



ENEPEX

ENCONTRO DE ENSINO,
PESQUISA E EXTENSÃO

8° ENEPE UFGD • 5° EPEX UEMS

ISOLAMENTO DE *Serratia marcescens* PRODUTORA DE IMP E KPC: RELATO DE CASO

Tháigor Rezek Varella¹, Kesia Esther da Silva², Mariana Garcia Croda³, Cecília Godoy Carvalhaes⁴, Ana Cristina Gales⁴, Simone Simionatto⁵.

¹Acadêmico do curso de Medicina e bolsista PROEXT/UFGD; ²Mestre em Ciências da Saúde da UFGD; ³Mestre e infectologista do Hospital Universitário/UFGD; ⁴Pesquisadoras do Laboratório ALERTA, UNIFESP/SP; ⁵Orientadora, Professora Adjunta FCBA/UFGD.

RESUMO

Objetivo: Relatar dois casos de infecção por *S. marcescens* resistentes a carbapenêmicos isolados de pacientes internados em um hospital público de Dourados/MS. **Metodologia:** Os pacientes tinham entre 57 e 80 anos e referenciados de outra instituição de saúde de Dourados, apresentavam quadro de febre, dispneia, desconforto respiratório sugerindo pneumonia. A identificação da espécie bacteriana foi realizada através do sistema automatizado Vitek 2 e confirmada por espectrometria de massa *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS). A triagem para a produção de carbapenemases foi realizada através do Teste Modificado de Hodge e a avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos foi realizada através do teste de micro diluição em caldo. A presença de genes codificadores de carbapenemases (*bla*_{KPC} e *bla*_{IMP}) foi avaliada através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). **Resultados:** Foram identificadas 3 cepas de *S. marcescens*, 2 de *K. pneumoniae* e 1 de *Enterobacter cloacae* resistentes a carbapenêmicos. No Teste Modificado de Hodge todas as cepas apresentaram resultado positivo e perfil de resistência a diversos antimicrobianos. A amplificação por PCR demonstrou que o gene *bla*_{KPC} estava presente em todas as cepas, sendo que em três cepas de *S. marcescens* foi identificada a presença do gene *bla*_{IMP}. **Conclusão:** Este estudo é o primeiro a relatar casos de pacientes infectados com cepas de *S. marcescens* co-produtoras de IMP e KPC. Estes dados indicam que a detecção precoce e a elaboração de medidas de controle são de extrema importância para a redução da infecção hospitalar.

Palavras-chave: Infecção hospitalar, IMP, resistência bacteriana.

INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares tornaram-se um grave problema de saúde pública, a grande maioria delas manifesta-se como algum tipo de complicação de pacientes que apresentam algum caso grave e que em consequência desse caso são submetidos a um maior tempo de internação e são expostos a diversos procedimentos que contribuem para agravar suas condições clínicas (GOÇMEZ, et al., 2013; TENKE; KOVES; JOHANSEN, 2014). As maiores taxas são encontradas em hospitais de ensino provavelmente devido à variedade de doenças que são tratadas nesses hospitais e ao contato dos pacientes com diversos profissionais de saúde, incluindo internos e residentes em treinamento, os quais exercem diversas atividades (BARROS et al., 2012). Neste contexto, torna-se pertinente a realização de estudos que determinem a prevalência das infecções em ambientes hospitalares, visando identificar fatores relacionados ao surgimento de cepas multirresistentes (ONCUL, et al., 2013).

Serratia marcescens frequentemente estão associadas a infecções no ambiente hospitalar, causando uma variedade de infecções humanas graves, incluindo meningites, pneumonias e bacteremias (LOSIFIDIS et al., 2012; KOLSTAD, 2013). A emergência de *S. marcescens* resistente a carbapenêmicos é um problema global, uma vez que estes medicamentos são muito utilizados na clínica médica (IVANOVA et al., 2008; FERNANDEZ; HANCOK, 2012). Com o aumento no número de casos de infecção hospitalar causada por *S. marcescens* resistentes a carbapenêmicos, a triagem de cepas produtoras de carbapenemases e os relatos de casos clínicos envolvidos tem grandes implicações no aperfeiçoamento de medidas de redução e contenção da disseminação desses microrganismos. Este trabalho teve por objetivo relatar dois casos de infecção de *S. marcescens* resistentes a carbapenêmicos isolados de pacientes internados em um hospital público de Dourados/MS.

