

Desafios da Enterobacteriaceae produtora de New Delhi Metallo-beta-Lactamase (NDM-1) multirresistente em pacientes com transplante renal

Challenges of Multidrug-resistant New Delhi Metallo-beta-Lactamase (NDM-1)-producing Enterobacteriaceae in Kidney Transplant Patients

Autores

Renato Demarchi Foresto¹ 
 Lucas Marengo Menezes²
 Laura Tomoko Nishimura² 
 Marina Pontello Cristelli¹ 
 Laila Almeida Viana¹ 
 Daniel Wagner de Castro Lima Santos¹ 
 Lúcio R. Requião-Moura^{1,2} 
 Helio Tedesco-Silva^{1,2} 
 Jose Medina-Pestana^{1,2} 

¹Hospital do Rim, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo, Divisão de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 01/03/2021.

Data de aprovação: 09/08/2021.

Data de publicação: 15/10/2021.

Correspondência para:

Jose Medina-Pestana.
 E-mail: medina@hrim.com.br com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0033>

RESUMO

Histórico: O surgimento de cepas multirresistentes de enterobacteriaceae produtoras de NDM-1 tornou-se uma ameaça para pacientes hospitalizados, especialmente para os imunossuprimidos, como os receptores de transplante renal. NDM-1 é uma carbapenemase que torna as bactérias gram-negativas resistentes a muitos tipos de antibióticos. A incidência de infecção por enterobactérias produtoras de carbapenemas em receptores de transplante de órgãos sólidos é de cerca de 3 a 10%, com uma taxa de mortalidade de até 30%. **Métodos:** Apresentamos uma série de casos de 4 pacientes com enterobactérias produtoras de NDM-1 isoladas em culturas de urina ou esfregaços retais. Também realizamos um estudo transversal 30 dias após a identificação do paciente, coletando culturas de vigilância (esfregaço retal) de todos os pacientes internados para avaliar a extensão de disseminação deste mecanismo de resistência; foram incluídos um total de 101 pacientes. **Resultados:** Dois pacientes foram tratados adequadamente com culturas de controle negativo. Os outros dois pacientes não foram tratados porque eram assintomáticos e tiveram culturas de urina negativas subsequentes. Não foi identificada nenhuma nova colonização na triagem transversal, e não foram registrados novos casos de infecção urinária por NDM-1 após um acompanhamento de 4 anos. **Conclusão:** A vigilância de infecções causadas por cepas multirresistentes em hospitais que tratam pacientes imunossuprimidos deve ser continuada e devem ser tomadas medidas imediatas em casos de surtos desses tipos de infecções.

Descritores: Resistência a Medicamentos; Infecções Bacterianas; Farmacorresistência Bacteriana; Transplante de Rim.

ABSTRACT

Background: The emergence of multidrug-resistant NDM-1-producing enterobacteriaceae strains has become a threat to inpatients, especially to immunosuppressed ones, such as kidney transplant recipients. NDM-1 is a carbapenemase that makes gram-negative bacteria resistant to many types of antibiotics. The incidence of carbapenemase-producing enterobacteria infection in solid organ transplant recipients is around 3 to 10%, with a mortality rate of up to 30%. **Methods:** We present a case series of 4 patients with NDM-1-producing enterobacteria isolated in urine cultures or rectal swabs. We also conducted a cross-sectional study 30 days after patient identification, collecting surveillance cultures (rectal swab) from all inpatients to assess the extent of spread of this resistance mechanism; a total of 101 patients were included. **Results:** Two patients were adequately treated with negative control cultures. The other two patients were not treated because they were asymptomatic and had subsequent negative urine cultures. No new colonization was identified in the cross-sectional screening, and no new cases of urinary NDM-1 infection were recorded after a 4-year follow-up. **Conclusion:** Surveillance for infections caused by multidrug-resistant strains in hospitals treating immunosuppressed patients should be continued and prompt action should be taken in cases of outbreaks of multidrug-resistant infections.

Keywords: Drug Resistance; Bacterial Infections; Drug Resistance, Bacterial; Kidney Transplantation.



