

## Prevalência de $\beta$ -Lactamases de espectro estendido (ESBL) e Carbapenemases (KPC) em *Escherichia Coli* e *Klebsiella Pneumoniae* no Laboratório BMAC - Análise retrospectiva de 2011 a 2015

*The prevalence of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) and carbapenemases (KPC) - A retrospective study 2011-2015*  
BMAC Laboratory

Moniz S.<sup>1</sup>, Silva A.R.<sup>1</sup>, Correia C.<sup>1</sup>, Torrinha A.<sup>1</sup>, Pereira A.M.<sup>1</sup>, Amorim J.<sup>1</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos constituem a principal classe de antibióticos em uso na prática clínica. No entanto, o seu uso indiscriminado provocou a emergência de estirpes resistentes produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL) e multirresistentes a várias classes de antibióticos. A disseminação destas estirpes levou ao aumento da utilização de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos de última linha, os carbapenemos, e ao aparecimento de estirpes produtoras de carbapenemases, colocando novos desafios na terapêutica e no controlo de infeção.

**Palavras-Chave:** Multirresistência,  $\beta$ -lactamases de espectro estendido, carbapenemases, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

### ABSTRACT

The  $\beta$ -lactam antibiotics constitute the main class of antibiotics used in clinical practice. However, their widespread use has caused the emergence of resistant strains producing extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL), multiresistant to several classes of antibiotics. The facility of dissemination resulted in an increase in the use of the last line of  $\beta$ -lactam antibiotics, carbapenems. As a consequence, are emerging strains producing carbapenemases, posing new challenges in the therapy and infection control.

**Keywords:** Multiresistant, extended spectrum  $\beta$ -lactamase, carbapenemases, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

<sup>1</sup> BMAC S.A. – Botelho Moniz Análises Clínicas

Autor para correspondência: Sofia Botelho Moniz, sbmoniz@gmail.com

Submetido/Submitted: 22 junho 2016 | Aceite/Accepted: 04 julho 2016

## INTRODUÇÃO

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são os principais agentes antibacterianos utilizados em medicina devido ao seu efeito bactericida, baixa toxicidade e largo espectro de ação. No entanto, a sua utilização levou ao aparecimento durante a década de 80, de estirpes produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL). Estas enzimas conferem resistência às penicilinas e oximinocefalosporinas, são sensíveis aos inibidores das  $\beta$ -lactamases (ácido clavulânico, tazobactam) e inativas contra carbapenemos e cefamicinas<sup>1</sup>. As  $\beta$ -lactamases das famílias TEM e SHV deram origem por mutação às ESBL clássicas, tendo surgido posteriormente as CTX-M. Estas últimas são atualmente as ESBL dominantes, sendo responsáveis não só por infecções nosocomiais mas também por infecções adquiridas na comunidade<sup>2,3,4</sup>.

A disseminação das estirpes produtoras de ESBL levou ao uso frequente dos carbapenemos, e como consequência emergiram à escala mundial estirpes produtoras de carbapenemases, que conferem elevados níveis de resistência, não só a carbapenemos, mas a todos os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, incluindo cefalosporinas de largo espectro<sup>5</sup>. Pertencem a 3 classes de  $\beta$ -lactamases de Ambler: A, B e D, com diferenças significativas no perfil hidrolítico, epidemiologia e distribuição geográfica. As carbapenemases KPC, pertencentes à classe de Ambler A, são as principais carbapenemases associadas a *Enterobacteriaceae*, nomeadamente em *Klebsiella pneumoniae*, mas também em *Escherichia coli*, quase sempre com origem nosocomial<sup>6,7</sup>.

Tanto nas ESBL como nas KPC, os

plasmídeos que contêm os genes que as codificam frequentemente transportam genes de resistência para outras classes de antibióticos<sup>2,7</sup>. Deste modo, a multirresistência associada a estas estirpes e a falta de opções terapêuticas, obriga a uma vigilância permanente da evolução das resistências e à implementação de medidas eficazes no controlo de infeção<sup>8</sup>.

Para conhecer a prevalência destas estirpes no laboratório BMAC, os autores realizaram uma análise retrospectiva desde janeiro de 2011 a dezembro de 2015, de isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtores de ESBL e carbapenemases (KPC).

## MATERIAL E MÉTODOS

As estirpes de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL e KPC isoladas no Laboratório de Microbiologia Clínica (BMAC) foram incluídas no estudo através da consulta do Appolo® (Confidentia).

