

DESCRIÇÃO DE CASO DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS POR *Pseudomonas aeruginosa*

Patricia Terron Ghezzi da Mata*, Maxwel Adriano Abegg**[✉]

Mata PTG, Abegg MA. Descrição de caso de resistência a antibióticos por *Pseudomonas aeruginosa*. Arq Mudi. 2007;11(2):20-25.

RESUMO. A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* é um agente oportunista freqüentemente envolvido em infecções hospitalares e em situações de resistência a drogas, tendo importância em saúde pública. Neste estudo, são descritos eventos de resistência a antibióticos relacionados à colonização renal por *P. aeruginosa*, ocorridos em um período de 182 meses, após remoção de cateter. A retirada deste dispositivo gerou infecções urinárias freqüentes no paciente. Vários esquemas terapêuticos com diferentes antibióticos foram empregados, mas eventos de resistência ocorreram. Os dados evidenciam a importância de *P. aeruginosa* no ambiente hospitalar e da execução adequada de procedimentos com risco de ocorrência de infecção hospitalar.

PALAVRAS-CHAVE: *Pseudomonas aeruginosa*; infecções hospitalares; resistência bacteriana.

Mata PTG, Abegg MA. Description of a case of antibiotics resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Arq Mudi. 2007;11(2):20-25.

ABSTRACT. The bacteria *Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic agent frequently involved in nosocomial infections and in situations of drug resistance, having importance in public health. In this study, there are described events of antibiotics resistance related to kidney colonization by *P. aeruginosa*, occurred in a period of 182 months, after catheter removal. The removal of this device caused frequent urinary infections on the patient. Several therapeutic designs with different antibiotics were employed, but resistance events occurred. The data make evident the importance of *P. aeruginosa* at the hospital environment and of the adequate execution of procedures with risk of occurrence of nosocomial infection.

KEY WORDS: *Pseudomonas aeruginosa*; nosocomial infections; bacterial resistance.

INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria gram-negativa aeróbica, não-fermentadora, que se apresenta sob a forma de bastonetes isolados ou aos pares, movidos por flagelos polares (Kiska, Gilligan, 1999; Trabulsi et al., 1999).

Esta espécie comumente habita o solo, água e vegetais, e faz parte da microbiota normal do ser humano, podendo ser encontrada na pele, garganta e nas fezes de indivíduos saudáveis. Pode ser considerada oportunista, uma vez que causa doença em indivíduos imunocomprometidos (Silva, 1999; Murray et al., 2000).

Os microrganismos mais freqüentemente envolvidos em infecções hospitalares são as

bactérias gram-negativas, como a *P. aeruginosa*, sendo comuns os relatos de eventos de resistência a antibióticos. Portadores assintomáticos são um veículo importante destes patógenos, no ambiente hospitalar (Frota, Moreira, 1998; Silva, 1999; Fernandes, 2001).

P. aeruginosa tem recebido atenção pela freqüência com que está relacionada a doenças em pacientes com comprometimento imunológico, acompanhado de procedimentos invasivos, queimaduras e feridas operatórias, que se tornam porta de entrada para esta espécie (Oliveira et al., 1998).

De fato, esta espécie tem sido associada a uma ampla variedade de infecções como

*Laboratório de Análises Clínicas Toledo Ltda., e Programa de Especialização em Microbiologia Aplicada da Universidade Paranaense, Campus, Toledo-PR; **Curso de Farmácia da Universidade Paranaense, Campus, Toledo-PR; [✉]Rua Suíça, 56 – Bairro Jardim Porto Alegre, Toledo-PR, CEP: 85906-200; e-mail: maxwel@unipar.br

bacteremias; infecções do trato urinário (Nishi, Tsuchiya, 1978); infecções do trato respiratório, e infecções de ouvido e oculares, resultando, muitas vezes, em septicemia fatal. As infecções no trato urinário estão relacionadas ao uso de cateteres contaminados, que são colonizados tanto pela flora do paciente como por microrganismos presentes nas mãos dos indivíduos da equipe de enfermagem, entre outras fontes (Johnson et al., 1991; Silva, 1999; Foxman, 2002).

