

Artigo Original

Open Access

Delineamento de infecções em um hospital universitário por bactérias produtoras de metalobetalactamases: mapeando o inimigo!

Henry Campos REIS¹, Antonio Gutierrez DE MELO², Francisco Lennon ROSA², Vladimir do Nascimento ARAGÃO², Ruth Maria OLIVEIRA³, Evelyne Santana GIRÃO¹, Mateus Lavor LIRA⁴, Germana Perdigão AMARAL⁴, Jorge Luiz RODRIGUES⁵,

¹Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brasil.; ²Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brasil.; ³Serviço de Infectologia do HUWC, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brasil.; ⁴Programa de Residência Médica em Infectologia da UFC; ⁵ Faculdade de Medicina da UFC, Fortaleza, Brasil.

Autor correspondente: Reis HP, henrypabloreis@yahoo.com.br

Submetido em: 31-03-2023 Reapresentado em: 23-06-2023 Aceito em: 04-09-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: determinar a prevalência e a mortalidade relacionada a infecções causadas por metalobetalactamases (MBL) e descrever o perfil epidemiológico, clínico e microbiológico dessas infecções e a terapêutica utilizada, em um hospital universitário do Ceará-BR, no período de 2021 e 2022. **Método:** foi realizado um estudo transversal, retrospectivo. Foi feita a coleta sistemática de dados de prontuários de pacientes internados no hospital, que foram, posteriormente, armazenados em um banco de dados. Foram incluídos todos os pacientes internados em leitos de enfermaria ou de UTI, que tiveram o diagnóstico de infecção com perfil de resistência ampliada, após 48 horas de internação. Os dados foram avaliados de acordo com sua frequência absoluta (n), frequência relativa (%) e medidas de tendência central. **Resultados:** A prevalência de infecções por MBL, entre todas com resistência ampliada, foi de 47,9%. A média de idade dos pacientes foi de 61,8 anos e o gênero masculino foi o mais acometido (65,8%). A área de internação com maior número de casos foi a Clínica Médica (20,3%). Em 40,5% dos casos, os pacientes estavam em uso de ventilação mecânica. A hemocultura foi o exame microbiológico mais prevalente (38%) no diagnóstico das infecções. As neoplasias foram a principal causa das internações dos pacientes (34%). A bactéria mais isolada foi a *Klebsiella pneumoniae* (65,8%) e o gene de resistência prevalente foi o *New Delhi* Metalobetalactamase (NDM), estando presente em 77,2% dos casos. Os isolados se mostraram resistentes a quase todos os antimicrobianos (ATMs) testados. Os ATMs mais capazes de combater essas infecções *in vitro* foram a colistina, a gentamicina e a amicacina. A polimixina B foi o ATM mais utilizado, compondo, total ou parcialmente, o tratamento de 41,8% dos pacientes. A taxa de mortalidade foi de 43%. Com isso, relatamos, de forma inédita, a presença de bactérias produtoras de MBL no Ceará, com elevada prevalência e mortalidade. **Conclusão:** Nossos resultados apontam para o esgotamento das opções terapêuticas contra esses patógenos e para a urgência de buscar novos tratamentos.

Palavras-chaves: farmacorresistência bacteriana múltipla; infecção hospitalar; resistência beta-lactâmica; infecções bacterianas.

Delineation of infections in a university hospital by bacteria producers of metalobetalactamases: mapping the enemy!

Abstract

Objective: to determine the prevalence of metallo-beta-lactamase (MBL) infections, as well as to outline the epidemiological, clinical, and microbiological profile of these infections and the therapeutic approaches used to combat them in a hospital in Ceará, Brazil, during the period of 2021 and 2022. **Methods:** A cross-sectional retrospective study was conducted. Systematic data collection was performed from medical records of hospitalized patients, which were subsequently stored in a database. All patients admitted to the ward or ICU who were diagnosed with MBL infection based on microbiological tests conducted after 48 hours of hospitalization were included in this study. According to these criteria, 79 patients were included in our study. The data were evaluated based on their absolute frequency (n), relative frequency (%), and measures of central tendency. **Results:** The prevalence of MBL infections among all resistant infections was 47,9%. The average age of the patients was 61.8 years, and the male gender was the most affected (65,8%). The medical clinic had the highest number of cases (20,3%). In 40,5% of the cases, patients were using mechanical ventilation. Blood culture was the most prevalent microbiological test (38%) for diagnosing the infections. Neoplasms were the main cause of patient admissions (34%). The most isolated bacterium was *Klebsiella pneumoniae* (65,8%), and the prevalent resistance gene was *New Delhi* Metallo-beta-lactamase (NDM), present in 77,2% of cases. The isolates showed resistance to almost all tested antimicrobials (AMs). The most effective AMs *in vitro* against these infections were colistin, gentamicin, and amikacin. Polymyxin B was the most commonly used AM, comprising either entirely or partially the treatment for 41,8% of patients. The mortality rate was 43%. Thus, we report for the first time the presence of MBL-producing bacteria in Ceará, with a high prevalence and mortality rate. **Conclusion:** These results indicate the depletion of therapeutic options against these pathogens and the urgent need to seek new treatments.

Key-words: drug resistance; multiple; bacterial; cross infection; beta-lactam resistance; bacterial infections.



