RMMG
Revista Médica de Minas Gerais

ARTIGO ORIGINAL

Panorama de resistência à colistina em bacilos Gram-negativos do grupo ESKAPE resistentes a carbapenêmicos oriundos de pacientes internados em unidades de terapia intensiva de um hospital universitário em Cascavel, Brasil

Overview of colistin resistance in gram-negative carbapenem-resistant bacteria ESKAPE group from patients admitted to intensive care units of a teaching hospital in Cascavel, Brazil

Artur Paes Chagas*[1,2], Lilian Cristiane Baeza[3,4], Fabiana Caroline Zempulski Volpato[5], Edcarlos Augusto Caloi[1,2], Luzia Neri Cosmo Machado[3,4], Suelen Bassan Brandt[1,2], Nereida Mello da Rosa Gioppo[3,4]

RESUMO

Introdução: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* formam o acrônimo ESKAPE por serem bactérias associadas a infecções hospitalares dada sua alta resistência à antimicrobianos, incluindo os usados contra cepas multirresistentes, como carbapenêmicos e colistina. **Objetivo:** Tendo isso em vista, buscou-se verificar o perfil de cepas MDR de bacilos Gram-negativos do grupo ESKAPE em pacientes em setores de terapia intensiva num hospital universitário em Cascavel, Brasil. **Métodos:** Dados de gênero, idade, desfecho e tempo de internação hospitalar, além do tipo de amostra, origem da cepa, espécie e seu perfil de bactérias multirresistentes foram obtidos via prontuário eletrônico dos pacientes de janeiro de 2019 a dezembro de 2023. O tipo de carbapenemase expressa, *bla*OXA-23, *bla*NDM ou *bla*KPC, e expressão do gene *mcr1* nos isolados foram avaliadas via RT-PCR. A análise estatística foi feita a partir de testes Qui-Quadrado, exato de Fisher e regressão logística binária realizada via *software* JASP (adotando $p \leq 0{,}05$). **Resultados:** Foram encontradas 281 amostras de bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos; desses, 80 também eram resistentes à colistina, sendo *Klebsiella pneumoniae* a espécie mais frequente e *bla*KPC a carbapenemase mais expressa. Das bactérias resistentes a carbapenêmicos e colistina, a maioria não expressava o gene *mcr1*. Somente as variáveis idade e tempo de internação hospitalar influenciaram os desfechos. **Conclusão**: Como a maioria dos isolados resistentes a carbapenêmicos e colistina não expressava o gene *mcr1*, o mecanismo da resistência à colistina em isolados da instituição ainda precisa ser elucidado. Assim como a colistina, outros antibióticos ainda apresentam boas taxas de suscetibilidade nos isolados multirresistentes da instituição, mas carecem protocolos de associação e vigilância para possíveis mecanismos de resistência.

Palavras-chave: Colistina; Resistência microbiana a medicamentos; Resistência a carbapenêmicos.

[1] Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Paraná, Brasil.

[2] Setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), Paraná, Brasil.

[3] Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Paraná, Brasil.

[4] Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Maringá (UEM), Paraná, Brasil.

[5] Departamento de Biociências da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Paraná, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Alexandre de Moura

Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:

Artur Paes Chagas

Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), Paraná, Brasil.

E-mail: artur_chagas@hotmail.com

Fontes apoiadoras:

Agradecemos o apoio da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), assim como do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP).

ABSTRACT

Introduction: The ESKAPE group *(Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* spp.*)* are pathogens associated with hospital-acquired infections and increased resistance to antimicrobial agents, including carbapenems and colistin. **Objective**: This study evaluated the epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of multidrug-resistant gram-negative bacteria from the ESKAPE group in patients admitted to intensive care units at a teaching hospital in Cascavel, Brazil. **Methods**: Data on age, sex, outcome, and length of hospital stay, in addition to the clinical specimen, origin of the strain, species, and antimicrobial susceptibility test, were obtained from the patients' electronic medical records from January 2019 to December 2023. The presence of carbapenemase (*bla*OXA-23, *bla*NDM or *bla*KPC), and the *mcr1* genes were assessed via Real-Time Polymerase Chain Reaction. Statistical analysis were conducted using chi-square test, Fisher's exact test and binary logistic regression via JASP software ($p \leq 0.05$). **Results**: Among 281 carbapenem-resistant gram-negative bacteria specimens, 80 were also colistin-resistant. *Klebsiella pneumoniae* was the predominant gram-negative bacteria, and *bla*KPC was the most common carbapenemase. Most carbapenem-colistin-resistant strains did not express *mcr1* gene. Age and length of hospital stay were the only factors influencing clinical outcomes. The mechanisms of colistin resistance in carbapenem-colistin-resistant isolates remain unclear, as most isolates did not express the *mcr1* gene. **Conclusion**: Despite high susceptibility rates to other antibiotics, the institution lacks comprehensive therapeutic protocols for antibiotic combination and surveillance protocols to manage the spread of multidrug-resistance mechanisms in gram-negative bacteria of ESKAPE group within healthcare environment.

