



Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária

BRUNO FÉLIX MENDES

**INFECÇÕES POR *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp* e
Pseudomonas aeruginosas MULTIRRESISTENTES EM CÃO:**

Relato de caso

Orientadora: Prof^a. Ligia Maria Cantarino da Costa

BRASÍLIA - DF

MARÇO de 2022



Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária

BRUNO FÉLIX MENDES

**INFECÇÕES POR *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp* e
Pseudomonas aeruginosas MULTIRRESISTENTES EM CÃO:**

Relato de caso

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^ª. Ligia Maria Cantarino da Costa

Ficha catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

FM49173
2i
Félix Mendes, Bruno
Infecções por *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp e
Pseudomonas aeruginosas multirresistentes em cão:Relato de
caso. / Bruno Félix Mendes; orientador Ligia Maria
Cantarino da Costa. -- Brasília, 2022.
30 p.

Monografia (Graduação - Medicina Veterinária) --
Universidade de Brasília, 2022.

1. Medicina intensiva. 2. Resistência bacteriana. 3.
Meropenem. 4. IRAS. 5. Antibiótico. I. Cantarino da Costa,
Ligia Maria, orient. II. Título.

Cessão de direitos:

Nome do autor: Bruno Félix Mendes.

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Infecções por *Enterobacter* spp,
Klebsiella spp e *Pseudomonas aeruginosas* multirresistentes em cão:Relato de
caso.

Ano: 2022

É concedida à Universidade de Brasília a permissão para reproduzir cópias desta
monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos
acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e
nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por
escrito do autor.



Bruno Félix Mendes

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: Mendes, B. F.

Título: Infecções por *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp* e *Pseudomonas aeruginosas* multirresistentes em cão: Relato de caso.

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Aprovado em : 18/04/2022

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Ligia Maria Cantarino da Costa

Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Simone Perecmanis

Universidade de Brasília

M.V. Taísa Matamoros Amaral

Núcleo de Medicina Veterinária Avançada

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho para minha família e amigos, que me apoiaram nessa trajetória e para todos profissionais da saúde.

AGRADECIMENTO

Agradeço a minha família e amigos que me deram suporte nessa jornada em busca de praticar uma medicina veterinária de qualidade e ética. Agradeço aos professores da UnB por me proporcionarem conhecimento e me guiarem para a excelência. Agradeço a toda a equipe da Clínica Veterinária Intensivet por todo os ensinamentos que recebi lá. Agradeço a Prof^ª Ligia Maria Cantarino da Costa por ter me orientado tão bem, Prof^ª Simone Peregmanis e a M.V. Taísa Matamoros Amaral por cederem seu tempo para participar da banca avaliadora.

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA	12
INTRODUÇÃO	12
INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)	13
MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A DROGAS ANTIMICROBIANAS	14
SEPSE	16
PROTOCOLO DE TERAPIAS PARA ENTEROBACTERIACEAE SPP.	
MULTIRRESISTENTES	17
RELATO DE CASO	18
DISCUSSÃO	24
CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	26

FIGURAS E QUADROS

- Figura 1 A) Radiografia Dorso-Plantar do membro pélvico direito após cirurgia para estabilização de fratura. B) Radiografia Latero-Lateral do membro pélvico direito após cirurgia para estabilização de fratura pg18
- Figura 2 A)Aspecto do fixador externo após cirurgia para redução de fratura. B)Deiscência sutura após mutilação provocada pelo próprio paciente. pg19
- Figura 3 A)Radiografia Latero-lateral direita da articulação tarsometatársicas com redução da densidade óssea na epífise do osso IV metatarso. B)Radiografia Latero-lateral da articulação tarsometatársicas com redução da densidade óssea na epífise do osso IV metatarso. pg20
- Quadro 1 - Perfil de suscetibilidade da bactéria *Pseudomonas aeruginosas* isolada de fratura exposta pg21
- Quadro 2 - Perfil de suscetibilidade da bactéria *Klebsiella oxytoca* isolada de fratura exposta. pg22
- Quadro 3 - Quadro 3 - Perfil de suscetibilidade da bactéria *Enterobacter cloacae* isolada de fratura exposta pg23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT - Alanina aminotransferase
AST - Aspartato aminotranferase
BID – Duas vezes ao dia
bpm – Batimentos por minuto
ECDC - Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças
g/dL – Grama por decilitro
GGT - Glutamato desidrogenase
IM – Intramuscular
CLSI - Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais
IV – Intravenosa
MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MDR - Resistência a multidrogas
mg/kg – Miligrama por quilo
MGE - Elementos genéticos móveis
mmHg – Milímetros de mercurio
mmol/L – Milimol por litro
qSOFA - quick Sequential Organ Failure Assessment
rpm- Respirações por minuto
SID – Uma vez ao dia
SOFA - Sequential Organ Failure Assessment
SpO2 - Saturação periférica de oxigênio
TID - Três vezes ao dia
UTI - Unidade de terapia intensiva
VO – Via oral