INTRODUÇÃO

A enzima bacteriana New Delhi Metallo-beta-lactamase (NDM) foi identificada pela primeira vez em 2009 na Suécia, em um paciente que havia sido hospitalizado anteriormente em Nova Delhi, Índia¹. Esta enzima é uma Metallo-beta-lactamase (MBL) classe B, produzida por bactérias, que hidrolisa quase todos os antibióticos β -lactâmicos disponíveis clinicamente, incluindo carbapenêmicos, mas mantém sensibilidade a polimixinas, fosfomicina, aminoglicosídeos e tigeciclina. A disseminação intra-hospitalar dessas bactérias é rápida e pode se espalhar por todo um continente, como ocorreu anteriormente na Europa e nos Estados Unidos¹. Embora várias outras bactérias produtoras de carbapenemase (KPC, GES, SPM, VIM) sejam relatadas como causadoras de surtos ou tenham comportamento endêmico em algumas instituições latino-americanas, a enzima NDM só foi descrita em poucos locais². No Brasil, a enzima já foi descrita em alguns estados, como Rio Grande do Sul, São Paulo, Paraná, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Bahia e Pernambuco³⁻⁹.

Os pacientes imunossuprimidos são particularmente suscetíveis à infecção por bactérias multirresistentes, incluindo pacientes com transplante de órgãos sólidos, talvez porque essa população seja frequentemente exposta a instalações de saúde, dispositivos invasivos e agentes antimicrobianos¹⁰⁻¹³. No entanto, há poucos relatos publicados de infecções por bactérias produtoras de NDM em receptores de transplante renal¹⁴⁻¹⁶.

O Hospital do Rim é um dos principais centros de transplante renal do Brasil e aceita pacientes de cerca

de 200 clínicas de diálise do país. A identificação de enterobactérias resistentes ao carbapenema pela produção da enzima KPC foi realizada pela primeira vez em nossa instituição em 2009, mas ainda não foram identificados casos de resistência pela produção da enzima New Delhi Metallo-beta-lactamase (NDM). Aqui, relatamos 4 casos de cepas de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos produtoras de NDM identificadas em culturas de urina ou de esfregaço retal de receptores de transplante renal em nosso centro. Também realizamos uma vigilância transversal, 30 dias após o surto hospitalar, por cultura de esfregaço retal, de todos os pacientes internados para avaliar a disseminação desta bactéria multirresistente, totalizando 101 pacientes examinados. Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética local (CAAE 15815419.7.0000.5505).

RELATOS DE CASOS

Caso 1 – Um homem de 68 anos que estava em hemodiálise há 3 anos em uma clínica localizada a 20 km do Hospital do Rim foi submetido a um transplante renal de um doador falecido. No 8º período pós-operatório, ele apresentou disúria, e a urocultura foi coletada para investigação. A *Klebsiella pneumoniae* resistente ao carbapenema (PCR positiva para *bla*_{KPC}) foi isolada e o paciente recebeu meropenem associado à amicacina por 7 dias, recebendo alta no 20º período pós-operatório. Após 11 dias, ele desenvolveu disfunção do enxerto (creatinina de 1,89 a 2,61 mg/dL) com um novo isolamento de *Klebsiella pneumoniae* resistente ao carbapenema com PCR positiva para *bla*_{KPC} e *bla*_{NDM}. Ele recebeu amicacina e meropenem endovenosos, mas de acordo com o

TABELA 1 PERFIL DE SENSIBILIDADE DE ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE NDM ISOLADAS EM CULTURA

Antibióticos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Imipenem	R	R	NT	R (>8)
Ertapenem	R	R	NT	R (>4)
Meropenem	R	R	NT	R (>8)
Ciprofloxacina	R	S	NT	I (2)
Norfloxacina	R	S	NT	NT
Sulfametoxazol-Trimetoprima	R	R	NT	S (<1/19)
Nitrofurantoína	R	I	NT	S (<16)
Amicacina	S	S	NT	I (32)
Gentamicina	S	S	NT	S (4)
Cefepima	R	R	NT	R (>16)
Ceftriaxona	R	R	NT	R (>32)
Colistina	S	S	NT	S (<1)
Fosfomicina	S (24 mcg/mL)	S (32 mcg/mL)	NT	S
Polimixina	S (0,3 mcg/mL)	S (0,3 mcg/mL)	NT	S

S: Sensível; R: Resistente; I: Intermediário; NT: Não testado.

perfil de sensibilidade da cultura, o meropenem foi alterado para fosfomicina oral (Tabela 1). A infecção foi completamente resolvida após 3 semanas de tratamento com antibióticos, e a função renal voltou ao valor basal. Nenhuma cultura de urina foi coletada após o tratamento.

