).¹⁵

Através da análise dos prontuários dos pacientes foram coletados os seguintes dados: sexo, idade, setor de hospitalização, motivo da internação, comorbidades, uso de terapia imunossupressora, uso de ventilação mecânica, tempo de internação e desfecho clínico da internação. Além disso, os dados microbiológicos das bactérias identificadas, como sensibilidade aos antimicrobianos e tipo de metalobetalactamase identificada, foram coletados a partir do resultado das hemoculturas fornecidos pelo laboratório de microbiologia do HUWC. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio com o número de parecer 3.697.674.

RESULTADOS

Um total de 20 pacientes foram incluídos no estudo. As características clínico-epidemiológicas dos pacientes estão descritas na Tabela 1. Dois casos foram notificados em 2020,

treze casos em 2021 e cinco casos apenas nos três primeiros meses de 2022 demonstrando uma crescente significativa. Estes apresentaram uma mediana de idade de 58 anos, sendo 75% do sexo masculino. O principal motivo de internação desses pacientes foi por infecção por SARS-COV2, em 25% dos casos. As comorbidades mais comumente identificadas foram doença cardiovascular (30%) e neoplasias hematológicas (20%). O tempo médio entre a internação e o surgimento da infecção por MBL foi de 25 dias. A maior parte dos pacientes (60%) necessitou de ventilação mecânica durante a internação. A mortalidade geral durante a internação hospitalar foi de 35%. As características microbiológicas dos isolados e a sensibilidade *in vitro* estão descritas nas Tabelas 2 e 3 respectivamente. A bactéria mais isolada foi a *Klebsiella pneumoniae* (80%) e a metalobetalactamase identificada em todos os casos foi a NDM (*New Delhi Metallobetalactamase*). Os isolados apresentaram uma elevada taxa de resistência a quase todos os antimicrobianos disponíveis. Dentre eles a amicacina foi a que mostrou maior sensibilidade dentro do grupo estudado (85% de cepas sensíveis) e cerca de 15%

das cepas demonstraram resistência a todas as classes de antibióticos.

A Tabela 4 resume os principais esquemas antimicrobianos utilizados para tratamento dos pacientes após a identificação de cepa produtora de metalobetalactamase. Dois pacientes fizeram uso de esquema com Ceftazidima/avibactam + aztreonam com 100% de mortalidade. Quatro pacientes fizeram uso de polimixina B + aminoglicosídeo, com nenhum óbito. O esquema com aminoglicosídeo em monoterapia foi utilizado em 6 pacientes (por ser o único antimicrobiano com sensibilidade em antibiograma), com uma mortalidade de 66%. Oito pacientes não foram tratados ou não tiveram modificação do esquema após identificação da bactéria produtora de MBL. Tal fato pode ser justificado por vários fatores, dentre esses: óbito antes do resultado da hemocultura, ausência de sinais clínicos de infecção no dia da identificação da MBL ou classificação do paciente como cuidados paliativos exclusivos, sendo contraindicado início de nova terapia antimicrobiana.

Tabela 1. Características clínico-epidemiológicas dos pacientes com infecção de corrente sanguínea por Enterobactérias produtoras de metalobetalactamases.

Características	Frequência
Idade, anos, mediana	58 (23-85)
Sexo masculino	15 (75%)
Unidade de internação	
Enfermaria da Clínica médica	12 (60%)
UTI Clínica	6 (30%)
Enfermaria da Clínica Cirúrgica	2 (10%)
Doenças associadas	
Doença cardiovascular	6 (30%)
Diabetes Mellitus	3 (15%)
Doença renal crônica	2 (10%)
Doença hepática crônica	2 (10%)
Transplante de órgãos sólidos	1 (5%)
Neoplasia Hematológica	4 (20%)
Neoplasia de órgãos sólidos	1 (5%)
Sem comorbidades	6 (30%)
Terapia imunossupressora nos 30 dias prévios a infecção	5 (25%)
Uso de ventilação mecânica no dia da infecção	12 (60%)
Tempo de internação quando identificação de MBL, dias, média	25 (5-70)
Desfecho clínico durante a internação	
Óbito	7 (35%)
Alta	13 (65%)

Legendas: UTI: unidade de terapia intensiva; MBL: metalobetalactamases.