RESUMO

A resistência aos antibacterianos é um problema emergente em todo o mundo. A vigilância desse problema deve seguir a ótica da Saúde Única na busca de integração das medicinas humana e veterinária. É de importância estudar as infecções relacionadas à assistência à saúde e contaminação cruzada em serviços de saúde bem como a transferência horizontal ou vertical desses microrganismos entre tutores e seus animais. Infecções por enterobactérias multiresistentes representam um risco para a saúde pública, podendo não haver alternativas terapêuticas. O uso indiscriminado destes fármacos pode resultar no surgimento de quadros de sepse mais complicados e de pior prognóstico. O relato a seguir discute o uso de monoterapia em um cão com osteomielite devido a contaminação de fratura expostas. Debate a importância do uso racional de antimicrobianos e a transferência destes entre populações.

Palavras-chave: IRAS, Medicina intensiva, Resistência bacteriana, antibiótico, Meropenem

ABSTRACT

Antibacterial resistance is an emerging problem worldwide. Surveillance of this problem must follow the Single Health perspective in the search for the integration of human and veterinary medicine. It is extremely important to study health care-related infections and cross-contamination in health services as well as the horizontal or vertical transfer of these microorganisms between humans and their animals. Infections by multidrug-resistant Enterobacteriaceae represent a great risk to public health, and there may even be no alternatives for therapy. The indiscriminate use of these drugs led to the emergence of much more complicated sepsis and worse prognosis. The following report discusses the use of Meropenem monotherapy in a dog with osteomyelitis due to open fracture contamination. Debates the importance of the rational use of antimicrobials and their transfer between populations.

Keywords: Intensive medicine, Bacterial resistance, antibiotic, Meropenem

INFECÇÕES POR *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp* e *Pseudomonas aeruginosas* MULTIRRESISTENTES EM CÃO: Relato de caso

REVISÃO DE LITERATURA

INTRODUÇÃO

Em decorrência ao avanço da antibioticoterapia, a resistência aos antibacterianos cresce ano após ano. A disseminação de genes de resistência, principalmente por transferência horizontal, vem se tornando um grande risco para a saúde pública global desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 (Sultan et al., 2018).

Para ser considerado multidroga resistente (MDR) o microrganismo deve ser resistente a um ou mais fármacos pertencentes a no mínimo três classes de antimicrobianos, segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC). Algumas definições diferem em relação a países e instituições, apresentando uma divergência em definir um microrganismo MDR (Wolfensberger et al., 2019).

O uso de antibióticos, principalmente de maneira incorreta, leva a uma pressão seletiva onde os microrganismos, quando desafiados, se reproduzem selecionados pela característica de sobreviver em presença de um agente agressivo para bactérias de determinada classe (Gómez-Beltrán et al., 2020).

A antibioticoterapia empírica é realizada levando em conta a epidemiologia e a biodisponibilidade de tal droga no meio onde sua ação é requerida. Se for necessário o isolamento, identificação e perfil de resistência do microrganismo, esta coleta deve ser realizada antes do uso de antibióticos de forma empírica. Alguns protocolos visam a implementação de associações entre antibacterianos de classes diferentes, onde o objetivo é de evitar a multiplicação em escala logarítmica de bactérias que apresentam determinado perfil de resistência, tornando menos provável essa população apresentar mecanismos de resistência para ambas as classes introduzidas na terapia (Evans et al., 2017).