Introdução

As metalobetalactamases (MBLs) são enzimas que conferem às bactérias a capacidade de resistir à ação de, praticamente, todos os antimicrobianos (ATMs) conhecidos¹. Por serem de difícil tratamento, as infecções por bactérias produtoras de MBLs aumentam o tempo de internamento e a morbimortalidade nos hospitais² e alavancam os custos dos sistemas de saúde³. A resistência antimicrobiana é apontada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das maiores ameaças à saúde pública global. Portanto, o combate às MBLs é uma urgência⁴.

As MBLs são enzimas capazes de hidrolisar todos os betalactâmicos, com exceção do aztreonam⁵. Com isso, restam poucas opções terapêuticas para tratar pacientes infectados com bactérias produtoras de MBLs^{6,7}. Além de integrarem o DNA cromossômico, os genes dessas enzimas estão presentes em estruturas genéticas móveis, como os plasmídeos, o que facilita a sua disseminação^{8,9}. Inúmeras subclasses de MBLs de importância clínica foram descritas na literatura médica, sendo as mais frequentes: *New Delhi* Metalobetalactamase (NDM), Imipenemase (IMP), *Verona* Imipenemase (VIM), São Paulo Metalobetalactamase (SPM), *German* Imipenemase (GIM) e *Seoul* Imipenemase (SIM)^{10,11}.

As MBLs, em geral, podem ocasionar o que é chamado de infecção com perfil de resistência ampliada. Essas infecções foram classificadas por Pearson *et al.* em: Multidroga Resistentes (MDR), que são resistentes a, pelo menos, três categorias antimicrobianas; Extensivamente Resistentes (XDR), que são sensíveis a, no máximo, duas categorias antimicrobianas; Pan-Resistentes (PDR), que são resistentes a todas as categorias antimicrobianas¹². Os principais gêneros e espécies microbianas produtoras de betalactamases nos hospitais brasileiros e os respectivos percentuais de cepas resistentes aos betalactâmicos são: *Klebsiella pneumoniae* (~40%), *Pseudomonas aeruginosa* (~40%), *Escherichia coli* (~10%), *Acinetobacter* spp. (~85%) e *Enterobacter* spp. (~20%)¹³.

As infecções causadas por bactérias produtoras de MBLs são uma grande preocupação atual dos órgãos de saúde devido à disseminação global desses patógenos¹⁴. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em uma nota técnica de 2022, alertou para o aumento desse tipo de resistência bacteriana e apontou a coprodução de carbapenemases como um agravante¹⁵. Os antibióticos atuais têm pouca eficácia contra essas infecções, ratificando a preocupação dos profissionais de saúde para o esgotamento terapêutico. Ademais, as pesquisas realizadas nos últimos anos para chegar a um tratamento eficaz e acessível contra esses microrganismos foram bastante limitadas. Os inibidores de MBL com patentes registradas não possuem dados publicados de avaliações *in vitro* e *in vivo*. Não há um tratamento aprovado no Brasil para tratar essas infecções, que possuem elevada taxa de mortalidade⁷.

No Brasil, o primeiro relato da presença intra-hospitalar de bactéria produtora de MBL ocorreu em 2013, no Rio Grande do Sul¹⁶. Desde então, foi feito o registro desse mecanismo de resistência em vários outros estados brasileiros¹⁵. Não encontramos nenhum relato na literatura científica sobre a presença de bactérias produtoras de MBLs nos hospitais do Ceará, o que demonstra o pioneirismo desse estudo no estado. Nosso objetivo foi determinar a prevalência e a taxa de mortalidade de infecções causadas por metalobetalactamases e delinear o perfil

epidemiológico, clínico e microbiológico dessas infecções e a terapêutica utilizada em um hospital universitário do Ceará-BR, no período de 2021 e 2022.

Métodos

Foi realizado um estudo transversal e retrospectivo. O complexo hospitalar no qual ele foi conduzido é um hospital terciário, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), para onde são encaminhados pacientes portadores de diversas patologias clínicas e cirúrgicas, de variadas especialidades. Este hospital atende pacientes ambulatoriais e internados e fornece diversos serviços de saúde de alta complexidade.

Foi feita a coleta sistemática de dados de prontuários de pacientes internados em leitos de enfermaria ou de UTI, nos anos de 2021 e 2022, que tiveram o diagnóstico de infecção por patógeno com perfil de resistência ampliada, em exames microbiológicos realizados após, no mínimo, 48 horas de internação. Os dados microbiológicos das infecções com perfil de resistência ampliada foram fornecidos pelo Laboratório de Microbiologia do hospital. Foram consideradas infecções com perfil de resistência ampliada as MDR, XDR e PDR, de acordo com as definições de Pearson *et al.*¹² para essas classes.