Keywords: Carbapenem-resistance; Colistin; Multidrug-resistance.

Conflito de Interesse:
Não há.

Comitê de ética:
CAAE nº 63850222.1.0000.0107.
Número do Parecer - 6.531.603.

Recebido em: 30 Dezembro 2024.
Aprovado em: 20 Janeiro 2025.
Data de Publicação: 18 Julho 2025.

DOI: 10.5935/2238-3182.2025e35107

Introdução

Bactérias multirresistentes (MDR) surgiram como um problema significativo de saúde pública mundial. Em 2021, o *Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance* estimou que aproximadamente 4,71 milhões de pessoas morreram, e estima em 2050 8,22 milhões de mortes em todo o mundo associadas a infecções por bactérias MDR[1]. No Brasil, estudos prévios já demonstraram aumento nas taxas de resistência a carbapenêmicos e colistina, duas opções terapêuticas da última linha de tratamento contra infecções causadas por bactérias Gram-negativas MDR[2].

ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.) é um grupo de bactérias comumente associadas a infecções nosocomiais entre pacientes gravemente enfermos sendo capazes de produzir vários mecanismos de resistência antimicrobiana codificados por genes de resistência antimicrobiana abrigados em elementos genéticos móveis (como plasmídeos, transposons e integrons) ou seus cromossomos[3].

O uso crescente de carbapenêmicos para tratamento de infecções bacterianas MDR está associado ao desenvolvimento de β-lactamases, chamadas carbapenemases, que são enzimas capazes de hidrolisar carbapenêmicos, que podem ser codificados, por exemplo, pelos genes *bla* KPC (β-lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, uma serina carbapenemase), *bla*NDM (β-lactamase New Delhi metalo-β-lactamase, a metalo-β-lactamase) ou *bla*OXA (β-lactamase oxacillinase, uma serina carbapenemase)[4].

Polimixinas (antimicrobianos catiônicos que atuam aumentando a permeabilidade da membrana), como a colistina, são antibióticos usados como última linha de tratamento para infecções causadas por bactérias Gram-negativas (GNB) resistentes a carbapenêmicos. No entanto, o surgimento e a disseminação da resistência à colistina entre GNB também foram relatados[5].

A resistência à colistina pode ser intrínseca (detectada em GNB como *Proteus mirabilis* e *Serratia marcescens*, por exemplo) ou adquirida (como detectada em GNB como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter* spp., por exemplo)[6]. A resistência adquirida à colistina pode ser derivada da expressão do *gene mcr1* (gene de resistência à colistina móvel), que induz uma modificação do lipopolissacarídeo (LPS) através da expressão da 4'-lipídio A- fosfoetanolamina transferase, que adiciona uma molécula de fosfoetanolamina (PEtn) ao lipídio A, diminuindo sua carga negativa e afinidade pela colistina[7].

Além do *mcr1*, a resistência à colistina pode ser mediada pela inibição do *mgrB* gene e regulação positiva da via PhoP /PhoQ que também resulta na adição de grupos catiônicos como PEtn (mediado pela expressão do *gene prmC*) e 4-amino-4desoxi-L-arabinose (mediado pela expressão do operon *pmrHFIJKLM e pmrE* gene) ao LPS[8].

Vesículas de membrana externa (OMVs), estruturas de bicamada derivadas da membrana externa do GNB (composta de lipídios e proteínas do periplasma), estão associadas à resistência antimicrobiana por meio de enzimas específicas de antibióticos ou captura direta (para antibióticos ativos na membrana, como colistina). A biossíntese de OMVs e outros fatores de virulência (como polissacarídeos extracelulares) também é modulada pela via PhoP /PhoQ[9,10].

Mutações em genes relacionados à biossíntese de LPS (*lpxA*, *lpxC* e *lpxD*) levam à ausência de LPS, o que confere resistência à colistina devido à falta de locais de ligação para antibióticos polipeptídicos, conforme observado em isolados de *Acinetobacter baumannii* (embora *Acinetobacter baumannii* deficiente em LPS fosse susceptível a várias classes de antibióticos, como glicopeptídeos)[11].

Considerando a importância da terapia contra GNB MDR em ambientes de saúde, seus mecanismos de resistência e sua prevalência em nível global e nacional, neste trabalho, buscamos determinar o perfil epidemiológico e de suscetibilidade antimicrobiana de cepas MDR de GNB do grupo ESKAPE resistentes a carbapenêmicos e colistina em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), assim como sua influência no desfecho clínico desses pacientes.

Métodos

Esse é um estudo descritivo, retrospectivo e transversal, que foi realizado em um hospital público terciário localizado em Cascavel/PR, Brasil. Foram incluídos os prontuários eletrônicos de pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) com espécimes clínicos positivos para teste de resistência a carbapenêmicos bactérias gram-negativas (GNB) do grupo ESKAPE (complexo *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.), analisadas de janeiro de 2019 a dezembro de 2023.