Para o estabelecimento do perfil de suscetibilidade fenotípica o Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI) reconhece os resultados obtidos pelos métodos de difusão em disco, microdiluição de caldo e diluição em ágar (Bard & Lee, 2018).

A crise dos refugiados, principalmente referente à guerra civil em curso na Síria, levantou o debate sobre a imigração de refugiados em países europeus. Um desses debates fica evidente nos 12 artigos analisados por Maltezou; Theodoridou; Daikos (2017), onde foram analisadas as transferências de resistência a multidrogas (MDR) de

CRE, NDM-1, OXA-48, MRSA, ESBL, VRE, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* (OXA-48) e *Acinetobacter baumannii* resistente a multidrogas.

refugiados com origem no Afeganistão, Somália, Síria, Etiópia, Iraque, Paquistão, Iêmen, Irã, Líbia e Senegal, apresentando O estudo de Gómez-Beltrán et al., em 2020, sobre o perfil de resistência dos microrganismos isolados pelo Laboratório de Diagnóstico Veterinário da Universidade de Antioquia entre 2016 e 2019 demonstrou que 40% dos isolados foram resistentes à Enrofloxacina e Gentamicina. Já especificamente em cepas de *Pseudomonas* spp foi relatado resistência de 100% a 10 antimicrobianos testados.

INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)

Infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS), é a definição de infecção que é adquirida de forma nosocomial. As principais infecções hospitalares são as do trato urinário; infecção primária de corrente sanguínea; as com origem em procedimentos cirúrgicos e as pneumonias hospitalares (Tauffer, 2019).

Em torno de 10 milhões de pessoas devem morrer por ano a partir de 2050 em decorrência de infecções por microrganismos multirresistentes. O gasto anual adicional estimado nos Estados Unidos devido a infecções nosocomial é de 45 bilhões dólares. Atualmente, como disposto no Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 20/2018, as bactérias que apresentam maiores taxas de resistência a carbapenêmicos são *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*. Dados coletados pela Anvisa em 2017 mostram que a incidência de IRAS em adultos internados em UTI no Brasil é de aproximadamente 4,4%, sendo a pneumonia associada à ventilação mecânica a mais prevalente delas (Brasil, 2019).

Tendo em vista a preocupação mundial em relação a infecções multirresistentes, foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) o Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), com o objetivo de compartilhar dados acerca de cepas resistentes a multidrogas. No Brasil, foi implementado, como projeto-piloto, no estado do Paraná, o Programa Nacional de Monitoramento da Resistência Antimicrobiana no Brasil (BR-GLASS). Anteriormente a ele, foram desenvolvidas a Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM) e a Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Sub-rede

RM) para avaliar o histórico, detecção, controle e prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde (Brasil, 2020).

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A DROGAS ANTIMICROBIANAS

Devido a características presentes de forma natural em determinadas famílias de bactérias, alguns antibióticos são ineficazes devido a algumas características inatas. A este evento, damos o nome de resistência Intrínseca. Em contraste a isso, quando uma bactéria apresenta resistência a determinado antibacteriano que, previamente era sensível, podendo esta ser devido a mutações ou aquisição de genes, definida como resistência adquirida (Blair, 2015).

A resistência transferível é adquirida por quatro mecanismos. O primeiro deles é a transformação, e ocorre quando o microrganismo captura e incorpora no genoma cromossomial um segmento de DNA advindo de bactérias que sofreram lise. Recebe o nome de transdução o mecanismo pelo qual segmentos genômicos cromossomial ou plasmidial são adquiridos através de um bacteriófago. Estes segmentos, quando advindos de plasmídeos, apresentam eficácia na transferência de genes de resistência (Trabulsi; Alterthum, 2004). Há também a transferência de segmentos de plasmídeos conjugativos por intermédio de contato físico proporcionado por síntese de feromônios ou pelas fímbrias sexuais. Tal método é designado Conjugação, e ocorre principalmente em bactérias gram-negativas sendo chamadas de fator R quando albergam genes de resistência. A transposição é a transferência de pequenos segmentos denominados transposons e estes, por serem pequenos segmentos, conferem resistência a não mais que três drogas antibacterianas (Quinn et al, 2005).