Caso 2 - Uma mulher de 60 anos de idade estava em hemodiálise há três anos em uma cidade localizada a 100 km do Hospital do Rim. Apesar do histórico de infecções do trato urinário recorrentes, ela não havia sido hospitalizada nos últimos 12 meses e nunca havia sido avaliada para infecção recorrente do trato urinário antes do transplante. Ela foi submetida a um transplante renal de um doador falecido, cuja urina não apresentava crescimento bacteriano no momento da coleta do órgão. O período pós-operatório foi sem intercorrências e ela recebeu alta 9 dias após o transplante com função do enxerto preservada (creatinina sérica de 1,10 mg/dL). Nove dias após a alta hospitalar, ela apresentou disúria e disfunção renal leve (creatinina de 1,46 mg/dL). A ciprofloxacina foi iniciada empiricamente. Alguns dias depois, a cultura de urina mostrou crescimento de *Klebsiella pneumoniae* resistente ao carbapenema com *bla*^{NDM} positivo (Tabela 1), evoluindo com sintomas e resolução de disfunção renal (creatinina 0,97 mg/dL). A equipe médica decidiu manter o antibiótico por 7 dias. Após 3 semanas, a *Klebsiella pneumoniae* com *bla*^{NDM} positivo foi isolada em uma cultura de urina coletada para controle microbiológico, mas não se iniciou nenhuma terapia porque o paciente era assintomático. As culturas de urina subsequentes foram negativas. Após o transplante, as infecções do trato urinário não ocorreram mais.

Caso 3 - Um homem de 29 anos que estava em hemodiálise havia 3,5 anos em uma clínica a 20 km do Hospital do Rim foi submetido a um transplante renal de um doador vivo. Quatro dias após a cirurgia, o paciente teve um contato acidental com um paciente colonizado por *Klebsiella pneumoniae* resistente ao carbapenema. Foi coletado um esfregaço retal de vigilância que resultou no isolamento da bactéria com PCR positiva para *bla*^{NDM}. No entanto, como o paciente era assintomático, a equipe médica decidiu não prescrever nenhum tratamento. A função renal estava estável, e o paciente recebeu alta sem complicações.

Caso 4 - Um homem de 38 anos, que foi submetido a um retransplante renal de um doador falecido sete anos antes, estava sendo tratado por criptococose disseminada com fluconazol oral quando

foi hospitalizado para investigação de síndrome consumptiva e febre. Após seis dias de internação, como o paciente continuava a apresentar febre, foi coletada uma cultura de urina da qual a *Enterobacter aerogenes* foi isolada com PCR positiva para *bla*^{NDM}. Foi prescrito tratamento com fosfomicina oral e meropenem intravenoso por 14 dias. Os sintomas melhoraram e a cultura da urina após o tratamento foi negativa. O paciente permaneceu hospitalizado devido à criptococose disseminada e sua condição clínica continuou a piorar, apesar do tratamento adequado para infecção do trato urinário. O paciente necessitou de cuidados intensivos, mas veio a óbito 60 dias após a internação, devido à criptococose disseminada.

Nenhum dos quatro casos descritos acima estava na mesma unidade de internação durante a hospitalização.

VIGILÂNCIA TRANSVERSAL DA COLONIZAÇÃO POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE NDM

Foi realizada uma análise transversal em todos os pacientes internados 30 dias após a identificação do último caso para avaliar a disseminação de enterobactérias produtoras de NDM no hospital. Coletamos esfregaços retais de vigilância de 101 pacientes internados, e nenhum caso novo foi detectado. Além disso, após 4 anos de acompanhamento, não foi feito nenhum novo diagnóstico de infecção com uma cepa multirresistente produtora de NDM-1 em culturas de urina ou esfregaço retal coletadas em nosso centro.

DISCUSSÃO

Prevenir a disseminação de bactérias multirresistentes é uma questão importante em todo o mundo. A detecção de bactérias produtoras da enzima NDM-1 é um novo desafio importante para os infectologistas devido a seu grande potencial de disseminação e poucas opções terapêuticas. Devido a sua resistência a medicamentos de amplo espectro, as cepas de NDM-1 são suscetíveis apenas à polimixina, aminoglicosídeos ou à combinação de dois carbapenêmicos com fosfomicina^{8,10,15}.

