

Introdução

Os carbapenemos são fármacos antimicrobianos beta-lactâmicos que apresentam um largo espectro de ação, incluindo ação contra bacilos de Gram negativo produtores de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL). Os mecanismos de resistência aos carbapenemos, nas bactérias de Gram negativo, incluem a produção de carbapenemases, diminuição da permeabilidade da membrana externa, expressão aumentada de bombas de efluxo ou a combinação de vários destes mecanismos. Os mecanismos de resistência que envolvem enzimas são considerados os de maior importância clínica na resistência aos carbapenemos. Estas, hidrolisam a maioria ou a totalidade dos beta-lactâmicos, aumentando as suas concentrações inibitórias mínimas(CIM). Os genes que as codificam têm também a capacidade de transferência horizontal da resistência por intermédio de plasmídeos ou transposões, estando muitas vezes associados a outros genes que codificam resistência a outras classes de antibióticos. As estirpes de Enterobacterales resistentes aos carbapenemos (ERC) são habitualmente portadores de apenas uma carbapenemase. Apresentamos de seguida um caso em que foi isolada uma estirpe de *Klebsiella pneumoniae* produtora de duas carbapenemases – KPC e OXA-48 – numa urocultura.

Objetivo

Abordar o contexto atual da multirresistência, particularmente de uma realidade crescente: as bactérias produtoras de mais do que um tipo de carbapenemases.

Apresentação

A urina de um homem de 70 anos de idade foi inoculada em meio de cultura CLED com sementeira semi-quantitativa com ansa de 1µl. Foi efetuado o sedimento urinário por citometria de fluxo (Sysmex®), tendo-se verificado a presença de 182 leucócitos/µl. Após 18 horas de incubação a 36°C ± 1°C, foi isolado um bacilo de Gram negativo, *Klebsiella pneumoniae*, identificada por espectrometria de massa MALDI-TOF (Bruker® Matrix Assisted Laser Desorption/ Ionisation). O antibiograma efetuado por microdiluição no MicroScan WalkAway 96 Plus (Beckman Coulter®), revelou a presença de uma estirpe resistente a todos os carbapenemos testados (ertapenem, meropenem e imipenem). Para além dos carbapenemos, verificou-se resistência aos restantes beta-lactâmicos (exceção à associação ceftazidima/ avibactam), às quinolonas, aminoglicosídeos (exceto à amicacina) e ao cotrimoxazol. Após a execução do teste rápido imunocromatográfico O.K.N.V.I RESIST -5 (CORIS BioConcept®), detetou- se a presença de duas carbapenemases (KPC e OXA-48).

