

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Enterobacteriáceas Produtoras de Beta-Lactamases de Espetro Alargado – panorama atual de um Serviço de Medicina Interna

Extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* - Current Overview in an Internal Medicine Service

/ M. Brochado¹ / J. Luís¹ / B. V. Andrade¹

/ M. Jitari¹ / I. A. Ambrioso¹ / M. Sousa¹

/ P. Manata / M. M. Ramos / F. B. Rodrigues

/ M. I. Santos / G. Miranda / I. Cusnir

/ C. Nancassa / V. Baiherych / L. Siopa¹

/ P. Pinto²

¹ Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal

² Serviço de Patologia Clínica, Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal

Correspondência:

Marisa Brochado - marisabrochado@hotmail.com

Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital de Santarém, EPE

Avenida Bernardo Santareno, 3737B, 2005-177, Santarém, Portugal,

Tel.: +351 918681150

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

03/05/2023

Artigo aceite para publicação em

09/01/2024

/ Resumo

Introdução: Os organismos multirresistentes, como *Enterobacteriales* produtores de Beta-Lactamases de Espetro Alargado (ESBL), têm emergido, o que representa um importante problema de Saúde Pública. O objetivo deste estudo é a caracterização dos doentes em que foram isolados microorganismos ESBL, identificação de agentes bacterianos isolados bem como a sua proveniência, identificação do produto biológico e antibioterapia utilizada, inferindo-se as consequências no tempo médio de internamento e mortalidade.

Métodos: Estudo retrospectivo, de 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2022, onde se incluíram os isolamentos de bactérias produtoras de ESBL verificados no Serviço de Medicina Interna de um Hospital Distrital.

Resultados: Foram incluídos 340 isolamentos de estirpes produtoras de ESBL. O isolamento das bactérias produtoras de ESBL ocorreu em doentes que na sua maioria eram do género feminino, com idade avançada. *Klebsiella pneumoniae* foi o agente mais frequentemente isolado (87,3%). O isolamento ocorreu na sua maioria em exame microbiológico de urina (70,7%). A duração média de internamento foi de 14,5 dias e antibioterapia mais utilizada foram os carbapenemos (82,6%). A taxa de mortalidade foi de 23,8%.

Conclusão: A análise destes dados alerta para a importância da identificação célere das estirpes produtoras de ESBL de forma a instituir precocemente antibioterapia e adotar precauções básicas de controlo de infeção, uma vez que se verificam consequências nefastas no que se refere ao tempo de internamento e mortalidade.

Palavras-chave: *Enterobacteriales* produtores de Beta-Lactamases de espetro alargado (ESBL); Microorganismos; Saúde Pública

/ Abstract

Introduction: Multi-resistant organisms, such as Extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriales* (ESBL), have emerged, which represents an important Public Health problem. The objective of this study is to characterize the patients in whom ESBL microorganisms were isolated, identify the isolated bacterial agents as well as their origin, identify the biological product and antibiotic therapy used, inferring the consequences on the average length of stay and mortality.

Methods: Retrospective study, from January 1st to December 31st, 2022, which included isolations of ESBL-producing bacteria verified in the Internal Medicine Service of a District Hospital.

Results: 340 isolates of ESBL-producing strains were included. The isolation of ESBL-producing bacteria occurred in patients who were mostly female and of advanced age. *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently isolated agent (87,3%). Isolation mostly occurred through microbiological urine testing (70,7%). The average length of stay was 14,5 days and the most used antibiotics were carbapenems (82,6%). The mortality rate was 23,8%.

Conclusion: The analysis of these data highlights the importance of quickly identifying ESBL-producing strains in order to institute antibiotic therapy early and adopt basic infection control precautions, as there are harmful consequences in terms of length of stay and mortality.

Keywords: Extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriales* (ESBL); Microorganisms; Public health

/ Introdução

O uso abusivo dos antibióticos tem sido citado como o maior responsável pela disseminação de bactérias multirresistentes na Europa e no resto do mundo, sendo considerado atualmente um problema de saúde pública^{1,2}.