A identificação bacteriana foi realizada em CPS ID2 e/ou carta GN do Vitek2® (Biomérieux). O teste de susceptibilidade foi realizado pelo método de difusão com discos e microdiluição em caldo, carta AST203 (Vitek2®), e interpretado de acordo com as guidelines do EUCAST.

Para o screening de ESBL foi usado o método de difusão com disco de cefpodoxime 10ug (CPD) - Figura 1 - e como método de confirmação o teste do sinergismo com discos de amoxicilina/ácido clavulânico 20/10ug (AMC), cefotaxima 30ug (CTX) e ceftazidima 30ug (CAZ) - Figura 2.

O screening de carbapenemases KPC foi realizado pelo teste de Hodge modificado - Figura 3 - e a confirmação pelo Carba NP® (Biomérieux).



Figura 1



Figura 2



Figura 3

## RESULTADOS

Estudaram-se 45952 estirpes de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, isoladas quase exclusivamente de urinas de pacientes da comunidade e de diferentes grupos etários. Das estirpes produtoras de ESBL (n=3229), 1879 eram *Escherichia coli* e 1350 *Klebsiella pneumoniae* (Gráfico 1).

No período em análise, as estirpes de *Escherichia coli* produtoras de ESBL aumentaram 2%, enquanto as de

*Klebsiella pneumoniae* sofreram um aumento de 16,3% (Gráfico 2).

As estirpes produtoras de ESBL estiveram presentes em todos os grupos etários, acentuando com a idade e destacando o grupo com idade igual ou superior aos 65 anos (Gráficos 3 e 4).

Em 2015, isolaram-se 22 estirpes de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases KPC, provenientes de urinas (95,5%), de unidades prestadoras de cuidados de saúde (86,4%) e de idosos com internamento hospitalar prévio.