MATERIAL E MÉTODOS

Paciente 1- Sexo masculino, com 80 anos de idade, com quadro de tosse produtiva com expectoração, associada à febre e dispneia intensa, sendo levado a uma unidade de pronto atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS), onde foi internado por 19 dias com quadro de pneumonia. Na instituição de saúde foi instituído antibioticoterapia por 10 dias, não sendo informado os antibióticos administrados. O mesmo, recebeu alta para tratamento

ambulatorial e após dez dias, em retorno com pneumologista, foi avaliado sinais sugestivos da persistência da infecção, instituído tazocin e encaminhado para internação na enfermaria, onde através de cultura de vigilância foi isolado *Serratia spp*. Na primeira noite de internação o paciente apresentou sinais sugestivos de sepse, sendo entubado e transferido para Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Após sete dias, foi identificada urocultura positiva para *Klebsiella spp* resistente a carbapenêmicos. No mesmo dia foi iniciada a administração de meropenem e vancomicina. Após três dias o paciente apresentou quadro de insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica, com possível quadro de sepse com foco pulmonar e infecção do trato urinário, com urocultura positiva para *Serratia spp* sendo administrada droga vasoativa, meropenem e vancomicina. Devido ao tempo prolongado de intubação, o paciente foi submetido a traqueostomia, com uso de oxigenoterapia contínua. O paciente evoluiu para sepse e parada cardiorrespiratória, com tentativa de reanimação cardiopulmonar sem conversão, vindo a óbito após 47 dias de internação.

Paciente 2 - Paciente de 57 anos, do sexo masculino, encaminhado de outro hospital do SUS com história de insuficiência respiratória aguda, com intubação oro traqueal por pneumonia aspirativa. Foi admitido na UTI onde evoluiu com intubação prolongada e desenvolvimento de úlceras de pressão. No momento da admissão foi instituída antibioticoterapia empírica com imipenem e cilastatina. Na data da admissão foi coletado secreção traqueal para cultura bacteriana, com isolamento de *Serratia spp* multirresistente, onde foi administrado ciprofloxacino por dez dias. Oito dias depois foi realizada traqueostomia e após melhora do quadro, o paciente recebeu alta para a enfermaria, permanecendo lá sem antibioticoterapia. Após vinte dias, com paciente estável, apenas esperando para realizar gastrostomia, o mesmo apresentou pico febril, secreção abundante na região da traqueostomia e urina turva, sendo isolado na urocultura *Klebsiella spp*. Com instabilidade hemodinâmica, o paciente evoluiu para sepse e óbito após três meses de internação.

A identificação das espécies bacterianas isoladas dos dois pacientes foi realizada através do sistema automatizado Vitek 2 e confirmada por espectrometria de massa *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS). A triagem para a produção de carbapenemases foi realizada através do Teste Modificado de Hodge seguindo as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2014). A avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos foi realizada através do teste de Concentração Inibitória Mínima (MIC), pela técnica de microdiluição em caldo

Mueller-Hinton, seguindo as padronizações estabelecidas pela CLSI (2014). Os agentes antimicrobianos utilizados foram: amicacina, aztreonam, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefalotina, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, imipenem, levofloxacina, meropenem, polimixina B e tigeciclina. A presença de genes codificadores de carbapenemases (*bla_{KPC}* e *bla_{IMP}*) foi avaliada através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), segundo descrito por Carvalhaes et al (2010).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo relata dois casos de pacientes internados em UTI de um hospital público de Dourados/MS, os quais foram infectados com cepas de *S. marcescens* resistentes a carbapenêmicos co-produtoras de KPC e IMP. Esta característica de resistência bacteriana ainda não foi descrita em nenhum membro da família *Enterobacteriaceae*. As cepas isoladas apresentaram alta resistência a diversos antimicrobianos e os pacientes infectados apresentaram 100% de mortalidade. Os pacientes envolvidos apresentaram idade superior a 57 anos e ficaram hospitalizados por até 90 dias e apresentaram co-morbidades como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes e alcoolismo e fizeram uso de dispositivos invasivos como: ventilação mecânica, cateter urinário, cateter venoso central e outros procedimentos cirúrgicos. . Considerando que as culturas de admissão dos dois pacientes foram positivas para *S. marcescens* produtora de IMP e KPC, que ambos vieram transferidos do mesmo hospital onde ficaram internados pelo mesmo período, acredita-se que a introdução da cepa de *S. marcescens* co-produtora de KPC e IMP no hospital em estudo seja da instituição de saúde onde os pacientes estiveram internados antes.

Durante o estudo foram isoladas seis cepas de enterobactérias, sendo que 3 foram identificadas como *S. marcescens*, 2 *K. pneumoniae* e 1 *Enterobacter cloacae*, provenientes de diferentes amostras clínicas. As características microbiológicas e moleculares das cepas isoladas no estudo estão apresentadas na tabela1.

Tabela 1. Características microbiológicas e moleculares das enterobactérias isoladas.