Os espécimes clínicos incluíram: aspirado traqueal, cultura de vigilância, fragmento de biópsia, hemocultura, ponta de cateter venoso central (CVC), urina e secreção traqueal; outros espécimes foram excluídos. Para evitar duplicação, espécimes com mais de um isolado detectado, bem como pacientes com mais de um espécime, foram excluídos da análise. Os espécimes clínicos que foram obtidos de pacientes em outras alas além das unidades de terapia intensiva, assim com os isolados positivos para bactérias Gram-positivas, outras bactérias gram-negativas e bactérias produtoras de β-lactamase de espectro estendido (ESBL) também foram excluídos.

Os seguintes dados clínicos dos pacientes foram coletados: sexo, tempo de internação hospitalar e idade (seis faixas etárias foram definidas: 0 a 15 anos, 16 a 30 anos, 31 a 45 anos, 46 a 60 anos, 61 a 75 anos e acima de 75 anos). Os seguintes dados de espécimes clínicos positivos foram coletados: espécime clínico, suscetibilidade antimicrobiana, carbapenemase expressa e origem do isolado (infecção associada à comunidade ou infecção associada à assistência à saúde).

Os pacientes foram divididos em dois grupos com base na duração da internação hospitalar (LHS) (menos de 30 dias X igual ou superior a 30 dias), de acordo com a 2ª edição da Padronização da Nomenclatura de Censo Hospitalar do Ministério da Saúde[12].

Os espécimes clínicos foram divididos em dois grupos de acordo com a origem do isolado (associada à comunidade X associada à assistência à saúde), de acordo com a Nota Técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)[13].

Teste de susceptibilidade antimicrobiana

A análise microbiológica (identificação de microrganismos e testes de suscetibilidade antimicrobiana) foi realizada utilizando o sistema VITEK II Compact (bioMérieux, MarcyL'Etoile, França) e usando as Tabelas de pontos de corte para interpretação de pontos de corte clínicos de CIM e diâmetros de halo do BrCAST[14] como parâmetro.

Para a detecção de β-lactamases de espectro estendido (ESBLs), suspensões bacterianas ajustadas a um padrão de 0,5 na escala de McFarland foram inoculadas em placas de ágar Mueller-Hinton. Discos contendo 30 µg de ácido clavulânico (Laborclin, Brasil) foram colocados no centro das placas, enquanto discos contendo 30µg de aztreonam (Laborclin, Brasil), 30µg de ceftazidima (Laborclin, Brasil), 30µg de ceftriaxona (Laborclin, Brasil) e 30µg de cefotaxima (Laborclin, Brasil) foram posicionados perifericamente. Cada teste de detecção de ESBL foi realizado em paralelo com controles positivos e negativos: o controle positivo foi uma cepa produtora de ESBL padrão (*Klebsiella pneumoniae* ATCC 70603), e o controle negativo foi uma cepa padrão (*Escherichia coli* ATCC 25922). Isolados que mostraram

um aumento ou deformação da zona de inibição dos discos periféricos em direção ao disco de ácido clavulânico foram considerados positivos para ESBL e subsequentemente excluídos de análises posteriores.

Os isolados de GNB também foram testados quanto à resistência à colistina conforme protocolo da instituição. Os testes de suscetibilidade à colistina foram realizados conforme metodologia Droptest, com base na deposição de uma gota de 10µL de solução de polimixina (16µg/mL) em placa de ágar Mueller-Hinton inoculada com o isolado de interesse a 0,5 McFarland. Após o período de incubação, os isolados foram considerados suscetíveis quando houve a presença de uma zona de inibição e resistentes quando não houve a presença de halo ao redor da gota ou presença de colônias na zona de inibição[15]. Os testes de suscetibilidade à colistina foram realizados em paralelo com os controles negativo e positivo: *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

A reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) foi usada para detectar genes de resistência aos carbapenêmicos (*bla*OXA-23 *e bla*NDM em complexo *Acinetobacter baumannii*, *bla*NDM e *bla*KPC em *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Enterobacter* spp.) e gene de resistência à colistina (*mcr1*) em colorações usando sondas TaqMan®. As cepas que abrigam genes de resistência a carbapenêmicos (CR) ou de resistência a carbapenêmicos e colistina (CR-ColR) foram categorizadas como colorações CR ou colorações CR- ColR, respectivamente.

Análise estatística

A análise estatística descritiva foi realizada utilizando o Microsoft Excel® 365 (Microsoft, EUA). A análise estatística inferencial das variáveis categóricas (sexo, idade, tempo de internação, espécime clínico, origem do isolado, carbapenemases presentes e suscetibilidade antimicrobiana) foi realizada utilizando o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher, com o p valor ≤0,05 foi considerado estatisticamente significativo, para verificar sua associação com o desfecho clínico. Regressão logística binária foi realizada para avaliar a influência das variáveis independentes sobre a variável dependente (desfecho clínico), valor de p≤0,05 foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada utilizando o *software* JASP versão 0.18.3 (*University of Amsterdam*, Amsterdam, Holanda).

