

Prevalência de produção de beta-lactamases de espectro estendido em bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*

Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bacteremia

GUSTAVO ROSSINI AUGUSTI¹
SILVANA SUPERTI²
ALEXANDRE PREHN ZAVASCKI³

RESUMO

Objetivos: avaliar a prevalência da produção de beta-lactamases de espectro estendido (extended-spectrum beta-lactamases - ESBL) por *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* isoladas de pacientes adultos hospitalizados e descrever as características clínicas dos pacientes.

Métodos: em estudo transversal retrospectivo, foram revisados os prontuários de pacientes adultos que apresentaram bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* no Hospital São Lucas da PUCRS, no período de junho de 2004 a março de 2006.

Resultados: um total de 145 pacientes foram incluídos no estudo; destes, em 51 (35,2%) foi isolada uma bactéria produtora de ESBL; a prevalência de ESBL foi maior em *Klebsiella pneumoniae* (45 isolados, 55,6%) do que em *Escherichia coli* (6 isolados, 9,4% $p < 0,001$). O uso de antimicrobianos beta-lactâmicos dentro dos 14 dias prévios ao isolamento foi mais comum no grupo ESBL (50 pacientes, 98%) que no grupo não-ESBL (15 pacientes, 16%); $p < 0,001$. O

ABSTRACT

Aims: To evaluate the prevalence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) production by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolated from hospitalized adult patients and to describe the patient's clinical characteristics.

Methods: Through a cross-sectional study, all charts from adult patients that presented *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bacteremia in Hospital São Lucas da PUCRS, from June 2004 to March 2006, were revised.

Results: A total of 145 patients were included in the study. Among them, 51 (35.2%) had an isolate of ESBL-producing bacteria. The prevalence of ESBL was higher in *Klebsiella pneumoniae* (45 isolates, 55.6%) than in *Escherichia coli* (6 isolates, 9.4% $p < 0.001$). The use of betalactamic antibiotics in the previous 14 days was commonest in the group ESBL-producing (50 patients, 98%) than in the group no ESBL-producing (15 patients, 16%); $p < 0.001$. Imipenem was the drug with better in vitro efficacy against ESBL-producing isolates (100%).

Conclusions: The study demonstrated a high prevalence of ESBL-producing *K. pneumoniae* bacteremias. Patients

¹ Médico Residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital São Lucas da PUCRS.

² Farmacêutica-Bioquímica, responsável pelo Laboratório de Microbiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

³ Médico do Serviço de Infectologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

imipenem foi a droga com maior taxa de eficácia *in vitro* contra isolados produtores de ESBL (100%).

Conclusões: o estudo demonstrou uma elevada prevalência de produção de ESBL em bacteremias por *K. pneumoniae*. Pacientes com bacteremia por isolados produtores de ESBL apresentaram maior mortalidade e o uso prévio de beta-lactâmicos esteve fortemente associado à produção dessa enzima. É necessária a vigilância contínua da prevalência de ESBL em enterobactérias, para definição de esquemas terapêuticos e políticas de controle de infecção.

DESCRITORES: BETA-LACTAMASES; BACTEREMIA; INFECÇÃO HOSPITALAR.

with bacteremia by ESBL-producing isolates had higher mortality, and previous use of betalactamic antibiotics was strongly associated to this enzyme production. Continuous surveillance of ESBL-producing Enterobacteriaceae prevalence is necessary for definition of therapeutic measures and infection control policies.

KEYWORDS: BETA-LACTAMASES; BACTEREMIA; CROSS INFECTION.