O mecanismo mais comum é a produção de penicilinases, carbapenemases, monobactâmicos e cefalosporinas, enzimas que possuem a habilidade de inativar moléculas de fármacos β -lactâmicos (Rocha, 2017). Estas moléculas são subdivididas em Grupo A (β -lactamases de espectro estendido - ESBL), Grupo B (metalo- β -lactamases - M β L), Grupo C (cefalosporinas cromossomais), e Grupo D (oxacilinas) de acordo com seu alvo (Ambler, 1980). Os β -lactâmicos também podem ser regulados por porinas que formam canais de água com o exterior da bactéria, ao depender da expressão dessas porinas o transporte de algumas drogas para o interior da bactéria fica comprometido. A menor expressão de OmpF e OprD em algumas bactérias confere grande risco para a saúde pública, pois resultam em resistência à meropenem e imipenem respectivamente (Brasil, 2013).

Quando o microrganismo é resistente a aminoglicosídeos, geralmente, é devido a alterações de permeabilidade, metilação do 16S rRNA, ou presença de proteínas como as fosfo-transferases, adenil-transferases e acetil-transferases, enzimas que destroem os aminoglicosídeos e são codificadas por transposons (Trabulsi; Alterthum, 2004).

A produção de proteínas de membrana Tet (Tet A, B, C e D) são responsáveis pela resistência a tetraciclinas. Essas proteínas promovem o efluxo das tetraciclinas de dentro das bactérias, impedindo assim sua ação. (Trabulsi; Alterthum, 2004).

Os macrolídeos inibem a translocação durante a síntese proteica interagindo com a Subunidade 50S do ribossomo. São principalmente efetivos em tratamentos contra Gram-positivas e *Mycoplasma spp.* (McVey; Kennedy; Chengappa, 2013). A resistência à sulfametoxazol e trimetoprim ocorre por aquisição de plasmídeos contendo tais genes ou mutações no genoma bacteriano. E essas mutações podem ocasionar a produção de PABA e disfunção na formação de enzimas que convergem na formação de ácido tetraidrofólico (Trabulsi; Alterthum, 2004).

A bactéria desenvolve resistência a partir do surgimento ou aquisição de um gene, é esse que confere alteração no mecanismo de ação de determinados antibacterianos. As aquisições desses genes são advindas de processos conhecidos por conjugação, transdução, transformação ou transposição. Na conjugação a transferência é por intermédio do pilus sexual, sendo o DNA plasmidial geralmente transferido. Quando há a presença de um bacteriófago, o mecanismo recebe o nome de transdução. Na transposição a aquisição de resistência é conferida pelos elementos transponíveis (transposons), que são elementos móveis do genoma bacterianos. A bactéria pode também captar material genético do meio, pelo processo de transformação (Quinn et al, 2005).

De acordo com o sítio de ação do antibacteriano, mecanismos como a inibição da síntese proteica, da função de ácidos nucleicos ou da síntese de parede celular podem ser expressados. Os β -lactâmicos como a penicilina, cefalosporina, amoxicilina, meticilina entre outros, agem inibindo irreversivelmente as transpeptidase, que são proteínas de ligação da penicilina (PBP), sendo essas enzimas responsáveis pela síntese de peptideoglicano da parede celular. O Ácido Clavulânico é um fármaco comumente associado aos β -lactâmicos, pois tem a função de impedir a inativação destes por β -lactamases. Ainda, a Vancomicina impede a ligação cruzada que ocorre entre as camadas de peptideoglicano da parede celular (McVey; Kennedy; Chengappa, 2013).

As cefalosporinas de primeira geração têm uma ação considerável quando usadas

no tratamento de bactérias Gram-Positivas, contudo, sua ação é menor quando em comparação às Penicilinas. Seu uso é recomendado principalmente quando o uso das Penicilinas deve ser evitado. As cefalosporinas de segunda geração apresentam uma ação ampliada para bactérias Gram-negativas, e as de terceira e quarta geração apresentam espectro estendido para as bactérias Gram-negativas (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010).