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos sob CAAE nº 63850222.1.0000.0107.

Resultados

Análise de prontuários médicos

De janeiro de 2019 a dezembro de 2023, foram registrados 281 resultados positivos para GNB resistente a carbapenêmicos no grupo ESKAPE: 22 isolados (20 resistentes a carbapenêmicos e 2 resistentes a carbapenêmicos e colistina) em 2019; 34 isolados (28 CR e 6 resistentes a carbapenêmicos e colistina) em 2020; 78 isolados (62 resistentes a carbapenêmicos e 14 resistentes a carbapenêmicos e colistina) em 2021; 93 isolados (55 CR e 38 resistentes a carbapenêmicos e colistina) em 2022; e 53 isolados (35 CR e 18 resistentes a carbapenêmicos e colistina) em 2023.

Klebsiella pneumoniae foi a espécie mais prevalente (255 isolados), seguida por complexo *Acinetobacter baumannii* (16 isolados), *Enterobacter* spp. (8 isolados resistentes a carbapenem) e *Pseudomonas aeruginosa* (2 isolados resistentes a carbapenem e colistina). A distribuição de isolados por ano de acordo com a espécie, suscetibilidade expressa à carbapenemase e colistina é mostrada na Figura 1.

Análise estatística

A distribuição dos dados clínicos dos pacientes de acordo com o desfecho clínico é mostrada na Tabela 1. A maioria os isolados foram obtidos de pacientes do sexo masculino (63,70%) com idade entre 46-60 anos (55,16%) com LHS igual ou superior a 30 dias (29,54%).

Conforme mostrado na Tabela 1.1, embora a maioria dos pacientes fosse do sexo masculino (63,70%), o sexo não se correlacionou com o desfecho clínico (valor de p=0,8032). O LHS dos pacientes variou de 1 a 228 dias (HSL médio foi de 38,67 dias, desvio-padrão foi de 29,75 dias). A maioria dos pacientes permaneceu internada por 30 dias ou mais (55,16%) e foi correlacionada com o desfecho clínico observado (valor de p=0,001), conforme mostrado na Tabela 1.2. As idades dos pacientes variaram de 0,021 anos (7 dias) a 94 anos (idade média foi de 51,57 anos, desvio-padrão foi de 21,80 anos) e foi correlacionada com o desfecho clínico (valor de p=0,0244). A maioria dos pacientes (29,54%) tinha entre 46 e 60 anos, conforme mostra a Tabela 1.3.

Nenhuma correlação estatística, exceto idade e tempo de internação hospitalar (LHS), foi encontrada entre qualquer uma das variáveis categóricas e o desfecho clínico. O modelo de regressão logística foi estatisticamente significativo, apesar de seu baixo poder preditivo (X^2 = 49,098; valor de p = 0,003; Nagelkerke R^2 = 0,214). De acordo com o modelo de regressão logística, a idade avançada foi associada a um desfecho desfavorável (*odds ratio* = 0,985). Por outro lado, o LHS foi associado a um desfecho favorável (*odds ratio* = 1,019).

Com relação aos isolados, a distribuição das variáveis obtidas dos isolados dos pacientes de acordo com o desfecho clínico é mostrada na Tabela 2. A maioria dos isolados originou-se de cultura de secreção traqueal (21%) e foi classificada como infecções associadas à assistência à saúde (77,58%). A maioria isolados abrigados *bla*KPC (72,24%) e foram suscetíveis à colistina (71,54%). O espécime clínico e a origem do isolado não foram correlacionados com os resultados clínicos (valor de p=0,3475 e valor de p=0,7168, respectivamente), conforme mostrado na Tabela 2.1 e Tabela 2.2.

A maioria dos isolados expressou *bla*KPC (72,24%), mas o tipo de carbapenemase abrigada não foi correlacionado com o resultado clínico observado (valor de p=0,2967).