Neste âmbito, a emergência e persistência de organismos multirresistentes, como *Enterobacteriales* produtores ESBL é uma realidade atual geradora de preocupação acrescida na comunidade médica^{1,2}.

Esta problemática assume particular relevância nos Serviços de Medicina Interna, sendo potencialmente causadora de maior morbimortalidade, internamentos mais prolongados e custos acrescidos pela frequente necessidade de adaptação e revisão de terapêutica antibiótica em populações de doentes maioritariamente idosos, portadores de pluripatologia e com historial de múltiplos internamentos hospitalares assim como de terapêutica antibiótica prévia².

Os objetivos do presente artigo são estabelecer o perfil clínico da população de doentes internados no Serviço de Medicina Interna nos quais foram isoladas *Enterobacteriales* produtores de ESBL assim como caracterizar o seu internamento.

/ Material e métodos

Estudo retrospectivo da população de doentes internados no Serviço de Medicina Interna de um Hospital Distrital, de 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2022, nos quais foram isoladas, em culturas de produtos biológicos, *Enterobacteriales* produtores de ESBL.

Os isolamentos foram selecionados a partir da base de dados de registo de casos do laboratório de Microbiologia do Hospital.

Foram analisadas as seguintes variáveis: género e idade dos doentes, diagnóstico principal do internamento, história preegressa de infecção e antibioterapia nos três meses anteriores; agentes bacterianos isolados assim como a sua proveniência (comunitária ou nosocomial); identificação do produto biológico onde foram feitos os isolamentos; antibioterapia utilizada; tempo médio de internamento e mortalidade.

A identificação microbiana foi realizada através do sistema teste VITEK®2. As restantes variáveis foram retiradas através da consulta do registo clínico eletrónico, utilizando a aplicação SClínico®.

/ Resultados

No período do estudo registaram-se no Serviço de Medicina Interna, 6351 episódios de internamento, correspondentes a 4833 doentes com média etária de 77,8 anos, sendo a demora média de internamento de 7,8 dias.

Foram isolados *Enterobacterales* produtores de ESBL em produtos biológicos de 340 doentes (7% do total de doentes internados), sendo 181 (53,2%) doentes do género feminino e 159 (46,8%) do género masculino. A média etária dos doentes foi de 79,5 anos. Os diagnósticos principais de internamento apresentam-se na tabela I.

Em 119 doentes (35%) o agente infecioso isolado no exames microbiológicos teve origem na comunidade.

Na tabela II encontram-se representadas as distribuições percentuais das várias espécies de *Enterobacterales* isoladas e na tabela III a distribuição percentual em função do produto biológico onde foi feito o respetivo isolamento.

A maioria dos doentes, 196 (57,6%), tinha sido submetida a antibioterapia nos 3 meses anteriores ao internamento ou encontrava-se sob antibioterapia no momento da colheita do produto biológico. Em 171 doentes (50,3%) houve necessidade de alterar o regime antibiótico após conhecimento do isolamento de *Enterobacterales* produtor de ESBL.

Os antibióticos mais utilizados no tratamento das infecções foram os carbapenemos, 82,6%, seguido de piperacilina e tazobactan, 9,1%, gentamicina, 6,8%, trimetropim-sulfametoxazol, 0,9% e cefuroxima, 0,6%. (Figura 1)

A demora média do internamento apurada, neste grupo de doentes, foi de 14,5 dias.

A taxa de mortalidade diretamente relacionada com infecção a *Enterobacterales* produtor de ESBL foi de 23,8%.

TABELA I – DIAGNÓSTICOS PRINCIPAIS DOS DOENTES INTERNADOS NO SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA EM QUE SE ISOLARAM PRODUTOS BIOLÓGICOS COM ENTEROBACTERIALES PRODUTORES DE ESBL

Diagnóstico principal	Número absoluto	%
Infeção do Trato Urinário	72	21,2
Pneumonia	59	17,4
Traqueobronquite aguda	31	9,2
Insuficiência Cardíaca	27	7,9
Insuficiência renal	25	7,4
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	13	3,8
Embolia pulmonar	11	3,2
Septicémia e/ou infecções disseminadas	10	2,9
Anemia e perturbações de órgãos	8	2,3
Os restantes diagnósticos menos prevalentes	84	24,7