INTRODUÇÃO

A resistência a antimicrobianos entre bacilos Gram-negativos representa um importante problema em infecções hospitalares. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) e a *Escherichia coli* (*E. coli*) são causadoras importantes de infecções graves em pacientes hospitalizados.¹

Desde 1983, têm sido isolados em escala crescente organismos produtores de beta-lactamases de espectro estendido ("extended-spectrum beta-lactamases" - ESBL). As ESBL são enzimas que hidrolisam a ligação amida do anel beta-lactâmico dos antibióticos e conferem resistência a cefalosporinas (como cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime) e a monobactâmicos (como aztreonam). Ocorrem predominantemente em espécies de *Klebsiella* e *E. coli*, mas também podem estar presentes em outros gêneros da família *Enterobacteriaceae* (como *Citrobacter*, *Proteus*, *Salmonella*).²

A prevalência de *K. pneumoniae* e *E. coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração chegou a 8,9% e 3,2%, respectivamente, nos Estados Unidos, e alcançou valores ainda maiores em grandes hospitais universitários desse país (44% para *K. pneumoniae*).³ No Brasil, a prevalência de resistência a esse grupo de antibióticos chegou a 45,4% e 6%, para *K. pneumoniae* e *E. coli*, respectivamente, sendo das mais altas do mundo.⁴ As ESBL são especialmente ameaçadoras porque são associadas a plasmídios, e estes podem ser trocados entre várias espécies bacterianas.⁵

Devido à emergência de ESBL como um importante mecanismo de resistência entre enterobactérias^{6,7} e à relevância do conhecimento da epidemiologia local para o tratamento ótimo de

infecções hospitalares, neste estudo objetivamos avaliar a prevalência de produção de ESBL em bacteremias por *K. pneumoniae* e *E. coli* de pacientes hospitalizados, bem como as principais características clínicas desses pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Um estudo transversal retrospectivo foi realizado no Hospital São Lucas da PUCRS (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul), um hospital terciário localizado na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. O período do estudo foi de junho de 2004 a março de 2006. Todos os pacientes que tiveram isolamento em hemocultura de *K. pneumoniae* ou *E. coli* nesse período foram elegíveis para o estudo. Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos e aqueles cuja hemocultura foi coletada em período inferior a 48 horas de internação hospitalar (bacteremia não-hospitalar).

Os dados foram coletados de prontuários médicos provenientes do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do hospital e incluídos em banco de dados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Para identificar *K. pneumoniae* ou *E. coli* foram empregados testes bioquímicos convencionais. A suscetibilidade foi determinada pelo método de difusão em disco, de acordo com os padrões do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), Estados Unidos da América.⁸ Todos os isolados resistentes a cefalosporinas de terceira geração foram testados para a produção de ESBL, através de um teste confirmatório com discos combinados (cefalosporinas com e sem inibidor de beta-lactamase).⁸

A análise estatística foi feita com o uso do SPSS para Windows, Versão 13.0. A análise univariada foi feita separadamente para cada uma das variáveis. Razões de prevalência (RP) e intervalos de confiança (IC) de 95% foram calculados para variáveis binomiais. Valores de p foram calculados usando o teste do qui quadrado ou teste de Fisher para variáveis categóricas e teste t de Student para variáveis contínuas. Um valor de p menor ou igual a 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

Um total de 252 pacientes apresentou isolamento de *K. pneumoniae* ou *E. coli* em pelo menos uma hemocultura durante o período do estudo; destes, 107 foram excluídos pelos seguintes critérios: idade menor ou igual a 18 anos (n=33); isolamento de *K. pneumoniae* ou *E. coli* em período menor que 48h de hospitalização (n=49); ausência de dados - prontuário indisponível ou incompleto (n=25). Um total de 145 pacientes foi incluído no estudo. A prevalência de bacteremias por bactérias produtoras de ESBL foi de 51 pacientes ou 35,2% (IC 95% 27,4-43,5%). A Tabela 1 mostra o perfil de sensibilidade dos germes em estudo.

TABELA 1 - Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos das bactérias produtoras e não produtoras de ESBL.

Antimicrobiano	Sensibilidade n (%)	
	ESBL+ n=51	ESBL- n=94
Amicacina	17 (33,3)	81 (86,2)
Aztreonam	0	83 (88,3)
Cefepime	1 (2)	64 (68,1)
Ceftriaxone	0	69 (73,4)
Ceftazidime	2 (3,9)	75 (79,8)
Ciprofloxacina	5 (9,8)	72 (76,6)
Ertapenem	46 (90,2)	-
Imipenem	51 (100)	92 (97,9)
Meropenem	-	-

ESBL: beta-lactamases de espectro estendido.
ESBL+: bactérias produtoras de ESBL.
ESBL-: bactérias não-produtoras de ESBL.