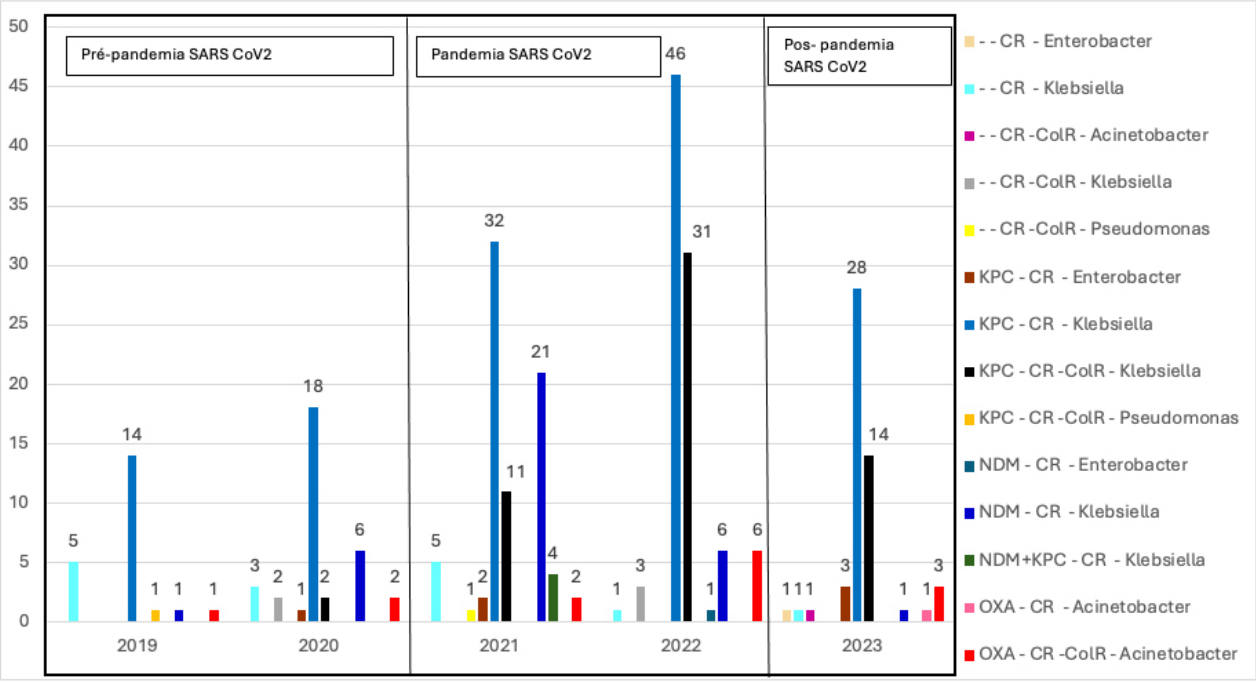

Figura 1. Distribuição anual dos isolados de acordo com a espécie, carbapenemase expressa e perfil de susceptibilidade à colistina.

Legenda: CR-ColR = resistente a carbapenêmicos e colistina; CR = resistente a carbapenêmicos.

Tabela 1. Distribuição dos dados clínicos dos pacientes de acordo com o desfecho clínico. Somente as variáveis idade e LHS se correlacionaram ao desfecho.

Variável categórica	Sobrevivência		Morte		Total		valor *p*
	FA	FR	FA	FR	FA	FR	
1.1 Sexo							
Feminino	54	19,22%	48	17,08%	102	36,30%	0,8032
Masculino	92	32,74%	87	30,96%	179	63,70%	
Total	146	51,96%	135	48,04%	281	100%	
1.2. Tempo de internação hospitalar (LHS)							
Menos de 30 dias	49	17,44%	77	27,40%	126	44,84%	
Igual ou superior a 30 dias	97	34,52%	58	20,64%	155	55,16%	0,001
Total	146	51,96%	135	48,04%	281	100%	
1.3. Idade							
0-15 anos de idade	19	6,77%	7	2,49%	26	9,26%	
16-30 anos	10	3,55%	5	1,78%	15	5,33%	
31-45 anos de idade	26	9,26%	21	7,47%	47	16,73%	
46-60 anos de idade	46	16,37%	37	13,17%	83	29,54%	0,0244
61-75 anos de idade	35	12,46%	45	16,02%	80	28,48%	
Mais de 75 anos	10	3,55%	20	7,11%	30	10,66%	
Total	146	51,96%	135	48,04%	281	100%	

Legenda: *p*-valor ≤0,05 foi considerado estatisticamente significativo; FA = frequência absoluta; FR = frequência relativa.

Além disso, 36 isolados abrigaram *bla*NDM (12,81%), 15 isolados abrigaram *bla*OXA-23 e 4 isolados (1,42%) abrigaram 2 de carbapenemase (*bla*KPC + *bla*NDM), conforme mostrado na Tabela 2.3.

A maioria dos isolados foi susceptível à colistina (71,54%), e o padrão de suscetibilidade à colistina dos isolados não foi correlacionado com o resultado clínico (valor de *p*=0,6787), conforme mostrado na Tabela 2.4.

Entre os isolados resistentes a carbapenêmicos e colistina (28,46%), de acordo com a análise RT−PCR, a maioria dos isolados (98,75%) não abrigava o gene *mcr1*.