A Isoniazida inibe a formação do Ácido Micólico na parede celular e é em geral utilizada no tratamento da tuberculose humana. As Tetraciclina agem especificamente no sítio de união do RNAt na subunidade 30s dos ribossomos bacterianos. A resistência ao cloranfenicol é atribuída a inativação enzimática, causada pela cloranfenicol acetiltransferase. O cloranfenicol e os macrolídeos são bacteriostáticos que agem no RNA ribossomal 23S da subunidade 50s dos ribossomos 70s. As Quinolonas inibem as enzimas DNA Topoisomerase tipo II e IV, impedindo a função dos Ácidos Nucléicos. Em suma, é imprescindível a identificação bacteriana e testes de suscetibilidade para a realização do tratamento clínico adequado, pois o plano terapêutico varia dependendo de qual microrganismo foi isolado e do perfil de resistência encontrado (Rocha, 2017).

SEPSE

A partir da publicação do Sepsis-3 em 2014, foi definido sepse como disfunções orgânicas resultantes de resposta inflamatória desregulada. Nesta mesma publicação, foi defendida a utilização de um score de disfunção orgânica, o Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA). Nesta recomendação os pacientes com ≥ 2 pontos SOFA poderiam estar em sepse e esse score abrange a escala de coma de Glasgow, PaO₂/FiO₂, plaquetas, bilirrubinas, hipotensão arterial, creatinina ou débito urinário. Também nesse documento foi estabelecido o Quick Sequential Organ Failure Score (qSOFA) que abrange a frequência respiratória ≥ 22 /minuto, pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg, alterações do estado de consciência. O termo Sepse Grave foi abolido por ser considerado redundante e com isso foi definido o Choque Séptico, que é descrito como alterações metabólicas e circulatórias suficientes para aumentar a mortalidade (Carneiro; Póvoa; Gomes, 2017).

Ja no Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 não foi recomendado qSOFA ou SOFA isolados para triagem de sepse ou choque séptico, sendo recomendado a mensuração do lactato sérico. Também

foi sugerido uma taxa de 30 mL/kg de cristalóide nas primeiras 3 horas de reanimação e clareamento de lactato. A campanha também defendeu a administração de antimicrobianos imediatamente a 1 hora após a sepse ser reconhecida. Para a terapia antimicrobiana de microrganismos multidroga resistentes (MDR) foi sugerido o uso de dois antimicrobianos que tenham cobertura a bactérias Gram-Negativas, evitando assim o uso de monoterapia (Evans et al., 2017).

PROTOCOLO DE TERAPIAS PARA ENTEROBACTERIACEAE SPP. MULTIRRESISTENTES

Em casos de infecções por microrganismos multirresistentes deve sempre ser evitado a monoterapia, mesmo quando o perfil de resistência seja conhecido, como orienta a Nota Técnica Nº 01/2013 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):

“Sempre usar associações de dois ou três antimicrobianos, sendo um deles a Polimixina B ou a Polimixina E (colistina). Deve-se evitar a utilização de monoterapias pelo risco de rápido desenvolvimento de resistência”

Esta mesma Nota Técnica Nº 01/2013 deixa claro o uso de Polimixina E ou Polimixina B em cepas onde a sensibilidade a uma segunda droga não foi identificada no perfil de sensibilidade, exposto na recomendação:

“Após a liberação do perfil de sensibilidade deve-se adequar o uso dos medicamentos. Sempre que possível, manter no mínimo 2 (dois) fármacos com sensibilidade comprovada in vitro. Não havendo sensibilidade a uma segunda droga, recomenda-se manter a terapia combinada de Polimixina B ou E com Carbapenêmicos (Meropenem ou Doripenem) ou Tigeciclina, na tentativa de ocorrência de sinergismo entre elas”

Devido ao potencial neurotóxico e nefrotóxicos o uso de Polimixina foi reduzido. Porém, o uso tornou-se mais frequente com o surgimento de cepas multirresistentes.

RELATO DE CASO

Em 21/04/2021 foi atendido um cão de 6 anos da raça Border Collie encaminhado para avaliação ortopédica. A suspeita da médica veterinária que o encaminhou foi luxação de tarso e provável fratura em metatarso, ambas as lesões em membro pélvico direito. Foi prescrito, ainda na clínica encaminhante um comprimido de 1g de Dipirona duas vezes ao dia (BID) por 5 dias, um comprimido de Meloxicam de 2 mg SID por 2 dias e um comprimido de Cloridrato de Tramadol de 80 mg BID durante 5 dias, para promover analgesia e conforto do paciente. Já na clínica de recebimento foi realizado às 15:00 de 21/04/21 o exame clínico inicial que obteve como parâmetros 60 bpm, 52 mmm, PS3g, PD 100, PAM 110, TR 38°C, Delta T 6, TPC 3", mucosas róseas, animal alerta, 0,9 de Lactato, 90 mg/dL de glicemia e borborismo diminuído.