A associação cateter-bacteriúria está diretamente relacionada ao tempo de duração do uso do implante. Esta leva à bacteriúria, mais freqüentemente, quando utilizado por mais de trinta dias. A bacteriúria pode ocasionar febre, cistites, pielonefrites, bacteremias e morte por septicemia (Nishi, Tsuchiya, 1978; Dickinson, Bisno, 1989; Johnson et al., 1991; Warren, 1997).

A *P. aeruginosa* produz uma série de fatores de virulência. Algumas cepas, por exemplo, produzem polissacarídeos extracelulares, que podem impedir a fagocitose, prejudicando a difusão de antibióticos e facilitando a colonização pelo patógeno (Woods et al., 1997). Segundo Silva (1999), a toxina A é a mais prejudicial proteína extracelular desta bactéria, produzida por 90% das cepas, tendo a função de bloquear a síntese protéica e causar a destruição tecidual. Outra proteína é a exoenzima-S, que inibe a síntese protéica e está envolvida na patogênese.

A maioria das cepas também produz um ou mais pigmentos, sendo o mais comum a piocianina, que retarda o crescimento de outras bactérias, facilitando sua colonização (Tortora et al., 2002).

Vários antibióticos são empregados em infecções ocasionadas por bactérias gram-negativas, mas normalmente os carbapenêmicos são os mais eficazes, sendo geralmente empregados como drogas de reserva no tratamento de infecções por cepas resistentes a outros agentes beta-lactâmicos. Por isto, recomenda-se restringir o uso de carbapenêmicos (Santos et al., 2002).

Devido às mutações e seleções naturais relacionadas ao uso excessivo de antibióticos, algumas cepas de *P. aeruginosa* tornaram-se capazes de produzir potentes betalactamases, enzimas que destroem antibióticos, incluindo os carbapenêmicos, convertendo-se em grande ameaça aos pacientes hospitalizados (Segretti, 1989; Santos et al., 2002; Tortora et al., 2002).

Considerando estas informações, relata-se um caso clínico envolvendo resistência de *P. aeruginosa* a antibióticos com comprometimento crônico da saúde de um paciente.

MATERIAL E MÉTODO

Origem e apresentação dos dados analisados

As informações analisadas foram retiradas de laudos obtidos junto ao arquivo de registro de amostras e resultados do setor de Microbiologia de um laboratório de análises clínicas situado no município de Toledo, Paraná, Brasil. Os laudos foram obtidos entre maio de 2001 e julho de 2006, totalizando um período de 182 meses.

Estes laudos apresentam resultados de provas de identificação morfológica e bioquímica de bactérias isoladas de uroculturas do paciente A. E. G., sexo masculino, 51 anos, exames qualitativos de urina, e antibiogramas, a fim de acompanhar a evolução do processo infeccioso e escolher a terapêutica antibiótica para o referido paciente.

O paciente foi igualmente entrevistado ao realizar a entrega de amostras para análise e obtenção dos laudos, sendo argüido com relação aos sinais e sintomas que apresentava e sobre seu estado de saúde, de maneira informal.

As informações foram obtidas, analisadas e apresentadas com a anuência do paciente e do diretor-técnico do estabelecimento e os laudos obtidos somente com base na solicitação médica.

Procedimentos para a obtenção dos resultados dos laudos

Coleta de amostras

As amostras de urina foram obtidas pelo paciente por micção de jato médio diretamente em frascos plásticos estéreis em seu domicílio (Ribeiro et al., 1998; Moura et al., 2002), sendo conduzidas imediatamente ao laboratório.

Identificação dos isolados por avaliação da morfologia colonial, celular e provas bioquímicas

Chegando ao laboratório, as amostras de urina foram, prontamente, semeadas em placas de Petri contendo o ágar CLED (ágar azul de bromotimol- lactose- cistina) e o ágar MacConkey, pela técnica de semeadura em superfície (*spread-plate*), para identificação presuntiva, de acordo com Koneman et al. (2001).

A *P. aeruginosa* apresenta-se em colônias características, grandes, com odor adocicado de uva. A maioria das cepas produz um pigmento denominado piocianina no ágar MacConkey, conferindo uma coloração característica azul-esverdeada com brilho metálico às colônias (Maza et al., 1999).

Contudo, se sabe que nem todos os isolados de *P. aeruginosa* desenvolvem esta pigmentação.