A prevalência da produção de ESBL foi maior entre o grupo *K. pneumoniae* (45 pacientes, 55,6%) em comparação com o grupo *E. coli* (6 pacientes, 9,4%) (RP=5,92, p<0,001). Homens tiveram uma proporção de produção de ESBL de 39,5%,

enquanto na população feminina a proporção foi de 29,7%, porém sem diferença estatisticamente significativa (p=0,14). A idade média dos pacientes em que houve produção de ESBL foi de 61,66 anos; naqueles em que não houve produção, a idade média foi de 58,70 anos (diferença não significativa, p=0,33).

Dos pacientes em que houve isolamento de cepas produtoras de ESBL, 40 (78,4%) usaram algum antimicrobiano dentro dos 14 dias prévios ao isolamento; dentre os pacientes em que não houve produção de ESBL, o uso prévio de antimicrobianos ocorreu em 52 (55,3%) (RP=2,09, p<0,05, IC 95% 1,17-3,72). O uso prévio de antibióticos beta-lactâmicos (exceto carbapenêmicos) ocorreu em 50 (98%) pacientes com isolados produtores de ESBL, e em 15 (16%) pacientes não-produtores de ESBL (RP=61,53, p<0,001, IC 95% 8,73-433,51).

Quanto ao sítio primário de infecção, foi identificado o trato respiratório em 14 (27,5%) pacientes ESBL e em 11 (11,7%) não-ESBL (RP=1,81; IC 95% 1,17-2,81, p<0,05). O trato urinário foi o sítio primário em 7 (13,7%) pacientes ESBL e em 26 (27,7%) não-ESBL (p=0,04, diferença não significativa). Infecção proveniente de cateter venoso central ocorreu em 6 (11,8%) ESBL e em 4 (4,3%) não-ESBL (p=0,056, diferença não significativa). Um foco intra-abdominal foi identificado em 2 (3,9%) pacientes com isolados produtores de ESBL e em 8 (8,5%) pacientes com isolados não produtores (p=0,16, diferença não significativa).

A mortalidade hospitalar foi de 54,9% nos pacientes com isolados produtores de ESBL e 34% nos pacientes com isolados não-produtores (RP=1,61; IC 95% 1,10 a 2,34; p<0,05).

DISCUSSÃO

Desde o início dos anos 80, as ESBL têm sido a maior fonte de resistência às cefalosporinas de amplo espectro entre as bactérias da família *Enterobacteriaceae*. As ESBL são mais comumente encontradas em *K. pneumoniae*, mas têm sido encontradas com frequência crescente em *E. coli*, *Proteus mirabilis* e outros bacilos gram-negativos.⁹

A prevalência de *K. pneumoniae* e *E. coli* produtoras de ESBL chegou a 8,9% e 3,2%, respectivamente, nos Estados Unidos, na década de 90. Em hospitais universitários terciários, a prevalência chegou a 44% para *K. pneumoniae*, fato explicável pela maior concentração de pacientes graves e também pela maior dispo-

nibilidade de métodos para detecção dessas enzimas. Em centros de referência do Brasil, a prevalência de bactérias produtoras de ESBL foi considerada elevada: 45,4 e 6%, respectivamente, para *K. pneumoniae* e *E. coli*.^{4,10} Nosso estudo mostrou dados equivalentes de prevalência, o que demonstra a equivalência entre dados encontrados em nossa instituição e aqueles publicados na literatura, e aponta para a necessidade de permanente vigilância quanto à possibilidade de a produção de tais enzimas serem a causa da falta de resposta terapêutica em pacientes com fatores de risco para infecções por *K. pneumoniae* ou *E. coli*.¹¹