Tabela 2. Características das enterobactérias produtoras de MBL isoladas em hemoculturas.

Bactéria identificada	Frequência
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 (80%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (5%)
<i>Providencia stuartii</i>	1 (5%)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (5%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (5%)
Tipo de metalobetalactamase identificada	Frequência
NDM	20 (100%)

Legendas: NDM: *New Delhi Metallobetalactamase*.

Tabela 3. Suscetibilidade *in vitro* das enterobactérias produtoras de metalobetalactamases pelo método VITEK 2.

Antimicrobiano testado	Taxa de suscetibilidade, %	
	Susceptível	Resistente
Ampicilina	-----	100%
Ampicilina/sulbactam	-----	100%
Piperacilina/Tazobactam	-----	100%
Cefuroxima	-----	100%
Ceftazidima	-----	100%
Ceftriaxona	-----	100%
Cefepima	-----	100%
Imipenem	-----	100%
Meropenem	-----	100%
Amicacina	17 (85%)	3 (15%)
Gentamicina	12 (60%)	8 (40%)
Ciprofloxacina	-----	100%
Colistina*	9 (45%)	11 (55%)

*A sensibilidade da colistina foi inferida a partir do método automatizado VITEK 2.

Tabela 4. Esquemas antimicrobianos utilizados para tratamento das infecções após identificação da MBL.

Esquema utilizado	Pacientes	Óbitos
Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam	2 (10%)	2 (100%)
Polimixina B + Aminoglicosídeo	4 (20%)	0
Aminoglicosídeo	6 (30%)	4 (66%)
Nenhum antibiótico		
Cuidados paliativos	1 (5%)	1 (100%)
Sem sinais clínicos de infecção	7 (35%)	0

DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstra a emergência de enterobactérias produtoras de MBL no nosso meio, com difícil tratamento e potencial morbimortalidade associada. No Brasil, o primeiro relato de identificação de NDM foi em 2013 em uma cultura de *Providencia rettgeri* isolada de um fragmento de tecido de um paciente do estado do rio grande do sul.¹⁶ Desde então esse e outros genes que codificam metalobetalactamase têm sido identificados em todo o país.

Não achamos relatos na literatura de casos de metalobetalactamases no estado do Ceará, demonstrando o pioneirismo deste trabalho no estado. No Hospital Universitário Walter Cantídio, o primeiro caso foi notificado em 2020 e, desde então, vem apresentando um número crescente de casos, especialmente na unidade de onco-hematologia.

Os dados do nosso estudo são semelhantes aos relatados por outros autores,¹⁷ incluindo uma prevalência maior em pacientes >50 anos, do sexo masculino e portadores de neoplasias hematológicas. Na nossa casuística, a mortalidade dos pacientes que fizeram terapia antimicrobiana foi de 50% (total de 12 pacientes). Outros autores demonstram uma taxa de mortalidade de 17%, com mortalidade menor em comparação com pacientes infectados por bactérias produtoras de KPC.¹⁸

As cepas analisadas no nosso estudo apresentam resistência a maior parte dos antimicrobianos disponíveis, restando apenas alternativas com baixa potência e alta toxicidade, como os aminoglicosídeos e as polimixinas, que usualmente são utilizados de forma combinada para tratamento dessas infecções.¹⁹