Neste caso, para a identificação, os seguintes resultados foram observados: crescimento a 42°C, alcalinização de acetamida, desnitrificação de nitratos a nitritos e motilidade por meio de flagelo monotríquico polar (Koneman et al., 2001).

A fim de confirmar a identificação, foram realizadas provas bioquímicas por inoculação em meios de cultura com fontes específicas de carbono e nitrogênio, fornecendo leituras de: triptofano-desaminase, ácido sulfídrico, produção de gás, lisina Descarboxilase, motilidade, produção de indol, ornitina Descarboxilase, degradação de citrato e assimilação de ramnose, de acordo com Koneman et al. (2001).

Teste de sensibilidade aos antibióticos - antibiograma

Cultivos puros de *P. aeruginosa*, isolados do paciente, foram utilizados para preparo de inóculo, semeadura em superfície (*spread-plate*) e realização dos antibiogramas pelo método de difusão de disco, em meio Mueller-Hinton, de acordo com a norma M2-A7 do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2000).

Em todos os antibiogramas realizados, foram testados os seguintes antibióticos: aztreonam; ácido nalidíxico; ácido pipemídico; amicacina; ampicilina; cefalotina; cefepime; ceftazidima; cloranfenicol; tobramicina; gentamicina; meropenem; imipenem; gatifloxacina; levofloxacina; lomefloxacina; nitrofurantoína; norfloxacina; ofloxacina; tetraciclina; pefloxacina; polimixina B; piperacilina + tazobactam; sulfametoxazol + trimetoprim, e ciprofloxacina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Sr. A. E. G. apresentou, há cerca de 6 anos, um quadro de insuficiência renal com dilatação do rim direito, sendo necessária cirurgia urológica invasiva. Após o procedimento, foi colocado um dreno no local.

O paciente ficou em observação durante 15 dias no Hospital Regional de Cascavel, Paraná, na unidade de tratamento intensivo. O dreno foi então retirado e trocado por um cateter. O paciente recebeu alta hospitalar, retornando após 60 dias para a retirada do cateter.

Supõe-se que a retirada do cateter não foi adequadamente realizada, surgindo daí contaminação microbiana e o processo infeccioso local. Através de uroculturas e procedimentos de identificação bacteriana citados, foi constatada a colonização renal por *P. aeruginosa*. O paciente passou a apresentar infecções urinárias frequentes,

inicialmente com sintomatologia de febre e ardência ao urinar. Posteriormente, a colonização persistiu, desaparecendo a sintomatologia.

Conforme revelaram as uroculturas (Tab. 1), a colonização por *P. aeruginosa* foi detectada em 10/05/2001, persistindo até 10/07/2006.

Segundo Couto, Pedrosa (2004), esta bactéria é a mais frequentemente encontrada em exames de urina de pós-operatório ou em infecção hospitalar. A transmissão comumente ocorre através das mãos contaminadas dos profissionais que executam o procedimento, sem empregar técnicas assépticas (Silva 1999; Santos et al., 2002), embora várias outras formas de transmissão sejam possíveis.

Durante o período de obtenção dos laudos, o paciente passou por vários médicos, repetindo-se o diagnóstico.

Dos antibióticos utilizados nos antibiogramas, os que, em algum momento, demonstraram efetividade *in vitro* frente a *P. aeruginosa* foram: aztreonam, polimixina B, ceftazidima, imipenem, ceftriaxona, cefepime, meropenem e piperacilina + tazobactam (Tab.1).

A partir dos antibiogramas, diversos esquemas terapêuticos foram adotados para eliminar a colonização, mas *in vivo* nenhum destes conseguiu eliminar totalmente a colonização bacteriana, durante o período de realização dos exames. Observou-se que, ao final do período de acompanhamento, *P. aeruginosa* apresentou resistência *in vivo* a todos os antibióticos testados.

Em estudo realizado por Santos et al. (2002), a maior parte dos isolados multirresistentes de *P. aeruginosa*, obtidos de vários sítios anatômicos, teve origem no trato urinário.