Encontramos um risco de mortalidade cerca de 60% superior nos pacientes em que houve o isolamento de *K. pneumoniae* ou *E. coli* produtoras de ESBL. No entanto, não pudemos provar que essa mortalidade aumentada foi diretamente atribuível à produção de ESBL, como é o caso da maioria dos estudos prévios. O prognóstico da bacteremia causada por um membro da família *Enterobacteriaceae* depende de vários fatores, como a doença subjacente, a gravidade clínica no momento da administração dos antibióticos e o regime antimicrobiano.¹²

Houve maiores taxas de uso prévio de antibióticos, principalmente beta-lactâmicos, em pacientes em que houve o isolamento de bactérias produtoras de ESBL, em comparação com aqueles em que não houve tal isolamento. A exposição prévia a antibióticos pode levar à resistência em *E. coli* e *K. pneumoniae*, porque provavelmente esses antibióticos exercem uma pressão seletiva para eliminar todas as cepas sensíveis, ao invés de induzirem a produção de beta-lactamases.¹³ As cefalosporinas de terceira geração representam a classe mais usada de antimicrobianos em hospitais, exercendo assim um papel predominante na pressão seletiva para o desenvolvimento de resistência. Nossos resultados confirmam o fato de que as ESBL possam emergir como resultado do uso excessivo de cefalosporinas, o que aponta para a necessidade do uso criterioso de tais antibióticos.

Outros dados encontrados em nosso estudo estão em conformidade com trabalhos prévios, como a igual prevalência nos sexos masculino e feminino da produção de ESBL e a ausência de diferença na idade média entre pacientes com e sem isolamento de cepas produtoras de ESBL.

Os carbapenêmicos demonstraram ser os agentes mais ativos *in vitro* contra todos os isolados produtores de ESBL em nosso trabalho,

o que está amplamente abordado na literatura.¹⁴ O imipenem foi o agente mais usado em estudos e é o antibiótico mais efetivo no tratamento de infecções causadas por organismos produtores de ESBL, devido à indução de uma bacteriólise rápida com baixos níveis de liberação de endotoxinas, e também à sua estabilidade à hidrólise por ESBL.¹⁵

Em conclusão, nosso estudo demonstrou uma elevada prevalência de produção de ESBL em bacteremias por *K. pneumoniae*. Pacientes com bacteremia por isolados produtores de ESBL apresentaram maior mortalidade e o uso prévio de beta-lactâmicos esteve fortemente associado à produção dessa enzima. É necessária a vigilância contínua da prevalência de ESBL em enterobactérias, para definição de esquemas terapêuticos e políticas de controle de infecção.

REFERÊNCIAS

1. Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med.* 2002;28:1718-23.
2. Vercauteren E, Descheemaeker P, Ieven M, et al. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum β -lactamases and their prevalence among blood isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in a Belgian teaching hospital. *J Clin Microbiol.* 1995;35:2191-7.
3. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) system report (1999) Data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control.* 1999;27:520-32.
4. Sader HS, Jones RN, Gales AC, et al. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis.* 2004;8:25-79.
5. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis.* 2002;32:1162-71.
6. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, et al. (2002) Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 3:254-60.
7. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis.* 1996;174: 529-36.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S17. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 16th informational supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
9. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum

- β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:903-20.
10. Kim YK, Pai H, Lee HJ, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:481-91.
 11. Harbath S, Garbino J, Pugin, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003;115:529-35.
 12. Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, et al. (2004) Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: implication of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis.* 2004;39:31-7.
 13. Jackson JJ, Kropp H. β -lactam antibiotic-induced release of free endotoxin: in vitro comparison of penicillin-binding protein (PBP) 2-specific imipenem and PBP 3-specific ceftazidime. *J Infect Dis.* 1992;65:033-41.
 14. Sahly H, Aucken H, Benedi VJ, et al. Increased serum resistance in *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3477-82.
 15. Zaoutis ET, Goyal M, Chu JH, et al. (2002) Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics.* 2002;115:942-9.

Endereço para correspondência:
GUSTAVO ROSSINI AUGUSTI
Av. Ipiranga, 6690
Serviço de Medicina Interna do HSL-PUCRS
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3320-3000 r. 2196
E-mail: graugusti@gmail.com