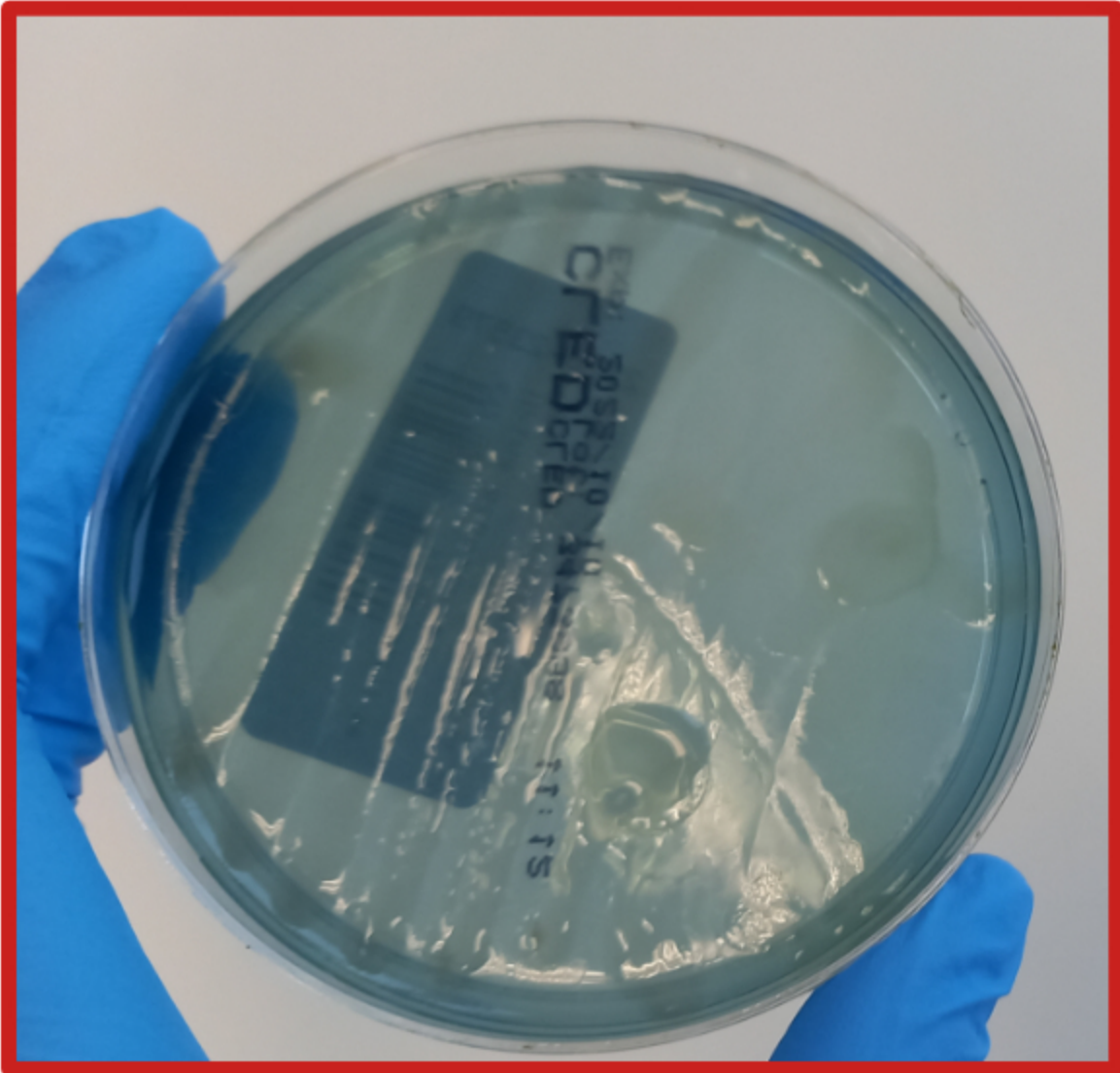


Imagem 1: sementeira primária em meio de CLED

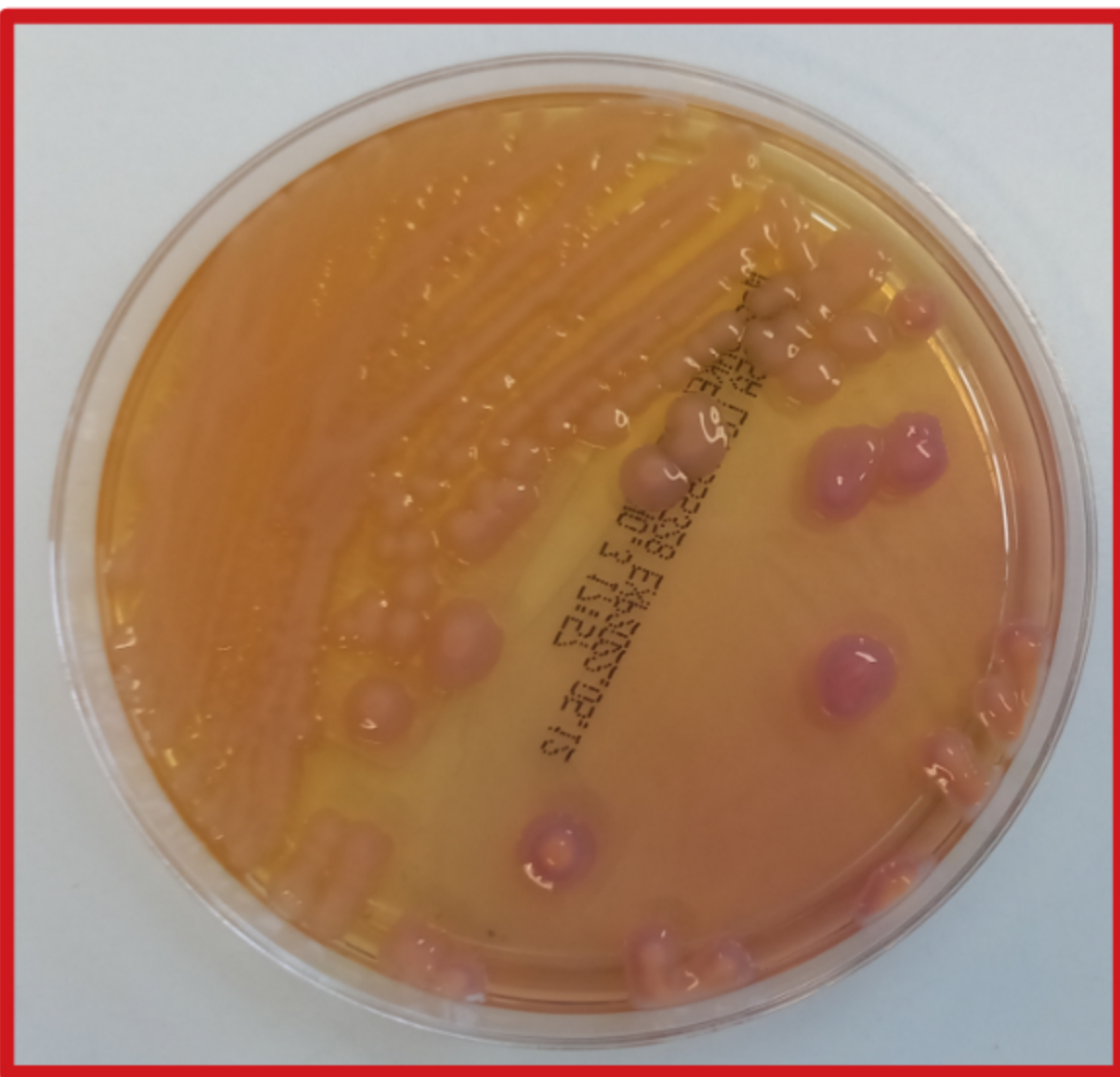


Imagem 2: isolamento em meio de MacConkey

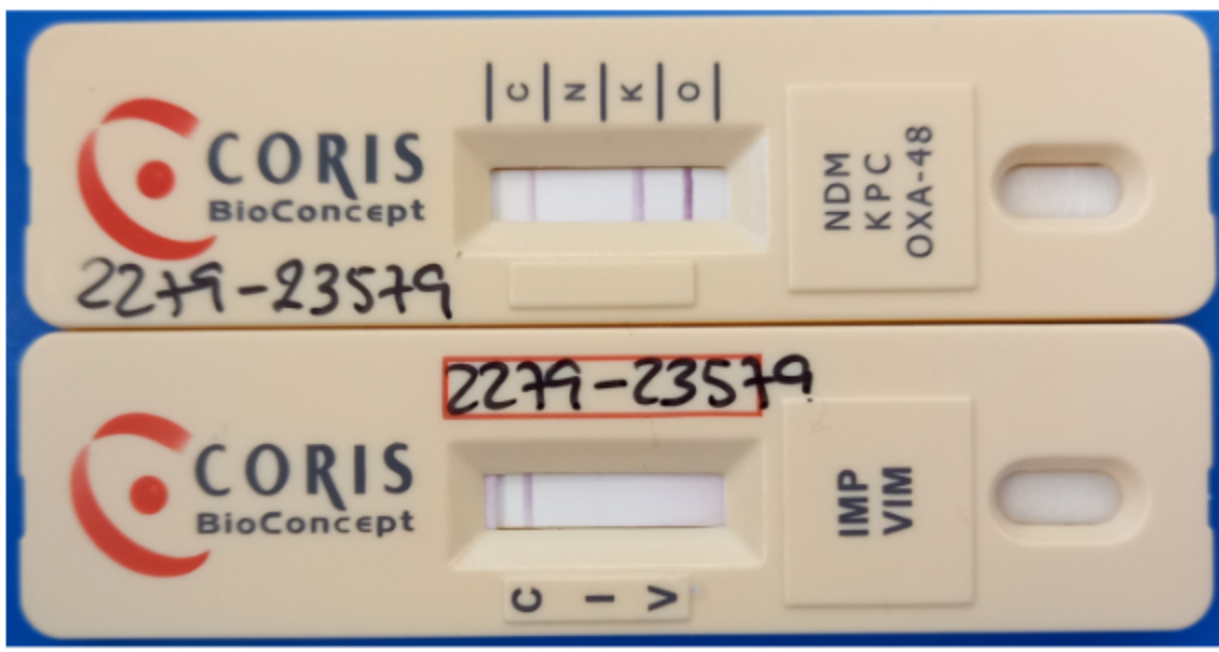


Imagem 3: teste rápido imunocromatográfico O.K.N.V.I. RESIST-5

antibiotic	sensitive/resistant	antibiotic	sensitive/resistant
Amoxicillin/ K Clavulanate-E >32	resistant	Imipenem 8	resistant
Ampicillin > 8	resistant	Meropenem 16	resistant
Ticarcillin > 16	resistant	Ertapenem > 1	resistant
Piperacillin > 16	resistant	Gentamicin > 4	resistant
Piperacillin/Tazobactam > 16	resistant	Tobramycin 4	resistant
Cefazolin > 16	resistant	Amikacin <= 8	sensitive
Cefuroxime > 8	resistant	Norfloxacin > 1	resistant
Cefoxitin > 16	resistant	Ciprofloxacin > 1	resistant
Cefotaxime > 32	resistant	Levofloxacin > 1	resistant
Cefotaxime/K Clavulante > 4	resistant	Trimethoprim/ Sulfamethoxazole > 4/76	resistant
Ceftazidime > 32	resistant	Fosfomycin <= 16	sensitive
Ceftazidime/K Clavulante > 4	resistant	Colistin <= 2	sensitive
Cefixime > 1	resistant	Tigecycline <= 1	sensitive
Cefepime > 8	resistant	Ceftazidime/Avibactam <= 2	sensitive
Aztreonam > 4	resistant	Ceftolozane/Tazobactam > 4	resistant