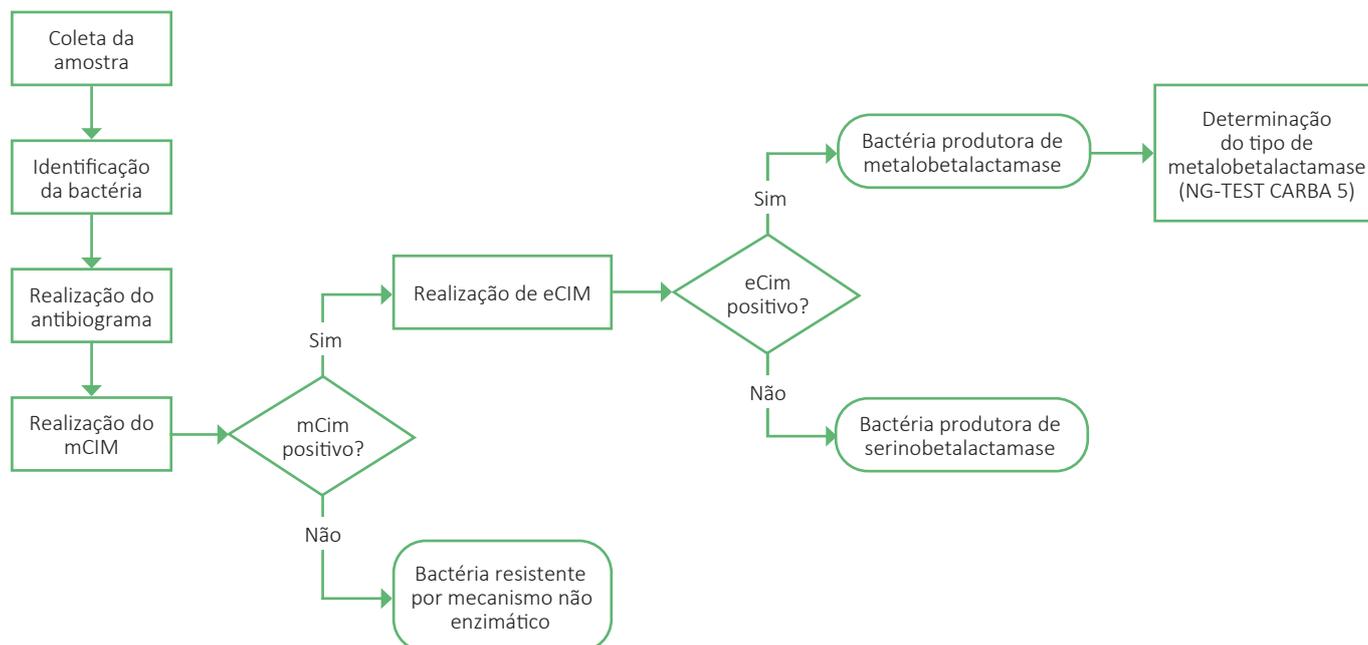
Os dados coletados foram armazenados em um banco, construído especificamente para este fim. No banco de dados foram incluídas as seguintes variáveis: gênero, idade, motivo da internação, setor de hospitalização, tipo de exame microbiológico, se em uso de ventilação mecânica invasiva, bactéria isolada, gene de resistência identificado, perfil de sensibilidade do patógeno aos ATMs, tratamento farmacológico e desfecho clínico. Com esse banco inicial, foram feitas as análises de prevalência das infecções por MBLs, entre todas as com perfil de resistência ampliada. A seguir, foram filtradas apenas as infecções por bactérias produtoras de MBLs, para a posterior realização de todas as demais análises. Os dados foram avaliados segundo a frequência absoluta (n), frequência relativa (%) e medidas de tendência central com o uso do programa Microsoft Excel versão 2019. Foi feita uma correlação entre o desfecho clínico e o tratamento utilizado, sendo empregado o teste exato de Fisher. Para tal, foi utilizado o programa IBM SPSS Statistics versão 24.0^o.

No Laboratório de Microbiologia do hospital, a identificação da bactéria e o teste de sensibilidade aos ATMs foram realizados de forma automatizada, utilizando o VITEK2-COMPACT^o. Para a interpretação dos resultados do teste de sensibilidade aos ATMs foi utilizada a versão 11.0 da padronização do *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCAST). Para a identificação do perfil de resistência das bactérias isoladas foram realizados o teste modificado de inativação de carbapenêmico (mCIM) para as enterobactérias e para as pseudomonas, o teste modificado de inativação de carbapenêmico com EDTA (eCIM) para as enterobactérias, que permitiram determinar, respectivamente, o tipo de mecanismo de resistência (se enzimático ou não enzimático) e, para os patógenos com mecanismo de resistência enzimático, o fenótipo de produção de betalactamase (SBL ou MBL). Por fim, para a determinação do gene de resistência, foi feito o teste imunocromatográfico NG-TEST CARBA 5^o (Figura 1).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital no qual os pacientes deste estudo estavam internados, com o número de parecer 3.697.674.



Figura 1. Fluxograma para a determinação do fenótipo de resistência de bactérias com resistência ampliada



Resultados

Foram identificados 165 casos de infecções com perfil de resistência ampliada. Destes, em 79 ocorreu a produção de MBL. Portanto, a prevalência de infecções por MBL no período foi de 47,9%. Entre 2021 e 2022, foi observado um aumento de 39,4% no número de infecções por MBLs.

A média de idade dos pacientes infectados com bactérias produtoras de MBLs foi de 61,8 anos (54,5-73,5), sendo 27 do sexo feminino e 52 do sexo masculino. A área de internação com mais pacientes acometidos foi a Clínica Médica (n = 16), seguido da Geriatria (n = 11), Cardiologia (n = 10) e Hematologia (n = 10). Entre os motivos das internações, o mais prevalente foram as neoplasias (34%). Em 40,5% dos casos, os pacientes estavam em uso de ventilação mecânica invasiva no momento da coleta da amostra para o exame microbiológico. O tipo de exame microbiológico mais solicitado foi a hemocultura (n = 30), seguido de cultura de cultura de aspirado traqueal (n = 22) e urocultura (n = 20). A tabela 1 exibe as informações do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes deste estudo.