O esquema ideal para tratamento das MBL ainda não está bem estabelecido, no entanto a combinação de ceftadizima/

avibactam com aztreonam tem se mostrado promissora. Ressalta-se, porém, essa combinação ainda é pouco disponível em muitos hospitais públicos devido seu alto custo.¹¹ Outra alternativa terapêutica é o cefiderocol, que apresenta boa ação contra bactérias produtoras de metalobetalactamases devido sua capacidade de sequestrar o sistema de transporte de ferro da bactéria, conseguindo alcançar uma maior concentração periplasmática da droga.²⁰ No entanto, os dados de eficácia para tratamento de MBL ainda são escassos e essa droga ainda não está disponível no Brasil.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, sem grupo controle, com número pequeno de pacientes sem estratificação por gravidade. Muitos desses pacientes apresentavam várias comorbidades, tempo prolongado de internação, o que dificulta a interpretação das causas do óbito, se atribuídos ou não à infecção por MBL. Além disso, alguns pacientes não fizeram uso de antimicrobianos específicos para tratamento da MBL. Várias foram as justificativas para esse fato, dentre essas a ocorrência do óbito antes do resultado da cultura, a evolução para cuidados paliativos exclusivos ou ausência de quadro clínico de infecção.

CONCLUSÃO

As infecções de corrente sanguínea por bactérias produtoras de metalobetalactamase constituem uma complicação importante e de difícil tratamento em pacientes com tempo de internação prolongado (> 2 semanas), podendo ter grande impacto no tempo de internação e na morbimortalidade intra-hospitalar. Dessa forma, ressalta-se a urgência no desenvolvimento e disponibilização de novas drogas para tratamento dessas infecções, além de vigilância ativa dos casos para prevenir surtos e uma maior disseminação dessas cepas entre os hospitais.

REFERÊNCIAS

1. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1980;289(1036):321-31.
2. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(1):147-51.
3. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(6):1211-33.
4. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):306-25.
5. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2010;10(9):597-602.
6. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. Clin Infect Dis. 2018;66(8):1290-1297.
7. Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo JD, et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44(4):891-7.
8. Riccio ML, Franceschini N, Boschi L, Caravelli B, Cornaglia G, Fontana R, et al. Characterization of the metallo- β -lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of blaIMP

- allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(5):1229-35.
9. Yan JJ, Ko WC, Wu JJ. Identification of a plasmid encoding SHV-12, TEM-1, and a variant of IMP-2 metallo-beta-lactamase, IMP-8, from a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(8):2368-71.
10. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new Metallo-β-Lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5046-54.
11. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-β-lactamase-Producing Enterobacteriales. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):1871-1878.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasília: ANVISA; 2017 [acesso em: 15 fev 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/caderno-2-criterios-diagnosticos-de-infeccao-relacionada-a-assistencia-a-saude.pdf>/view
13. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMS e diâmetros de halos [internet]. [place unknown]: BrCAST; 2019 [acesso em: 15 fev 2023]. Disponível em: <http://brcast.org.br/documents>/
14. Girardello R, Cury AP, Franco MR, Di Gióia TR, Almeida JN Jr, de Araújo MR, et al. Colistin susceptibility testing and Vitek-2™: is it really useless? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91(4):309-311.
15. Sfeir MM, Hayden JA, Fauntleroy KA, Mazur C, Johnson JK, Simner PJ, et al. EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method: a Phenotypic Método for Detecting Metallo-β-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol*. 2019;57(5):e01757-18.
16. Carvalho-Assef AP, Pereira PS, Albano RM, Berião GC, Chagas TP, Timm LN, et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(12):2956-7.
17. Marra AR, Pereira CA, Gales AC, Menezes LC, Cal RG, de Souza JM, et al. Bloodstream infections with metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology, and clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):388-90.
18. Seo H, Kim HJ, Kim MJ, Chong YP, Kim SH, Lee SO, et al. Comparison of clinical outcomes of patients infected with KPC- and NDM-producing Enterobacteriales: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1167.e1-1167.e8.
19. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521-547.
20. Wang C, Yang D, Wang Y, Ni W. Cefiderocol for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Systematic Review of Currently Available Evidence. *Front Pharmacol*. 2022;13:896971. Erratum in: *Front Pharmacol*. 2022;13:976792.

Como citar:

Lira ML, Pinto LM, Reis HP, Rodrigues JL, Oliveira RM, Santos BG, et al. Infecções de corrente sanguínea por enterobactérias produtoras de metalobetalactamases: características clínicas, epidemiológicas e microbiológicas. *Rev Med UFC*. 2025;65:e83555.