TABELA II – ENTEROBACTERIALES PRODUTORES DE ESBL ISOLADAS E TIPOS DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

Enterobacterales produtoras de ESBL	Nº absoluto (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	297 (87,3%)
<i>Escherichia coli</i>	40 (11,7%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (0,6%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0,3%)

TABELA III – *ENTEROBACTERIALES* PRODUTORES ESBL ISOLADAS E TIPOS DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

	Klebsiella p.	E. coli	Klebsiella oxytoca	Proteus mirabilis
Urocultura, n (%)	150 (62,5)	26 (7,6)	1 (0,3)	1 (0,3)
Expetoração, n (%)	93 (27,4)	4 (1,2)	-	-
Hemocultura, n (%)	34 (10)	10 (2,9)	-	-
Exsudado ferida, n (%)	8 (2,4)	-	-	-
Aspirado Traqueal, n (%)	7 (2,05)	-	-	-
Ponta Cateter, n (%)	3 (0,9)	-	1 (0,3)	-
Líquido Pleural, n (%)	2 (0,6)	-	-	-

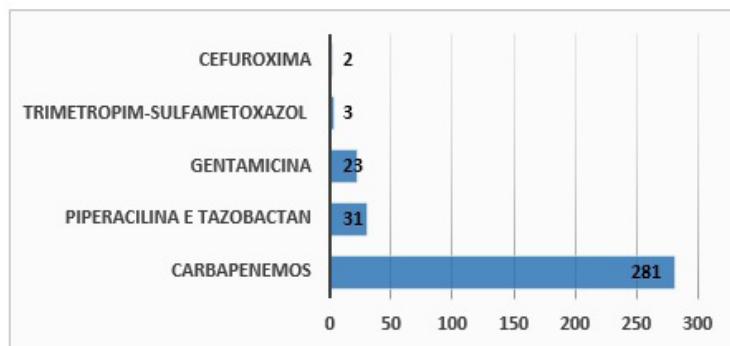


Figura I – Antibióticos utilizados no tratamento das infecções por bactérias produtoras de ESBL

/ Discussão

O mecanismo de resistência bacteriana em *Enterobacteriales* produtores de ESBL tem sido relatado frequentemente em infecções em ambiente hospitalar e na comunidade³, emergindo como um problema de qualidade e segurança a nível hospitalar e comunitário^{1,2}.

De acordo com o descrito na literatura, a idade avançada dos doentes, o género feminino, a história pregressa de infecção e de antibioterapia realizada nos três meses anteriores à data do internamento, são fatores de risco para aquisição de infecções causadas por *Enterobacteriales* produtores de ESBL, nomeadamente do trato urinário e respiratório^{2,4,6}. Tal como na maioria dos estudos, as espécies mais frequentemente encontradas foram *Klebsiella spp.* e *Escherichia coli*, independentemente do produto biológico analisado^{2,5}.

Os dados obtidos no nosso estudo retrospectivo corroboraram esta realidade.

Encontrámos uma população com média etária de 79,5 anos, ligeiramente superior à média de idades dos doentes internados no

Serviço, predominantemente do género feminino cujos diagnósticos principais de internamento foram infecções do aparelho urinário ou respiratório. Estes quadros infeciosos foram causados na sua maioria por *Klebsiella pneumoniae*², sendo em menor número por *Escherichia coli*. Estas duas espécies constituíram 99% do total dos agentes isolados, tendo sido identificados sobretudo em exames microbiológicos de urina e expetoração⁷.

Tal como referido na literatura, estes doentes apresentaram um historial de infecção anterior (19%) e, em um apreciável número de casos, tinham sido submetidos a antibioterapia prévia (50,3%)^{2,4,7}.

A infecção por bactérias produtoras de ESBL torna mais complexa a seleção antimicrobiana especialmente em doentes com infecções graves. A grande maioria de *Enterobacteriales*, incluindo produtores de ESBL, permanece suscetível aos carbapenemos, sendo estes os fármacos de eleição para estes casos. No entanto, a resistência aos carbapenemos, embora rara, parece estar a aumentar^{3,5}.