A incidência de infecção por enterobactérias produtoras de carbapenemase em receptores de transplante de órgãos sólidos é de 3 a 10%, com uma taxa de mortalidade que chega a 30%¹³. Esta incidência é preocupante porque o transplante renal limita o uso de antimicrobianos nefrotóxicos, como aminoglicosídeos, reduzindo as opções terapêuticas disponíveis. Não há diretrizes para a escolha correta do agente antimicrobiano e duração do tratamento, mas há casos relatados de

resolução da infecção após tratamento com fosfomicina isoladamente ou em combinação com carbapenêmicos com duração de 14 dias nesses pacientes¹⁴⁻¹⁶. Embora novos antimicrobianos como o ceftazidima-avibactam sejam boas opções para a terapia de infecções causadas por cepas produtoras de KPC, eles não têm nenhuma ação contra as cepas de NDM-1.

A atividade bactericida da fosfomicina envolve a inibição da síntese de proteoglicanos da parede celular bacteriana, aumentando a permeabilidade da membrana celular de bactérias gram-positivas e gram-negativas¹⁷. A fosfomicina associada a outros antimicrobianos tem mostrado bons resultados terapêuticos, às vezes melhores do que seu uso isolado, como demonstrado por estudos clínicos e *in vitro*^{2,18,19}.

Dos 4 pacientes relatados com cultura positiva para NDM-1, dois deles desenvolveram uma infecção e foram tratados adequadamente com culturas de controle negativo, e os outros dois pacientes não foram tratados porque eram assintomáticos e também tiveram, posteriormente, culturas de urina negativas. Não foi identificada nenhuma nova colonização na triagem transversal em 101 pacientes internados, e nenhum novo caso de infecção urinária por NDM-1 foi registrado no hospital após um acompanhamento de 4 anos.

Neste contexto, as cepas de NDM-1 são particularmente perigosas por várias razões: (a) a maioria dos plasmídeos detectados nestas bactérias são transferíveis e capazes de um amplo rearranjo, sugerindo transmissão horizontal generalizada e flexibilidade entre as populações bacterianas; (b) falta um teste fenotípico padronizado e amplamente aceito para detecção de rotina de metalo-beta-lactamases (MBLs); (c) é provável que haja uma alta prevalência de portadores assintomáticos não detectados, particularmente em pacientes com doenças crônicas que estão frequentemente no ambiente hospitalar; (d) há uma falta de antibióticos eficazes e favoráveis à toxicidade para o tratamento de bactérias multirresistentes que expressam NDM-1.

Além disso, a resistência aos antibióticos é disseminada pelo uso indevido de antibióticos e por prevenção e controle inadequados de infecções. No entanto, algumas medidas podem ser tomadas para conter a disseminação de bactérias multirresistentes a nível hospitalar, como recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁰. As principais etapas incluem melhorar a vigilância contínua para bactérias multirresistentes, promover educação médica sobre o

uso racional de antibióticos com base nas diretrizes atuais, fornecer informações sobre o impacto da resistência aos antibióticos, promover medidas preventivas como lavagem das mãos e limpeza de instrumentos e do ambiente para a equipe de saúde e pacientes, e orientar pacientes a usar antibióticos conforme indicado.

CONCLUSÃO

A vigilância e controle de infecções causadas por cepas multirresistentes em hospitais, especialmente aqueles que tratam pacientes imunossuprimidos, devem ser contínuos e rigorosos para que ações possam ser prontamente tomadas para controlar surtos de bactérias multirresistentes quando estes ocorrem. Os casos aqui descritos esclarecem a elevada exposição a bactérias multirresistentes em hospitais especializados em transplante de órgãos sólidos, que recebem receptores de diferentes regiões do país, a maioria deles em hemodiálise. Além disso, esses hospitais recebem órgãos retirados de doadores falecidos internados em unidades de terapia intensiva, muitas vezes por períodos prolongados. Finalmente, de acordo com o conhecimento atual, o uso de fosfomicina isoladamente ou de preferência em combinação com agentes antimicrobianos não nefrotóxicos deve ser a terapia de escolha para infecções por NDM-1 em receptores de órgãos sólidos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

RDF e LMM coletou os dados e escreveu o artigo.