Do total, 83,5% dos microrganismos produtores de MBLs isolados foram enterobactérias e todos foram bacilos gram-negativos. A bactéria produtora de MBL mais isolada foi a *K. pneumoniae* (65,8%), seguida por *P. aeruginosa* (16,5%). O gene de resistência de MBL mais identificado foi o NDM (77,2%) e, em seguida, o IMP (20,3%). Foram identificados 3 casos de dupla expressão de genes de resistência, sendo dois de NDM com *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e um de IMP com KPC.

Os isolados se mostraram resistentes a quase todos os ATMs disponíveis. Em 15,2% dos casos (n = 12), as bactérias foram resistentes a todos os ATMs testados. Os ATMs mais capazes de combater as bactérias isoladas *in vitro* foram a colistina (65,8% das bactérias se mostraram sensíveis nos testes), a gentamicina (45,8% de isolados sensíveis) e a amicacina (42,4% de isolados sensíveis). A tabela 2 exibe as características microbiológicas e a tabela 3 exibe os dados de sensibilidade *in vitro* dos isolados.

Tabela 1. Perfil Clínico-epidemiológico de infecções por bactérias produtoras de MBL em um hospital universitário de Fortaleza-CE-Brasil, nos anos de 2021 e 2022.

Característica	Frequência n (%)
Idade (anos)	61,8 (54,5-73,5)
Sexo	
Masculino	52 (66%)
Feminino	27 (34%)
Unidade de internação	
Enfermaria da Clínica médica	16 (20,2%)
Geriatria	11 (13,9%)
Cardiologia	10 (12,7%)
Hematologia	10 (12,7%)
Outros	32 (40,5%)
Causa da internação	
Neoplasia (Não Hematológica)	15 (19%)
Neoplasia Hematológica	12 (15%)
Covid-19	10 (12,6%)
Outras	42 (53,4%)
Uso de ventilação mecânica	
Sim	32 (40,5%)
Não	47 (59,5%)
Desfecho clínico	
Alta	45 (57%)
óbito	34 (43%)
Exame microbiológico ¹	
Hemocultura	30 (37,6%)
Aspirado Traqueal	22 (23,1%)
Urocultura	20 (21,0%)
Outros	23 (24,3%)

¹Em alguns pacientes foram realizados mais de um exame microbiológico

Tabela 2. Espécies de bactérias isoladas e genes de resistência identificados nas infecções por bactérias produtoras de MBL, em um hospital universitário de Fortaleza-CE-Brasil, nos anos de 2021 e 2022.

Característica Microbiológica	Frequência (%)
Bactéria identificada	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	65,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16,4
<i>Providencia stuartii</i>	5,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	3,8
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	3,8
<i>Serratia marcescens</i>	2,5
<i>Morganella morganii</i>	1,3
<i>Proteus mirabilis</i>	1,3
Gene de resistência identificado	
NDM	77,2
IMP	20,3
Não testado	2,5

Tabela 3. Teste de sensibilidade das infecções por bactérias produtoras de MBL, em um hospital universitário de Fortaleza-CE-Brasil, nos anos de 2021 e 2022.

Antimicrobiano	Suscetibilidade (%)	Resistência (%)
Ampicilina	0	100
Ampicilina/sulbactam	0	100
Piperacilina/tazobactam	0	100
Cefuroxima	0	100
Ceftazidima	0	100
Ceftriaxona	0	100
Cefepima	0	100
Imipenem	0	100
Meropenem	0	100
Amicacina	31,6	68,4
Gentamicina	34,2	65,8
Ciprofloxacina	0	100
Colistina	65,8	34,2

A polimixina B foi o ATM mais utilizado no tratamento dos pacientes, compondo, total ou parcialmente, a estratégia terapêutica de 41,8% dos casos, principalmente em associação com a amicacina (12,6%). A taxa de mortalidade dos pacientes em cujos tratamentos estava presente a polimixina B foi de 48,5%.

No total, 29 pacientes não receberam tratamento específico para a infecção por bactéria produtora de MBL, com uma taxa de 39,3% de óbitos entre eles. Na maior parte destes casos (n = 18), os pacientes apresentaram-se clínica e laboratorialmente estáveis no momento do recebimento dos exames microbiológicos, apontando para uma possível colonização. Nos demais casos (n = 11), houve óbito precoce dos pacientes ou o quadro clínico levou a equipe médica a optar por realizar cuidados paliativos, sem a submissão dos pacientes a tratamentos farmacológicos mais agressivos.

A taxa de mortalidade dos indivíduos identificados com infecção por bactérias produtoras de MBL, no período total do estudo, foi de 43%. Os tratamentos mais utilizados nos pacientes que foram a óbito foram a associação de polimixina B com gentamicina (n = 7), polimixina B com amicacina (n = 3) e polimixina B em monoterapia (n = 3). Em todos os casos em que foi realizada a combinação de Ceftazidima/Avibactam com Aztreonam (n = 4), os pacientes foram a óbito, possivelmente pela criticidade de seus estados clínicos.