As bactérias produtoras de ESBL estão associadas a resultados adversos como o aumento na demora média do internamento, o

aumento da mortalidade global assim como a custos elevados durante o internamento^{6,7}. De acordo com a presente premissa, apurámos que a demora média de internamento subiu para 14,5 dias (versus 10,26 dias nos restantes doentes internados no Serviço) justificando-se pelo facto de que, em cerca de metade dos doentes, houve necessidade de mudança de antibioterapia. A taxa de mortalidade, 23,8%, também sofreu um agravamento face aos doentes que não apresentavam infecções por microorganismos produtores de ESBL (18,3%), apresentando-se na média descrita na literatura (15-46%)⁷.

Apesar de uma maior consciencialização relativamente à antibioterapia, Portugal ocupa ainda um lugar cimeiro no que concerne à emergência crescente de bactérias produtoras de ESBL com percentagens superiores à média da União Europeia⁸.

/ Conclusão

A emergência de organismos multirresistentes, como bactérias produtoras de ESBL, é uma realidade atual e representa um problema de saúde pública pelo seu potencial de gravidade dada a percentagem significativa de isolamentos com proveniência da comunidade. O presente estudo identificou o perfil clínico da população de um Serviço de Medicina Interna de um Hospital Distrital, com isolamento de bactérias produtoras de ESBL, identificando, como fatores de risco, o género feminino, a média

de idade avançada, a infecção pregressa e antibioterapia nos três meses anteriores, contribuindo para um agravamento dos resultados em saúde, nomeadamente duração média de internamento e mortalidade.

À semelhança do descrito na literatura, os microorganismos ESBL são isolados, na sua maioria, em exame microbiológico de urina, sendo o principal agente, *Klebsiella pneumoniae*. Os carbapenemos constituem a antibioterapia mais adequada ao tratamento destes agentes, não se verificando neste estudo qualquer resistência a esta classe.

A análise dos dados e a literatura nacional e internacional, alerta-nos para a importância da identificação célere das estirpes produtoras de ESBL de forma a aplicar medidas que impeçam a emergência destas bactérias. Salientam-se, entre outras, a prescrição racional de antibioterapia, assim como, a adoção de Precauções Básicas de Controlo de Infeção (PBCI), de onde se destaca o isolamento de contacto, com o uso de equipamentos individuais como as luvas, as batas e/ou aventais, a desinfecção das mãos antes e após o possível contacto, bem como, o isolamento do doente.

Torna-se imperativo quebrar o ciclo de transmissão destas bactérias evitando as consequências que daí advêm de forma a reduzir o tempo médio de internamento e a mortalidade nestes doentes.

/ Bibliografia

1. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:159-66. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
2. Manuela V. Bertão1, Inês Furtado1, Ana Machado1, Ernestina Reis. Estirpes Produtoras de Beta-Lactamases de Espectro Alargado: A Realidade num Hospital Central. *Revista da Sociedade Portuguesa Medicina Interna.* VOL.25 | N.º 3 | JUL/SET 2018; doi: 0000-0003-1331-4925.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum betalactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Oct; 18 (4): 657-86
4. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Meilán E, Arana DM, Cacho J, et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram. *Scand J Urol.* 2018;52:70-5. doi: 10.1080/21681805.2017.1373698
5. Parveen RM, Khan MA, Menezes GA, Harish BN, Parija SC, Hays JP. Extended-spectrum β-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* from blood cultures in Puducherry, India. *Indian J Med Res.* 2011;134:392-5
6. Ikeda Y, Mamiya T, Nishiyama H, Koseki T, Mouri A, Nabeshima T. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infection in hospitalized patients. *Nagoya J Med Sci.* 2012;74:105-14
7. Einhorn AE, Neuhauser MM, Bearden DT, Quinn JP, Pendland SL. Extended-spectrum beta-lactamases: frequency, risk factors, and outcomes. *Pharmacotherapy.* 2002;22:14-20
8. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).* Stockholm: ECDC; 2017