Tabela 1: Antibióticos testados e respetivas resistências e sensibilidades

Posteriormente, foi executado estudo molecular para confirmação do perfil multi-resistente do microrganismo por multiplex- PCR e Dot blot reverso automático (MDR Flow Chip Kit®), verificando-se os seguintes mecanismos de resistência:

- B-lactamases SHV;
- B-lactamases de espectro estendido CTX-M;
- Carbapenemase KPC;
- Carbapenemase OXA-48;
- Gene de resistência às sulfonamidas (sul-2);
- Gene de resistência às quinolonas ou fluoroquinolonas (qnrB).

Discussão

O aumento da incidência de microrganismos produtores de carbapenemases é um tema alarmante para a comunidade médica, provocando dificuldades no tratamento de determinadas infeções, no controlo das infeções hospitalares e representando um grande problema de saúde pública. Na rotina clínica é difícil ter uma descrição tão detalhada dos mecanismos de resistência como os que aqui relatamos, só possível através de métodos moleculares. Desta maneira, torna-se mais fácil a interpretação de determinado fenótipo por meio do conhecimento do perfil genético bacteriano subjacente e até de possíveis evoluções fenotípicas que ocorrerão ou não dependendo da pressão antimicrobiana a que a bactéria é sujeita. A combinação de múltiplas carbapenemases num mesmo microrganismo da classe Enterobacterales só vem adicionar complexidade e dificuldade no tratamento de situações clínicas, devido à falta de armas terapêuticas adequadas.

Conclusão

É essencial a adoção de medidas de controlo de infeção, nomeadamente isolamento de doentes portadores destas bactérias, restrição do uso de determinados antibióticos e vigilância epidemiológica, numa tentativa de contenção desta “nova” epidemia do nosso tempo.

Referências Bibliográficas

-Ding B, Hu F, Yang Y et al. Four carbapenem-resistant Gram-negative species carrying distinct carbapenemases in a single patient. J Clin Microbiol 2015; 53: 1031–3.
-Steinmann J, Kaase M, Gatermann S et al. Outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. Euro Surveill 2011; 16: pii=19944.
-Kumarasamy K, Kalyanasundaram A. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* isolate co-producing NDM-1 with KPC-2 from India. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 243–4.
-Meletis G, Chatzidimitriou D, Malisiovas N. Double- and multi-carbapenemase-producers: the excessively armored bacilli of the current decade. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34:1487–93.
<https://doi.org/10.1007/s10096-015-2379-9>