Os tratamentos mais utilizados nos indivíduos que receberam alta (n = 45) foram: polimixina B com amicacina (n = 7), polimixina B com meropenem (n = 4) e polimixina B em monoterapia (n = 4). A tabela 4 exibe os tratamentos utilizados e os desfechos clínicos dos pacientes deste estudo.

Tabela 4. Esquemas antimicrobianos utilizados para tratamento das infecções por bactérias produtoras de MBL, em um hospital universitário de Fortaleza-CE-Brasil, nos anos de 2021 e 2022.

Esquema Utilizado	Pacientes n (%)	Óbitos n (%)
Polimixina B + Amicacina	10 (12,6)	3 (30)
Polimixina B + Gentamicina	7 (8,9)	7 (100)
Polimixina B	7 (8,9)	3 (42,8)
Polimixina B + Meropenem	7 (8,9)	2 (28,6)
Gentamicina	4 (5,1)	1 (25)
Meropenem	4 (5,1)	1 (25)
Ceftazidima/Avibactam + aztreonam	4 (5,1)	4 (100)
Amicacina	3 (3,8)	1 (33,3)
Outros	4 (5,0)	3 (75)
Sem tratamento por melhora clínica	18 (22,7)	0 (0)
Sem tratamento por óbito precoce ou cuidados paliativos	11 (13,9)	11 (100)

Aplicando o teste exato de fisher (p-valor < 0,001) detectamos que a distribuição da frequência do esquema utilizado é diferente entre os óbitos e os não óbitos.

Discussão

No presente estudo, as infecções por bactérias produtoras de MBL apresentaram quase 48% de prevalência, entre as infecções com resistência ampliada. No Brasil, o primeiro caso relatado desse mecanismo de resistência ocorreu em 2013, em um Hospital do Rio Grande do Sul¹⁶. Nossos resultados sugerem, de maneira inédita, que, 10 anos depois, essas infecções atravessaram o país e chegaram ao estado do Ceará. Portanto, este trabalho, ao ser analisado em conjunto com outros da literatura especializada, mostra que essas infecções estão se disseminando nos hospitais do Brasil.

Resultado de prevalência similar ao deste trabalho foi obtido em um estudo multicêntrico conduzido em Cuba, onde, de um total de 357 isolados multirresistentes, em 42,5% houve o isolamento de bactérias produtoras de MBL¹⁷. Ghasemian et al. concluíram que aproximadamente metade dos isolados de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos, nos hospitais do Irã, eram produtores de MBL¹⁸. Goel et al. também chegaram a resultados similares, ao conduzirem um estudo prospectivo, durante 15 meses, em um hospital terciário da Índia, com amostras de aspirados endotraqueais. Eles verificaram que 53,85% de isolados investigados de *P. aeruginosa* e 48,72% de isolados analisados de espécies de *Acinetobacter* eram produtoras de MBL¹⁹. Esses dados geram bastante preocupação, pois indicam a disseminação intra-hospitalar de um mecanismo que possibilita aos patógenos resistirem a praticamente todos os antibióticos disponíveis no mercado.

No nosso estudo, a maior prevalência ocorreu em pacientes com mais de cinco décadas de vida. De fato, pacientes com idades mais avançadas são mais suscetíveis às infecções nosocomiais²⁰. Isso está relacionado com a imunossenescência, que ocorre com o envelhecimento²¹. Além disso, no nosso estudo, isso também pode estar relacionado com o perfil dos pacientes. O principal motivo

das internações dos pacientes foram as neoplasias, cujas maiores incidências ocorrem em pessoas com idades mais avançadas²². Em um estudo retrospectivo realizado por Seo *et al.*, entre 2010 e 2019, em pacientes com isolados de enterobactérias produtoras de MBL, todos os pacientes tinham acima de 50 anos²³. Logo, no que diz respeito à idade de acometimento, o perfil epidemiológico foi similar aos pacientes do nosso estudo. Essa pesquisa foi realizada na Coréia do Sul, em um hospital terciário, que é o mesmo nível de atenção à saúde do hospital deste estudo.

No nosso estudo, dois terços dos pacientes acometidos foram do sexo masculino, uma prevalência duas vezes maior do que a do sexo feminino. Resultados similares foram alcançados em vários outros estudos. Garcia *et al.* traçaram o perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias de resistência ampliada em um hospital de Minas Gerais. Nele, foi visto um maior predomínio de infecções no sexo masculino (57%)²⁴. Voidazan *et al.*, ao analisarem 1024 casos de infecções hospitalares na Romênia, indicaram que 58,1% dessas infecções acometeram o sexo masculino²⁵. No estudo de Seo *et al.*, 66% dos pacientes acometidos por isolados produtores de MBL eram do sexo masculino²³. Cohen *et al.* fizeram um estudo de coorte retrospectivo para investigar se o risco de adquirir infecções, na comunidade ou intra-hospitalar, recebia influência do gênero dos pacientes. Mais de 200 mil pacientes, de todas as idades, tratados em hospitais dos Estados Unidos, foram analisados. Os autores concluíram que, em todas as faixas etárias, o risco de aquisição de infecções de corrente sanguínea e infecções pós-cirúrgicas era significativamente maior nos homens do que nas mulheres. Eles apontaram algumas explicações para isso, como diferenças biológicas na pele de homens e de mulheres, maior colonização bacteriana da pele ao redor de cateteres nos homens do que nas mulheres e diferenças na morfologia dos pelos entre os gêneros. Os pelos dos homens são mais ásperos e grossos, o que compromete a adesão de curativos e facilita a infecção²⁶. Portanto, observa-se também que o gênero masculino é um possível fator de risco para a aquisição de infecções hospitalares.