Gráfico 1

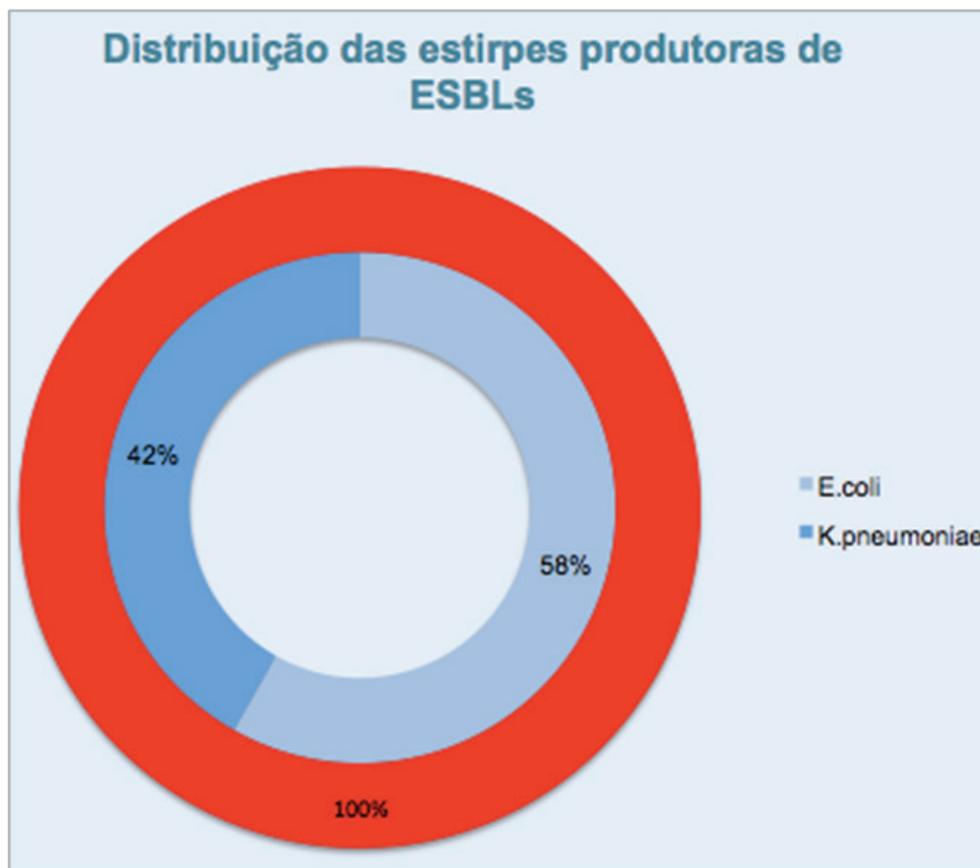


Gráfico 2

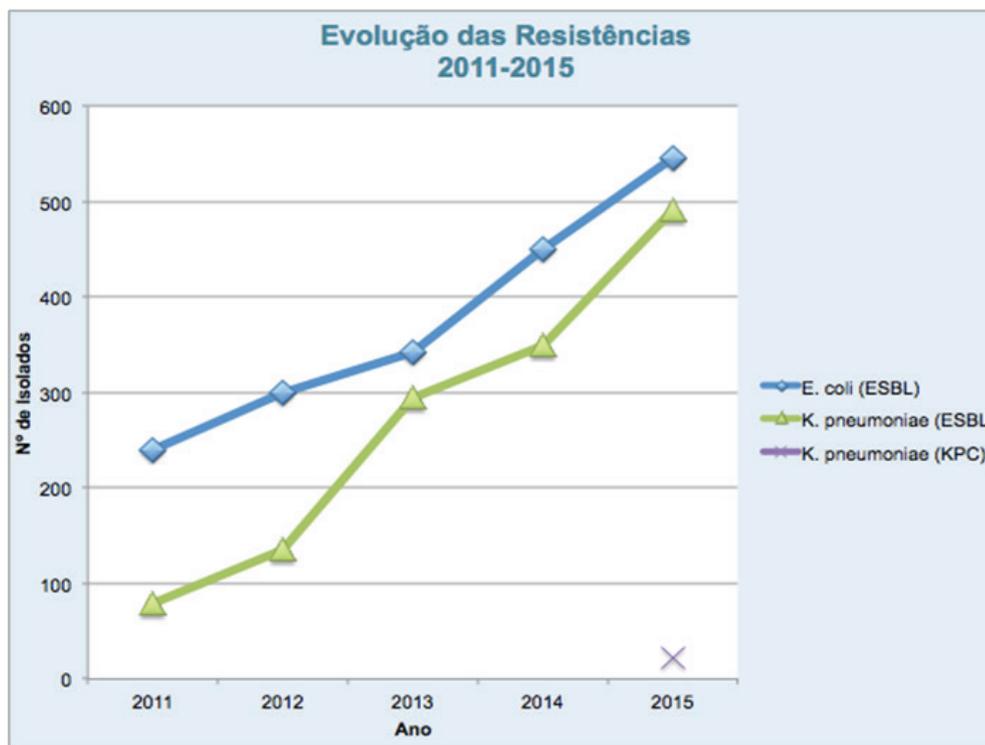


Gráfico 3

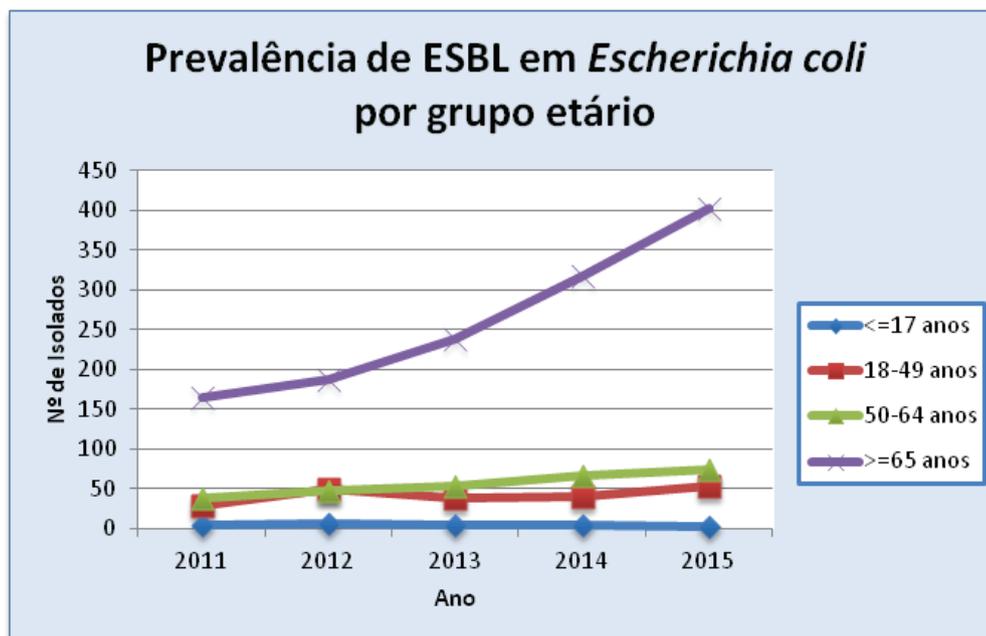
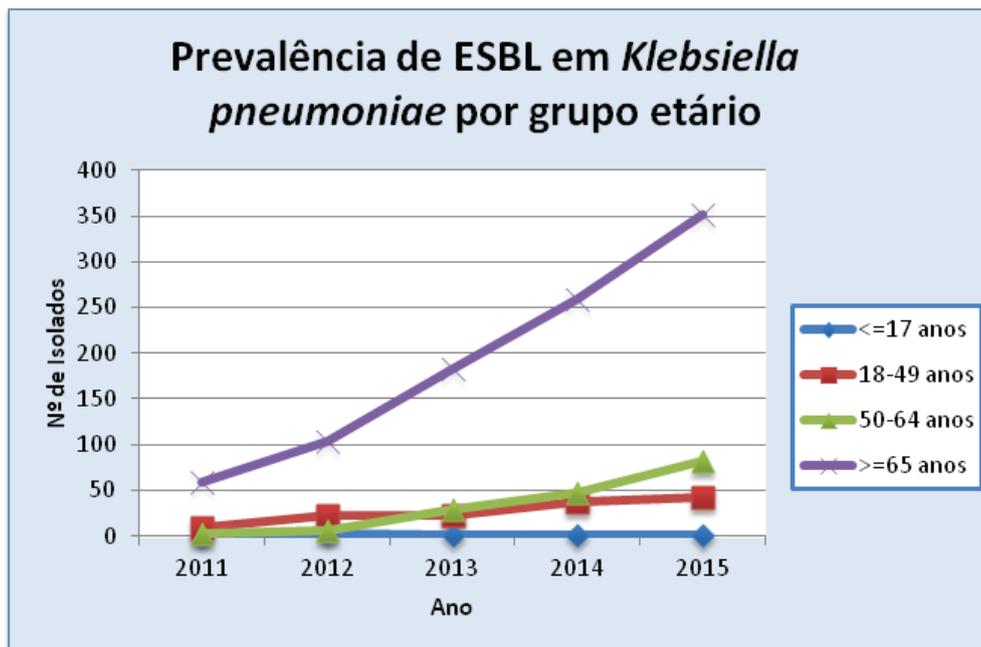