Perfil de suscetibilidade antimicrobiana

Conforme mostrado na Tabela 3, todos os isolados do grupo GNB ESKAPE resistentes a carbapenem eram resistentes à penicilina, cefalosporina e carbapenem. A maioria dos isolados era resistente a aztreonam (81,13%), ciprofloxacino (92,17%) e gentamicina (54,44%). A resistência a ceftazidima+ avibactam (1,42%), colistina (28,47) e amicacina (35,23%) foi menos prevalente entre os isolados de GNB CR. Todos os isolados de *Enterobacter* spp. eram suscetíveis à colistina.

Tabela 2. Distribuição dos dados clínicos dos isolados de pacientes de acordo com o desfecho clínico. Nenhuma variável se correlacionou ao desfecho.

Variável categórica	Sobrevivência		Morte		Total		valor *p*
	FA	FR	FA	FR	FA	FR	
2.1. Amostra clínica							
Aspirado traqueal	21	7,47%	12	4,27%	33	11,74%	
Cultura de vigilância	24	8,54%	18	6,40%	42	14,94%	
Amostra de biópsia	14	4,99%	11	3,91%	25	8,90%	
Hemocultura	28	9,96%	25	8,90%	53	18,86%	0,3475
Ponta de CVC	22	7,83%	18	6,40%	40	14,23%	
Secreção traqueal	23	8,18%	36	12,82%	59	21,00%	
Urina	14	4,99%	15	5,34%	29	10,33%	
Total	146	51,96%	135	48,04%	281	100%	
2.2. Origem do isolado							
Associado à comunidade	34	12,10%	29	10,32%	63	22,42%	
Associado à assistência à saúde	112	39,86%	106	37,72%	218	77,58%	0,7168
Total	146	51,96%	135	48,04%	281	100%	
2.3. Carbapenemase abrigada							
Nenhum	12	4,27%	11	3,91%	23	8,18%	
*bla*KPC	109	38,80%	94	33,45%	203	72,24%	
blaNDM	17	6,05%	19	6,77%	36	12,81%	0,297
*bla*KPC + *bla*NDM	0	0%	4	1,42%	4	1,42%	
*bla*OXA-23	8	2,84%	7	2,49%	15	5,33%	
Total	146	51,96%	135	48,04%	281	100%	
2.4. Resistência à colistina							
CR	106	37,73%	95	33,81%	201	71,54%	0,6787
CR- ColR	40	14,23%	40	14,23%	80	28,46%	
Total	146	51,96%	135	48,04%	281	100%	

Legenda: *p*-valor ≤0,05 foi considerado estatisticamente significativo ; FA = frequência absoluta; FR = frequência relativa.

Tabela 3. Comparação dos padrões de resistência aos antibióticos de GNB CR isolados de espécimes clínicos.

	Não fermentadores		Fermentadores		
	Acinetobacter	*Pseudomonas*	*Enterobacter*	*Klebsiella*	*Total*
	n=16	n=2	n=8	n=255	n=281 (%)
AMP	16*	2*	8*	255*	281 (100%)
AMS	16	2*	8*	255	281 (100%)
PIT	16	2	8	255	281 (100%)
CTR	16*	2*	8	255	281 (100%)

continua...

... continuação Tabela 3

	Não fermentadores		Fermentadores		
	Acinetobacter	*Pseudomonas*	*Enterobacter*	*Klebsiella*	*Total*
	n=16	n=2	n=8	n=255	n=281 (%)
CTZ	-	2	7	255	264 (93.95%)
CTV	-	-	-	4	4 (1.42%)
CEP	-	2	7	250	259 (92.17%)
AZT	-	2	6	220	228 (81.13%)
ERT	-	-	8	255	263 (93.59%)
IMI	16	2	8	255	281 (100%)
MER	16	2	8	255	281 (100%)
AMI	12	2	1	84	99 (35.23%)
GEN	5	2	7	139	153 (54.44%)
CIP	6	2	6	245	259 (92.17%)
COL	15	2	0	63	80 (28.47%)

Legenda: AMP = ampicilina; AMS = ampicilina + sulbactam; PIT = piperacilina + tazobactam; CTR = ceftriaxona; CTZ = ceftazidima; CTV = ceftazidima + avibactam; CEP = cefepima; AZT = aztreonam; ERT = ertapenem; IMI = imipenem; MER = meropenem; AMI = amicacina; GEN = gentamicina; CIP = ciprofloxacino; COL = colistina. (*) = antibióticos nos quais a espécie é intrinsecamente resistente de acordo com o BrCAST. (-) = antibióticos nos quais o BrCAST não recomenda seu uso para tratamento.

Discussão

A instituição observou um aumento de isolados resistentes tanto a carbapenêmicos quanto a carbapenêmicos e colistina entre 2019 e 2022, corroborando tendências globais. Estudos prévios demonstraram aumento no surgimento de resistência a carbapenêmicos e colistina em isolados MDR de bactérias Gram-negativas em pacientes críticos durante a pandemia de SARS CoV-2 (2021-2022)[16-18].