LTN, MPC, LAV, DWCLS, LRRM, HTS e JMP revisou o artigo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in gram-negative bacteria. *Biomed Res Int*. 2014;2014:249856. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/249856>
2. Seija V, Presentado JCM, Bado I, Ezdra RP, Batista N, Gutierrez C, et al. Sepsis caused by New Delhi metallo-β-lactamase (blaNDM-1) and qnrD-producing *Morganella morganii*, treated successfully with fosfomicin and meropenem: case report and literature review. *Int J Infect Dis*. 2015 Jan;30:20-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.010>
3. Carvalho-Assef AP, Pereira PS, Albano RM, Berião GC, Chagas TP, Timm LN, et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Dec;68(12):2956-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkt298>
4. Carmo Junior NV, Filho HF, Gomes e Costa DA, Calvalcante AJ, Garcia DO, Furtado JJ. First report of a NDM-producing *Providencia rettgeri* strain in the state of São Paulo. *Braz J Infect Dis*. 2015 Nov/Dec;19(6):675-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.08.008>

5. Pillonetto M, Arend L, Vespero EC, Pelisson M, Chagas TP, Carvalho-Assef AP, et al. First report of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* sequence type 25 in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Nov;58(12):7592-4. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.03444-14>
6. Quiles MG, Rocchetti TT, Fehlberg LC, Kusano EJ, Chebabo A, Pereira RM, et al. Unusual association of NDM-1 with KPC-2 and armA among Brazilian Enterobacteriaceae isolates. *Braz J Med Biol Res*. 2015 Feb;48(2):174-7. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20144154>
7. Chagas TP, Carvalho-Assef AP, Aires CAM, Bertocini R, Asensi MD. Detection of an NDM-1-producing *Acinetobacter bereziniae* strain in Brazil. *J Glob Antimicrob Resist*. 2015 Jun;3(2):147-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.03.005>
8. Barberino MG, Cruvinel SA, Faria C, Salvino MA, Silva MO. Isolation of bla_{NDM}-producing Enterobacteriaceae in a public hospital in Salvador, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2018 Jan/Feb;22(1):47-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.10.002>
9. Scavuzzi AML, Firmo EF, Oliveira ÉM, Lopes ACS. Emergence of bla NDM-1 associated with the aac(6^{*})-Ib-cr, acrB, cps, and mrkD genes in a clinical isolate of multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* from Recife-PE, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 May;52:e20180352. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0352-2018>
10. Camargo LF, Marra AR, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PP, Medeiros EA, et al. Nosocomial bloodstream infections in a nationwide study: comparison between solid organ transplant patients and the general population. *Transpl Infect Dis*. 2015 Apr;17(2):308-13. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12356>
11. Lanini S, Costa AN, Puro V, Procaccio F, Grossi PA, Vespasiano E, et al. Incidence of carbapenem-resistant gram negatives in Italian transplant recipients: a nationwide surveillance study. *PLoS One*. 2015 Apr;10(4):e0123706. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123706>
12. Van Duijn D, Van Delden C; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13(Suppl 4):31-41. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.12096>
13. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1274-83. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu052>
14. Wilkowski P, Ciszek M, Dobrzaniecka K, Sańko-Resmer J, Łabuś A, Grygiel K, et al. Successful treatment of urinary tract infection in kidney transplant recipients caused by multiresistant *Klebsiella pneumoniae* producing new delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1) with strains genotyping. *Transplant Proc*. 2016 Jun;48(5):1576-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.060>
15. Karczewski M, Tomczak H, Piechocka-Idasiak I, Cichanska L, Adamska Z, Stronka M. Is multiresistant *Klebsiella pneumoniae* New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1) a new threat for kidney transplant recipients? *Transplant Proc*. 2014 Sep;46(7):2409-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.06.050>
16. Rosa R, Rudin SD, Rojas LJ, Hujer AM, Perez-Cardona A, Perez F, et al. "Double carbapenem" and oral fosfomicin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by bla_{NDM}-harboring Enterobacteriaceae in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2018 Feb;20(1):e12795. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12795>
17. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis*. 2011 Nov;15(11):e732-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.07.007>
18. Kaye KS, Pogue JM. Infections caused by resistant gram-negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy*. 2015 Oct;35(10):949-62. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.1636>
19. Tängdén T, Hickman RA, Forsberg P, Lagerbäck P, Giske CG, Cars O. Evaluation of double- and triple-antibiotic combinations for VIM- and NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* by in vitro time-kill experiments. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Feb;58(3):1757-62. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00741-13>
20. World Health Organization (WHO). Antibiotic resistance [Internet]. Geneva: WHO; 2020 Jul; [acesso em 2021 Aug 02]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antibiotic-resistance>