Além do perfil de idade e de gênero, outros fatores podem ter predisposto os pacientes acompanhados neste estudo a maiores riscos de adquirirem infecções com resistência ampliada. Um deles é a alta prevalência de pacientes com neoplasias. Haukland *et al.* realizaram um estudo em que, entre outros parâmetros, compararam a aquisição de infecções hospitalares entre um grupo de 812 pacientes com câncer e um grupo de 5908 pacientes sem câncer. Eles concluíram que a aquisição de infecções foi significativamente maior nos pacientes com câncer²⁷. Algumas explicações para isso são o uso elevado de medicamentos imunossupressores, como quimioterápicos²⁸, o maior uso de cateteres de acesso venoso central e o maior uso de sondas²⁹. Outro fator que aumenta o risco de aquisição de infecções é o uso de dispositivos invasivos³⁰. Em 40,5% dos pacientes acompanhados no nosso estudo, ocorreu o uso de ventilação mecânica invasiva. Os materiais utilizados para ventilar artificialmente os pacientes podem ser reservatórios de bactérias e o uso desse tipo de artifício, em geral, aumenta o tempo de internação³¹.

As enterobactérias foram, amplamente, os patógenos mais isolados neste estudo (83,5%). Isso é mais um indício do quanto essa família bacteriana causa infecções resistentes em pacientes hospitalizados e o quanto elas se disseminam rapidamente no meio intra-hospitalar. No Brasil, em uma avaliação dos indicadores nacionais das infecções relacionadas à assistência à

saúde e resistência microbiana, foi visto que 20% de todas as enterobactérias isoladas em serviços de saúde do país eram patógenos com resistência ampliada¹³. Entre os microrganismos dessa família, a *K. pneumoniae* foi a bactéria mais isolada (65,8% do total de infecções por MBL) no nosso estudo. Seo *et al.*, ao conduzirem estudos com pacientes infectados por enterobactérias produtoras de MBL, também obtiveram uma maior taxa de isolamento de *K. pneumoniae*²³. Porém, a taxa obtida por eles (26%) foi significativamente menor do que a obtida no presente estudo. No Brasil, 40% das cepas de *K. pneumoniae* possuem resistência ampliada¹³. Nossos resultados, portanto, apontam para um predomínio significativo de *K. pneumoniae* nas infecções produtoras de MBL.

Outro patógeno com presença significativa nos isolados dos pacientes deste estudo foi a *P. aeruginosa*. Essa bactéria causa vários quadros infecciosos, como pneumonias e infecções gastrointestinais, nos seres humanos. Além disso, essas infecções são de difícil tratamento, o que causa uma elevada taxa de morbimortalidade nos pacientes acometidos. Uma provável explicação para essa dificuldade de tratamento é a disseminação global de MBL em cepas dessa bactéria³². Dawadi *et al.*, por exemplo, observaram que 14% dos isolados dessa bactéria nos hospitais de Nepal eram produtores de MBL³³. No Brasil, de acordo com a ANVISA, 40% das cepas de *P. aeruginosa* são resistentes aos betalactâmicos¹³. Além disso, essa bactéria possui outros mecanismos, além das betalactamases, para resistir à ação dos antibióticos. Logo, a presença desse patógeno em mais de 16% das infecções analisadas neste estudo reforça o alerta para os órgãos de saúde e comunidade assistencial para a urgência de buscar soluções terapêuticas efetivas contra essas infecções.

Neste estudo, os isolados produtores de MBL apresentaram, *in vitro*, altíssimas taxas de resistência a praticamente todos os antibióticos testados. Como pode ser visto na tabela 3, para a maioria dos ATMs, todas as cepas foram resistentes. Isso reforça que tem ocorrido um esgotamento das opções terapêuticas para o tratamento dessas infecções. Tan *et al.* revisaram os tratamentos utilizados nos pacientes infectados por patógenos produtores de MBL e os avanços obtidos nessa terapêutica. De acordo com os autores, os ATMs que mais são usados historicamente para tratar esses pacientes são as polimixinas, os aminoglicosídeos, as tetraciclina e a fosfomicina. Porém, de acordo com a mesma revisão, não há, na literatura, estudos clínicos robustos que apoiem o uso generalizado desses fármacos para o tratamento dos pacientes acometidos por bactérias produtoras de MBL³⁴.

Nos pacientes avaliados no nosso estudo, a polimixina B foi o fármaco mais utilizado, seja em monoterapia ou em associação com outros ATMs, principalmente com a amicacina. Uma das razões para isso é o apontamento feito na literatura de que as polimixinas constituem o recurso terapêutico com mais achados clínicos que sugerem uma boa eficácia contra patógenos produtores de MBL. Porém, o seu uso deve ser feito com cautela, pois esse fármaco é nefrotóxico³⁵. A possível eficiência desse fármaco contra bactérias produtoras de MBL pode ser justificada, em parte, pelo seu mecanismo de ação. As polimixinas agem nos lipopolissacarídeos (LPS) presentes na membrana externa desses patógenos. As MBL, por sua vez, estão localizadas no citoplasma da célula e, com isso, não conseguem, em teoria, hidrolisar este antibiótico³⁶. O nosso estudo, contudo, não reforça esses achados, pois os pacientes tratados com polimixina B apresentaram uma alta taxa de mortalidade, com quase metade dos pacientes indo a óbito.