Em nosso trabalho, um aumento significante foi observado em isolados resistentes a carbapenêmicos (CR) e isolados resistentes a carbapenêmicos e colistina (CR-ColR) durante o período da pandemia de SARS CoV-2 (2021-2022), com 117 isolados CR e 52 isolados CR-ColR, comparado com o período pré-pandemia (2019-2020), com 48 isolados CR e 8 isolados CR-ColR, e período pós-pandemia (2023), com 35 isolados CR e 18 isolados ColR. Apesar do aumento nas taxas de resistência a carbapenêmicos e colistina dentre MDR GNB, observa-se uma diminuição quando se comparado com o período da pandemia. No entanto, essa observação carece novos dados, assim como dados de outras instituições, para confirmar tal tendência.

Como outras comorbidades, a exposição a outros fatores de risco para infecções relacionadas à saúde (como uso de ventilação mecânica e uso de corticosteroides, por exemplo), antibioticoterapia prévia ou o efeito da pandemia de COVID-19 e sua influência no consumo de antibióticos não foram investigados (bem como a detecção de outras metalo-β-lactamases ou β-lactamases de espectro estendido, ESBLs), não é possível verificar sua contribuição para o perfil de resistência antimicrobiana dos isolados ou para os resultados dos pacientes[17,18.]

A maioria dos isolados foi identificada como *Klebsiella pneumoniae,* que se caracteriza pela expressão de vários mecanismos de resistência a antibióticos[5]. Com relação ao perfil de carbapenemases expressas, a maioria dos isolados expressavam serina carbapenemases (*bla*KPC). Dito isso, a presença de isolados expressando metalo-β-lactamases (*bla*NDM), bem como isolados expressando ambos os tipos de carbapenemases, comprometem a eficácia dos β-lactâmicos associados aos inibidores de β-lactamase, como ceftazidima+avibactam, em monoterapia.

Além disso, os problemas associados ao uso da colistina em monoterapia (como a nefrotoxicidade, bem como sua crescente resistência) e a diminuição das opções terapêuticas disponíveis são uma preocupação crescente. O desenvolvimento de protocolos terapêuticos para combinação de agentes antimicrobianos com atividade sinérgica, como aztreonam, ceftazidima+avibactam e rifampicina[19], associados à vigilância de mecanismos de resistência a antibióticos que ainda apresentam boas taxas de suscetibilidade em isolados institucionais, como ceftazidima+avibactam e amicacina, por exemplo, poderiam amenizar esse problema.

A maioria das cepas resistentes a carbapenêmicos e colistina não abrigava o gene *mcr1*, e a busca por outros mecanismos já mencionados (polissacarídeos capsulares, perda ou mutação de outros genes responsáveis pela expressão de LPS, por exemplo) ou outros membros da família do gene *mcr1* (outros membros da família do gene *mcr1* foram relatados no país, como *mcr3*, *mcr5*, *mcr9* e *mcr10*)[20] poderia ser realizada para elucidar a forma de aquisição dessa resistência nos isolados da instituição.

Os resultados clínicos foram influenciados pela idade do paciente e pelo tempo de internação hospitalar (LHS). A correlação entre idade e resultado clínico foi corroborada por outros estudos em pacientes infectados com bactérias MDR[21], mas a correlação entre LHS e resultado clínico não foi corroborada por outros estudos[22].

Com relação à espécime clínica, em isolados de urina, trato respiratório e culturas de vigilância de poços, a possibilidade de colonização não pode ser descartada. Além disso, em unidades de terapia intensiva, a possibilidade de uso de dispositivos hospitalares colonizados não pode ser descartada como uma possível fonte de contaminação do paciente.

Neste estudo, observou-se a presença predominante de *Klebsiella pneumoniae* nos isolados da instituição, bem como a presença de *bla* KPC entre as carbapenemases expressas, a ausência do gene *mcr1* em isolados resistentes a carbapenêmicos e colistina e a influência da idade nos desfechos clínicos.

No entanto, os efeitos de outras variáveis não pesquisadas, como comorbidades e uso prévio de terapia antibiótica, bem como outros mecanismos pelos quais a resistência à colistina pode ser mediada, podem ser objeto de estudos futuros. Desenvolver estratégias terapêuticas eficazes e protocolos de vigilância robustos para rastrear e gerenciar a disseminação de mecanismos de resistência antimicrobiana podem ser ferramentas usadas para abordar e mitigar o impacto desses patógenos MDR em ambientes de saúde.

Contribuição dos autores

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Conceptualização, Investigação, Metodologia, Visualização & Escrita – análise e edição: APC; NM da RG. *Administração do Projeto, Supervisão & Escrita – rascunho original*: APC; FCZV; LCB; NM da RG; SBB. *Validação, Software*: LNCM. *Recursos & Aquisição de Financiamento*: EAC. *Curadoria de Dados & Análise Formal:* APC.