Algumas outras informações foram obtidas junto ao paciente, em relação ao caso: o mesmo não havia tido qualquer situação de infecção urinária anteriormente à cirurgia; em nenhum momento o paciente deixou de seguir a posologia indicada; o mesmo não apresentava diabetes, elevadas taxas de colesterol ou doença cardíaca; após recuperar-se da cirurgia, permaneceu em enfermarias do Sistema Único de Saúde (SUS), durante 15 dias, onde não reportou qualquer sintoma.

Até a data de 10/07/2006, a colonização renal por *P. aeruginosa* persistiu. O paciente não reportou ardência ao urinar, mas com certa frequência era afetado por cálculos renais.

Apresenta, atualmente, gastrite medicamentosa e convive com a possibilidade iminente de septicemia. Sua urina apresenta-se turva. Atualmente não faz uso de antibióticos, pois

os médicos esperam que a resistência bacteriana diminua naturalmente. Acredita-se que pelo uso excessivo de antibióticos, a dilatação renal surgiu no outro rim. Caso a colonização possa ser eliminada posteriormente, o paciente passará novamente por procedimento cirúrgico.

Quanto à forma de minimizar a ocorrência de eventos de resistência em hospitais, Arruda (1998) preconiza que os médicos colaborem, prescrevendo antibióticos somente quando, realmente, é necessário. Assim como a implementação de técnicas assépticas padronizadas, com educação dos membros da equipe hospitalar (Couto, Pedrosa, 2004; Dickinson, Bisno, 1989). Esses procedimentos são igualmente relevantes para evitar estas situações, como esta, que prejudicaram a vida do paciente e repercutiram nos gastos com saúde.

Além disso, é importante a realização de exames periódicos dos equipamentos hospitalares

como sondas, cateteres e respiradores, com a finalidade de identificar eventuais reservatórios contaminados (Segretti, 1989; Fernandes, 2001).

CONCLUSÃO

Medidas de prevenção das infecções hospitalares, com procedimentos implementados de técnicas assépticas, manuseio cuidadoso dos materiais contaminados, insistência quanto à lavagem freqüente das mãos, educação dos membros das equipes sobre medidas básicas de controle de infecções, devem ser rotineiras.

É reforçada a importância de *P. aeruginosa* associada a casos de contaminação, a partir de dispositivos hospitalares e a capacidade desta bactéria de resistir às drogas atualmente empregadas.

Tabela 1. Datas dos laudos obtidos e resultados dos respectivos exames realizados no paciente.

	*17/05/2001	+17/09/2001	#09/11/2001	Φ24/01/2003	‡10/06/2003	03/12/2004	31/03/2006	09/06/2006	22/06/2006	10/07/2006
Exame Parcial de Urina	BGN (++++); Leucócitos: 1,2 milhões/mL Hemácias: 1.000/mL	Não realizado	BGN (++++) Leucócitos: 50.000/mL Hemácias: 8.000/mL	BGN (+) Leucócitos: 315.000/mL Hemácias: 21.000/mL	BGN (++++) Leucócitos: 320.000/mL Hemácias: 25.000/mL	BGN (+) Leucócitos: 20.000/mL Hemácias: 3.000/mL	BGN (++++) Leucócitos: 130.000/mL Hemácias: 25.000/mL	Não realizado	BGN (+) Leucócitos: 80.000/mL Hemácias: 750.000/mL	BGN (++++) Leucócitos: 260.000/mL Hemácias: 15.000/mL
Urocultura	<i>P. aeruginosa</i> Acima de 100.000 UFC/mL	<i>P. aeruginosa</i> Acima de 100.000 UFC/mL	<i>P. aeruginosa</i> 100.000 UFC/mL	Ausência de germes patógenos	<i>P. aeruginosa</i> 100.000 UFC/mL	Ausência de germes patógenos	<i>P. aeruginosa</i> 100.000 UFC/mL	<i>P. aeruginosa</i> 100.000 UFC/mL	Ausência de germes patógenos	<i>P. aeruginosa</i> 100.000 UFC/mL
Antibiograma	Sensível a: Polimixina B; Imipenem; Aztreonam; Ceftazidima	Sensível a: Imipenem	Não realizado	Não realizado	Sensibilidade Intermediária a: ceftriaxona	Não realizado	Sensível a: Imipenem	Sensível a: cefepime; ceftazidima; meropenem	Não realizado	Sensível a: cefepime; ceftazidima; piperacilina + tazobactam