Gráfico 4



## DISCUSSÃO

Do total das estirpes estudadas (n=45952), 86% eram estirpes de *Escherichia coli* e 14% de *Klebsiella pneumoniae*. Das estirpes produtoras de ESBL (7%), 58% eram estirpes de *Escherichia coli* e 42% de *Klebsiella pneumoniae*.

No ano de 2015, o número total de estirpes produtoras de ESBL triplicou relativamente a 2011, o que representa um aumento de 4,5%, acompanhando a tendência referida na literatura. É de destacar o crescimento do número de isolados de *Klebsiella pneumoniae* produtores de ESBL, subindo de 9,6% em 2011 para 25,9% em 2015, correspondendo a um aumento de 16,3%.

As estirpes de *Escherichia coli* produtoras de ESBL em 2015 apresentaram um aumento de 2,0% em comparação com

2011.

Relativamente à distribuição das estirpes produtoras de ESBL pelos diferentes grupos etários, 70% dos isolados produtores de ESBL eram provenientes do grupo com idade igual ou superior aos 65 anos. Este peso decorre de uma maior exposição deste grupo a vários fatores que predispõem à aquisição de resistências, nomeadamente maior consumo de antibióticos, história de internamentos hospitalares e outras patologias associadas.

Durante o ano de 2015 foram isoladas pela primeira vez no laboratório BMAC estirpes produtoras de carbapenemases (KPC), apenas em estirpes de *Klebsiella pneumoniae*, em pacientes com condições particulares de comorbilidade e com história de internamento hospitalar prévio, correspondendo a 1,2% dos isolados.

## CONCLUSÃO

As ESBL e mais recentemente as KPC com a sua multirresistência associada, colocam sérios problemas de saúde pública, pois as opções terapêuticas ficam limitadas e/ou inexistentes.

A evolução das resistências e a indefinição da fronteira ambulatório/hospitalar obriga a maior vigilância e a adoção de medidas radicais nas práticas de controlo de infeção.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933–951.
2. Rolain JM, Canton R, Cornaglia G. Emergence of antibiotic resistance: need for a new paradigm. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 615–616.
3. L. Gibold, F. Robin, R.-N. Tan, J. Delmas and R. Bonnet. Four-year epidemiological study of extended-spectrum b-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a French teaching hospital. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O20–O26.
4. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13: 1–11.
5. Canton R, Akova M, Carmeli Y et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 413–431.
6. Savard P, Perl TM. Combating the carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: a battle that infection prevention should not lose. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 854–861.
7. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers in *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 821–830.
8. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 862–872.