Copyright

Copyright© 2021 Chagas et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Referências

1. Naghavi M, Ikuta KS, Vollset SE, Swetschinski L, Aguilar GR, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050.Lancet. 2024 Set;404(10459)1199-226.
2. Rossi F, Girardello R, Cury AP, Di Gioia TS, Almeida Jr JN, Duarte AJ. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. Braz J Infect Dis. 2017 Jan/Fev;21(1):98-101.
3. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020 Mai;33(3):e00181-19.
4. Urmi U L, Nahar S, Rana M, Sultana F, Jahan N, Hossain B, et al. Genotypic to phenotypic resistance discrepancies identified involving β-lactamase genes, *bla*KPC, *bla*IMP, *bla*NDM-1, and *bla*VIM in uropathogenic *Klebsiella pneumoniae*. Infect Drug Resist. 2020 Ago;13:2863-75.
5. Liu Y, Lin Y, Wang Z, Hu N, Liu Q, Zhou W, et al. Molecular Mechanisms of Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* in a Tertiary Care Teaching Hospital. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Out;11:673503.
6. Hassen B, Hammami S, Hassen A, Abbassi MS. Molecular mechanisms and clonal lineages of colistin-resistant bacteria across the African continent: a scoping review. Lett Appl Microbiol. 2022 Dez;75(6):1390-1422.
7. Sun Z, Palzkill T. Deep Mutational Scanning Reveals the Active-Site Sequence Requirements for the Colistin Antibiotic Resistance Enzyme MCR-1. mBio. 2021 Dez;12(6):e0277621.
8. Attalla ET, Khalil AM, Zakaria AS, Baker DJ, Mohamed NM. Genomic characterization of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from intensive care unit patients in Egypt. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2023 Set;22(1):82.
9. Wang CH, Siu LK, Chang FY, Tsai YK, Huang LY, Lin JC. Influence of PhoPQ and PmrAB two component system alternations on colistin resistance from non-*mcr* colistin resistant clinical *E. Coli* strains. BMC Microbiol. 2024 Abr;24(1):109.
10. Hussein M, Jasim R, Gocol H, Baker M, Thombare VJ, Ziogas J, et al. Comparative Proteomics of Outer Membrane Vesicles from Polymyxin-Susceptible and Extremely Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. mSphere. 2023 Fev;8(1):e0053722.
11. Shahzad S, Willcox MDP, Rayamajhee B. A Review of Resistance to Polymyxins and Evolving Mobile Colistin Resistance Gene (*mcr*) among Pathogens of Clinical Significance. Antibiotics (Basel). 2023 Nov;12(11):1597.
12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. Padronização da nomenclatura do censo hospitalar padronização da nomenclatura do censo hospitalar. 2ª ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde; 2002; [acesso em 2024 Jun 05]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/padronizacao_censo.pdf.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Técnica GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA N° 01/2024 - Orientações para vigilância das Infecções Relacionadas à assistência à Saúde (IRAS) e resistência aos antimicrobiana em serviços de saúde [Internet]. Brasília: ANVISA; 2024; [acesso em 2024 Jun 5]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/notas-tecnicas-vigentes/nota-tecnica-no-01-2024-vigilancia-das-iras.
14. Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade (BrCAST). Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halo-2024. Rio de Janeiro: BrCAST; 2024; [acesso em 2024 Jun 5]. Disponível em: https://brcast.org.br/documentos/documentos-3/.

15. Mondal AH, Khare K, Saxena P, Debnath P, Mukhopadhyay K, Yadav D. A Review on Colistin Resistance: An Antibiotic of Last Resort. Microorganisms. 2024 Abr;12(4):772.

16. Costa RLD, Lamas CDC, Simvoulidis LFN, Espanha CA, Moreira LPM, Bonancim RAB, et.al. Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2022 Fev;64:e6.

17. Tan SY, Khan RA, Khalid KE, Chong CW, Bakhtiar A. Correlation between antibiotic consumption and the occurrence of multidrug-resistant organisms in a Malaysian tertiary hospital: A 3-year observational study. Sci Rep. 2022 Fev;12(1):3106.

18. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021 Jan;42(1):84-8.

19. Almutairi MM. Synergistic activities of colistin combined with other antimicrobial agents against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. PLoS One. 2022 Jul;17(7): e0270908.

20. Calero-Cáceles W, Balcázar JL. Evolution and dissemination of mobile colistin resistance genes: limitations and challenges in Latin American countries. Lancet. 2023 Ago;4(8):e567–8.

21. Madrazo M, Esparcia A, López-Cruz I, Alberola J, Piles L, Viana A, et al. Clinical impact of multidrug-resistant bacteria in older hospitalized patients with community-acquired urinary tract infection. BMC Infect Dis. 2021 Dez;21(1):1232.

22. Wang C, Li S, Wang F, Yang J, Yan W, Gao X, et al. Nosocomial Infections During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pediatric Patients: A Multicenter Retrospective Study. Front Pediatr. 2022 Jun;10:873577.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.