* Mesmo com este resultado, o médico preferiu dar continuidade ao tratamento com amicacina (resistente no antibiograma) e ceftazidima; + Neste período o paciente realizou tratamento por 60 dias, utilizando regularmente imipenem; # O número de leucócitos presentes na urina diminuiu, mas a colonização retornou Φ Redução significativa no número de células bacterianas, porém o número de leucócitos encontrava-se elevado; ‡ Resistência inclusive ao imipenem que estava em uso; BGN = bastonetes Gram-negativos; (++++) = bacteriúria intensa; (+) = bacteriúria leve. *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arruda EAG. Nosocomial infection caused by multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiological analysis at HC-FMUSP. Rev Soc Bras Med Trop. 1998;31(5):503-4.
- Couto RC, Pedrosa TMG. Manual de controle de infecção hospitalar. 2.ed. Rio de Janeiro: MEDSI: Guanabara Koogan; 2004. p.135-62.
- Dickinson GM, Bisno AL. Infections associated with indwelling devices: infections related to extravascular devices. Antimicrob Agents and Chemother. 1989;33(5):602-7.
- Fernandes AT. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p.355-78.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002;113(Suppl 1A):5S-13S.
- Frota CC, Moreira JLB. Frequency of nonfermentative gram-negative bacilli isolated from clinical materials of patients at Universidade Federal do Ceará Hospital Complex. Revista de Microbiologia. 1998;29(3):179-81.
- Johnson DE, Lockatell CV, Warren JW, Mobley HL. Mouse models of short and long term foreign body in the urinary bladder: analogies to the bladder segment of urinary catheters. Lab Anim Sci. 1991;41(5):451-5.
- Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas*. In: Murray PR, Barron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. (eds.) Manual of clinical microbiology. 7.ed. Washington, DC: ASM Press; 1999. p.516-26.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenber PC, Winn JWC. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas. 5.ed. São Paulo: Medsi; 2001. p.535-64.
- Maza LM De La, Mariae TP, Ellen JB. Atlas de diagnóstico em microbiologia. Porto Alegre: Artmed; 1999. p.78-95.
- Moura AR, Wada SC, Purchio A, Almeida A. Técnicas de laboratório. 3.ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002. p.256-61.
- Murray PR, Drew WL, Kobayashi SG, Thompson JJH. Microbiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.79-95.
- NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests - approved standards M2-A7. Seventh edition. Wayne, Pa: NCCLS; 2000.
- Nishi T, Tsuchiya K. Experimental urinary tract infection with *Pseudomonas aeruginosa* in mice. Infect Immun. 1978;22(2):508-15.
- Oliveira CA, Albuquerque PC, Rocha MLC. Infecções hospitalares. Rio de Janeiro: Atheneu; 1998. p.72-81.
- Ribeiro CM, Soares RS, Maria M. Microbiologia prática. Rio de Janeiro: Atheneu; 1998. p.62-7.
- Santos FL, Santos BIAML, Xavier DE. Determinação da produção de metalo- β -lactamases em amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas. J Bras Patol Med Lab. 2002;38(4):291-6.
- Segretti J. Nosocomial infections and secondary infections in sepsis. Crit Care Clin. 1989;5(1):177-89.
- Silva CHPM. Bacteriologia: um texto ilustrado. Teresópolis, RJ: Eventos; 1999. p.22-5.
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 6.ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. p.321-32.
- Trabulsi LR, Alterthum F, Gompertz AF, Candeias JAN. Microbiologia. 3.ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1999. p.75-86.
- Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. Infect Dis Clin N Am. 1997;11:609-22.
- Woods DE, Lam JS, Paranchych W, Speert DP, Campbell B, Godfrey AJ. Correlation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors from clinical and environmental isolates with pathogenicity in the neutropenic mouse. Can J Microbiol. 1997;43(6):541-51.

Recebido em: 30.11.06

Aceito em: 26.09.07

Revista indexada no *Periodica*, índice de revistas Latino Americanas em Ciências <http://www.dgbiblio.unam.mx> (ISSN 1980.959X).

Continuação de: Arquivos da Apadec (ISSN 1414.7149)