Em relação aos avanços da terapêutica contra bactérias produtoras de MBL, Tan *et al.* observaram que o uso combinado de ceftazidima-avibactam com aztreonam mostrava-se promissor³⁴. No nosso estudo, quatro pacientes foram tratados com essa combinação de fármacos. Todos eles, contudo, foram a óbito. O cefiderocol também tem se apresentado como um tratamento clínico bastante promissor. Porém, esse fármaco não está disponível comercialmente no Brasil³⁴.

Este trabalho foi conduzido em um grande centro de atenção terciária à saúde, que atende pacientes, em geral, com doenças complexas, como neoplasias. Muitas dessas patologias predispõem os pacientes a um maior risco de adquirirem infecções nosocomiais. Por essa razão, neste hospital, o número de pacientes acometidos com infecções de resistência ampliada pode ser naturalmente maior do que em outros hospitais. Além disso, a maior complexidade das doenças de base também aumenta a taxa de mortalidade dos pacientes que adquirem infecções intra-hospitalares resistentes. Em nosso trabalho, não foi possível remover essa variável das análises de taxa de mortalidade. Em trabalhos subsequentes devem ser feitas comparações entre grupos de pacientes infectados com bactérias de perfil de resistência ampliada e grupos de pacientes com quadros clínicos similares aos primeiros, mas que não foram acometidos com essas infecções.

Conclusão

Neste estudo, relatamos, de maneira inédita, a presença de bactérias produtoras de MBL em um hospital do estado do Ceará-BR. Com isso, chamamos a atenção para a disseminação intra-hospitalar de bactérias com resistência ampliada mediada por MBL no país. A prevalência desses patógenos mostrou-se extremamente elevada, com alta taxa de mortalidade. Ao traçarmos o perfil clínico-epidemiológico dessas infecções, apontamos a idade avançada, o gênero masculino, o uso de ventilação mecânica invasiva e a presença de neoplasias como possíveis fatores de risco. O perfil microbiológico aqui delineado aponta as enterobactérias como família bacteriana amplamente prevalente entre as infecções por MBL e a *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* como as espécies mais propensas a replicar esse mecanismo de resistência. Nosso trabalho junta-se ao grande esforço da comunidade científica em chamar a atenção para a ampla resistência que as MBLs possuem aos ATMs. Os isolados aqui analisados mostraram resistência a quase todos os ATMs testados e em vários casos foram identificadas bactérias PAN-Resistentes. Nenhum tratamento utilizado nos pacientes deste estudo mostrou capacidade de combater com eficácia essas infecções. Nossos resultados reforçam a necessidade de buscar novos tratamentos farmacológicos contra esses patógenos.

Fontes de Financiamento

O estudo não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

HPR, AGN, FLR e MLL: Coleta de dados nos prontuários dos pacientes, construção do banco de dados, análise e interpretação dos dados, revisão bibliográfica, redação do artigo; VNA: Coleta de dados nos prontuários dos pacientes, construção do banco de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo; ESG:

Análise e interpretação dos dados, revisão bibliográfica, redação do artigo; RMO e JLR: Análise e interpretação dos dados, redação do artigo; GPA - Coleta de dados nos prontuários dos pacientes, redação do artigo.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse em relação a este artigo.

Referências

1. Yang Y, Yan YH, Schofield CJ, *et al.* Metallo- β -lactamase-mediated antimicrobial resistance and progress in inhibitor discovery. Trends Microbiol. 2023;31(7):735-748. DOI:10.1016/j.tim.2023.01.013
2. Batista YA, Coelho JLG, Almeida NS, *et al.* Consequências da resistência antimicrobiana no tratamento das infecções hospitalares. Braz J Dev. 2021;7(3):29952-2996. DOI:https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-625.
3. Silva TO, Ortega LN. A resistência antimicrobiana e custos de cuidado de saúde: uma revisão sistemática. Colloq Vitae 2021;13(2):25-39.
4. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019; 2019. Available in: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Accessed on: 25th March 2023.
5. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S *et al.* The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. Antibiotics (Basel). 2021;10(8):1012. DOI:10.3390/antibiotics10081012.
6. Oliveira PS. New Delhi Metallobetalactamase: uma revisão bibliográfica [Trabalho de Conclusão de Curso]. Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité- PB, 2015.
7. Reddy N, Shungube M, Arvidsson PI, *et al.* A 2018–2019 patent review of metallo beta-lactamase inhibitors. Expert Opin Ther Pat. 2020;30(7):541-555. DOI:10.1080/13543776.2020.1767070.
8. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, *et al.* Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):306-325. DOI:10.1128/CMR.18.2.306-325.2005.
9. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, *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. DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70143-2
10. Bertoncheli CM, Hörner R. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. Rev Bras Cienc Farm. 2008;44(4):577-599. DOI:https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000400005.
11. Mojica MF, Bonomo RA, Fast W. B1-metallo- β -lactamases: where do we stand? Curr Drug Targets. 2016;17(9):1029-1050. DOI:10.2174/1389450116666151001105622.
12. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, *et al.* Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos



- multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43:e65. DOI:10.26633/RPSP.2019.65.
13. BRASIL. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 16: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016. ANVISA-Segurança Do Paciente E Qual Em Serviços Saúde. 2016; 16: p.83.
14. Mojica MF, Rossi MA, Vila AJ, *et al.* The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(1):e28-e34. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30868-9.
15. BRASIL, Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 74/2022-CGLAB/DAEVS/SVS/MS. Informações sobre o aumento na frequência de isolamento de bactérias multirresistentes, em especial dos bacilos Gram-negativos (BGN) produtores da metalo-beta-lactamase “New Delhi” (NDM), e coprodutores de enzimas relacionadas à resistência aos carbapenêmicos (KPC e NDM); 2022. Available in: https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/SEI_MS-0028220258-Nota-Tecnica-NDM-e-coproducao-carbapenemase.pdf. Accessed on: 30th January 2023.
16. Carvalho-Assef APD, Pereira PS, Albano RM *et al.* Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2956-2957. DOI:10.1093/jac/dkt298.
17. Yu H, González Molina MK, Carmona Cartaya Y *et al.* Multicenter Study of Carbapenemase-Producing Enterobacterales in Havana, Cuba, 2016-2021. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(4):514. DOI:10.3390/antibiotics11040514.
18. Ghasemian A, Rizi KS, Vardanjani HR, *et al.* Prevalence of clinically isolated metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*, coding genes, and possible risk factors in Iran. *Iran J Pathol.* 2018;13(1):1-9.
19. Goel V, Hogade SA, Karadesai SG. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases, AmpC beta-lactamase, and metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit in a tertiary care hospital. *Jundishapur J Microbiol.* 2013;40(1):28-31. DOI: 10.5812/jjm.16436
20. Wang L, Zhou KH, Chen W, *et al.* Epidemiology and risk factors for nosocomial infection in the respiratory intensive care unit of a teaching hospital in China: A prospective surveillance during 2013 and 2015. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):145. DOI: 10.1186/s12879-019-3772-2.
21. Agondi RC, Rizzo LV, Kalil J, *et al.* Imunossenescência. *Rev bras alergia imunopatol.* 2012; 35(5):169-176.
22. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, *et al.* *Medicina interna de Harrison.* 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020.
23. Seo H, Kim HJ, Kim MJ, *et al.* Comparison of clinical outcomes of patients infected with KPC-and NDM-producing Enterobacterales: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1167.e1-1167.e8. DOI:10.1016/j.cmi.2020.09.043.
24. Garcia LM, César IC, Braga CA, *et al.* Perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias multidrogarresistentes em um hospital do norte de Minas Gerais. *Rev Epiemiol Control Infect.* 2013;3(2):45-49. DOI:<https://doi.org/10.17058/reci.v3i2.3235>.
25. Voidazan S, Albu S, Toth R, *et al.* Healthcare Associated Infections-A New Pathology in Medical Practice?. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):760. DOI:10.3390/ijerph17030760.
26. Cohen B, Choi YJ, Hyman S, *et al.* Gender differences in risk of bloodstream and surgical site infections. *J Gen Intern Med.* 2013;28(10):1318-1325. DOI:10.1007/s11606-013-2421-5.
27. Haukland EC, von Plessen C, Nieder C, *et al.* Adverse events in hospitalised cancer patients: a comparison to a general hospital population. *Acta Oncol.* 2017;56(9):1218-1223. DOI:10.1080/0284186X.2017.1309063.
28. Sanhudo ND. Liderança em enfermagem na prevenção e controle de infecções nos pacientes com câncer [Tese de Doutorado]. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem Anna Nery da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.
29. Battaglia CC, Hale K. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With Cancer. *J Intensive Care Med.* 2019;34(7):523-536. DOI:10.1177/0885066618788019.
30. Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, *et al.* Ventilator Bundle and Its Effects on Mortality Among ICU Patients: A Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(7):1167-1174. DOI:10.1097/CCM.0000000000003136.
31. Ramirez P, Bassi GL, Torres A. Measures to prevent nosocomial infections during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(1):86-92. DOI:10.1097/MCC.0b013e32834ef3ff.
32. Álvarez CAG, Castro ALL, Gonzalez MJE, *et al.* Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Rev Fac Med.* 2005;53(1):27-34.
33. Dawadi P, Khadka C, Shyaula M, *et al.* Prevalence of metallo- β -lactamases as a correlate of multidrug resistance among clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Nepal. *Sci Total Environ.* 2021; 850 (1):157975. DOI:10.1016/j.scitotenv.2022.157975.
34. Tan X, Kim HS, Baugh K, *et al.* Therapeutic Options for Metallo- β -Lactamase Producing Enterobacterales. *Infect Drug Resist.* 2021;14:125-142. DOI:10.2147/IDR.S246174.
35. Nang SC, Azad MAK, Velkov T, *et al.* Rescuing the Last-Line Polymyxins: Achievements and Challenges. *Pharmacol Rev.* 2021;73(2):679-728. DOI:10.1124/pharmrev.120.000020.
36. Santos DES. Simulações atomísticas da polimixina B em membrana externas de bactérias gram-negativas susceptíveis ou resistentes: primeiros estágios do mecanismo de ação [Dissertação de Mestrado]. Programa de Pós Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.