Paciente	Isolamento	Cepa	Sítio	Genes de resistência
1	17/02/2012	<i>S. marcescens</i>	Swab nasal	<i>bla_{KPC}/bla_{IMP}</i>
1	27/02/2012	<i>K. pneumoniae</i>	Urina	<i>bla_{KPC}</i>
1	03/04/2012	<i>S. marcescens</i>	Urina	<i>bla_{KPC}/bla_{IMP}</i>
2	16/02/2012	<i>S. marcescens</i>	Urina	<i>bla_{KPC}/bla_{IMP}</i>
2	02/05/2012	<i>K. pneumoniae</i>	Escara	<i>bla_{KPC}</i>

2	12/05/2012	<i>Enterobacter cloacae</i>	Secreção traqueal	<i>bla_{KPC}</i>
---	------------	-----------------------------	-------------------	--------------------------

No Teste Modificado de Hodge todas as cepas apresentaram resultado positivo, indicando serem produtoras de algum tipo de carbapenemase. Em relação ao MIC todas as cepas apresentaram resistência a carbapenêmicos. As cepas de *S. marcescens* co-produtoras de KPC e IMP apresentaram resistência aos antimicrobianos: meropenem, imipenem, ertapenem, aztreonam, ampicilina, gentamicina, cefalotina, ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona e cefepime. Diminuição da susceptibilidade foi observada frente à ciprofloxacina e levofloxacina. As cepas foram intrinsicamente resistentes a polymyxin B e susceptíveis a tigeciclina. Os resultados do MIC são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Perfil de susceptibilidade das cepas de *S. marcescens* co-produtoras de IMP e KPC.

Cepa	MICs µg/L														
	MEM	IPM	ETP	ATM	AMK	GEN	CEF	CAZ	CTX	CRO	FEP	CIP	LVX	TIG	POL
1	≥16	≥8	≥32	≥32	64	≥64	≥256	≥256	≥256	≥256	≥256	16	8	0,25	≥64
1	≥16	≥8	≥32	≥32	64	32	≥256	≥256	≥256	≥256	128	4	8	0,5	≥64
2	≥16	≥8	≥32	≥32	64	≥64	≥256	≥256	≥256	≥256	≥256	4	4	0,5	≥64

A amplificação por PCR demonstrou que o gene *bla_{KPC}* estava presente em todas as cepas testadas, sendo que em três cepas de *S. marcescens* resistentes a carbapenêmicos também foi identificado a presença do gene *bla_{IMP}*. No Brasil as enzimas do tipo IMP aparecem amplamente disseminadas na região sudeste do país, porém foram descritas apenas três variantes dessa classe (BERTONCHELLI; HORNER, 2008). Os genes da KPC aparecem frequentemente inseridos em estruturas genéticas móveis, como plasmídios conjugativos, podendo ser facilmente transferidos entre bactérias da mesma espécie ou espécies diferentes (NORDMAN; NAAS; POIREL, 2011), isso pode explicar o fato de que os pacientes apresentaram culturas de outras espécies de enterobactérias em que foi identificado apenas a presença do gene *bla_{KPC}*.

CONCLUSÃO

Este estudo é o primeiro a relatar casos de infecção por cepas de *S. marcescens* co-produtoras de IMP e KPC. Estudos complementares estão sendo realizados para determinar a variante de IMP isolada nestas cepas, bem como a localização genética desta característica

genética. Estes dados indicam que a detecção precoce, bem como a elaboração de medidas de controle adequadas, são de extrema importância para a redução da infecção hospitalar causada por microrganismos multirresistentes.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, FUNDECT e Proext/MEC/SESu pelo apoio financeiro e pela bolsa concedida.

REFERÊNCIAS

- BARROS, L. M. et al. Prevalência de micro-organismo e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** v. 33, n. 3, p.429-435, 2012.
- BERTONCHELI, C. M; HORNER, R. Uma revisão sobre Metallo-beta-lactamases. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 44, n. 4, p. 577-598., 2008.
- CARVALHAES, C. G. et al. Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemases production in *Klebsiella pneumoniae*: be aware of false positive results. **J Antimicrob Chemother.** v. 65, p. 249–251, 2010.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI document M100-S21, 2014.
- GOÇMEZ, C. et al. Evaluation of risk factors affecting hospital-acquired infections in the neurosurgery intensive care unit. **Int J Neurosci.** 2013.
- IVANOVA, D. R. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Serratia marcescens* outbreak in a Bulgarian hospital. **J. Hosp. Infect.** v. 70, p. 60-65, 2008.
- LOSIFIDIS E. et al. Outbreak of bloodstream infections because of *Serratia marcescens* in a pediatric department. **American Journal of Infection Control.** v. 11, p. 11-15, 2012.
- ONCUL, O. et al. Nosocomial infection characteristics in a burn intensive care unit: Analysis of an eleven-year active surveillance. **Burns.** v.13, p. 362-368, 2013.
- NORDMAN, P; NAAS, T; POIREL, L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. **Emerging Infectious Diseases.** v. 10, p.1791-1798, 2011.
- TENKE, P; KOVES, B; JOHANSEN, T. E. An update on prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections. **Curr Opin Infect Dis.** v. 27, n.1, p. 102-107, 2014.