Foi requisitado exame radiográfico dorso-plantar e látero-lateral do membro pélvico direito onde foi diagnosticada fratura oblíqua no osso IV metatarso. O procedimento cirúrgico para fixação de metatarso foi realizado no mesmo dia de entrada do animal na clínica.



Figura 1 - A) Radiografia Dorso-Plantar do membro pélvico direito após cirurgia para estabilização de fratura. B) Radiografia Latero-Lateral do membro pélvico direito após cirurgia para estabilização de fratura.

O paciente ficou internado até dia 22/04/2021 e foi prescrito Cefalotina 30mg/Kg BID IV, Meloxicam 0,1 mg/Kg IV SID, Metadona 0,3 mg/kg TID SC, Cetamina 0,5 mg/kg TID SC, Dipirona 25 mg/kg TID IV e 560ml na taxa de 44 ml/hora de fluidoterapia de com Soro Glicosado 5% com o intuito de corrigir a hipernatremia prévia. Durante o período de internação, o paciente apresentou-se hiperativo e devido a risco de deiscência de sutura foi administrado 0,5 ml de Clorpromazina. O paciente recebeu alta no mesmo dia.

Em 29/04/2021 o paciente retornou para emergência, pois apresentou acesso a ferida cirúrgica resultando em deiscência de sutura e mutilação de partes do membro com exposição óssea e de veias, sendo necessário novo procedimento para debridação da lesão e dermorrafia.



Figura 2 - A)Aspecto do fixador externo após cirurgia para redução de fratura. B)Deiscência sutura após mutilação provocada pelo próprio paciente.

Antes da MPA foi realizado exame físico pré-anestésico no qual foi observado FC 64 bpm, FR 36 rpm, PS 120, PD 60, PAM 80, SpO2 99%, TR 37,6 °C, TP 26,6, DeltaT 11, TPC 1", mucosas rosadas, animal alerta, 3.8 de Lactato, 79 mg/dL de glicemia, Hematócrito 38%, PPT, Albumina, globulina 2,7, borborismo normal. Para MPA foi administrado Fentanil 5 mcg/kg IV, Cetamina 5 mg/kg IV, Ampicilina 30 mg/kg IV e indução anestésica com Propofol 5 mg/kg. Durante o período de internação o paciente recebeu Amoxicilina com Clavulanato 54 mg/kg BID por via oral, Omeprazol 0,83 mg/kg BID por via oral, Metadona 0,2 mg/kg TID por via IV, Dipirona 25mg/kg TID por via IV, Gabapentina 12,5 mg/kg BID por via oral. realizada troca de curativo com material estéril e aplicado 1 grama de Colagenase 0,6 U/g para o desbridamento enzimático. O paciente

recebeu alta hospitalar no dia 30/04/2021.

O paciente retornou a clínica com suspeita de fasciite e osteomielite do metatarso no membro pélvico direito. Foi requisitado e realizado exames radiográficos dorso-plantar e látero-lateral do membro pélvico direito, hemocultura, cultura e antibiograma da lesão a fim de identificar e isolar o microrganismo bem como o perfil de suscetibilidade antimicrobiana.



Figura 3 - A) Radiografia Latero-lateral direita da articulação tarsometatársicas com redução da densidade óssea na epífise do osso IV metatarso. B) Radiografia Latero-lateral da articulação tarsometatársicas com redução da densidade óssea na epífise do osso IV metatarso.

Foi realizado no mesmo dia, procedimento cirúrgico de troca de pinos para evitar a propagação de infecção para o material que já estava fixado. Na cultura foram identificadas três bactérias Gram-Negativas: *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* e *Pseudomonas aeruginosas*. Com base no padrão de resistência encontrado nas diferentes famílias de bactérias isoladas na lesão, o protocolo foi monoterapia com Meropenem. Os resultados encontrados no antibiograma bem como seus MICs estão

disponíveis nos quadros abaixo:

Bactéria: <i>Pseudomonas aeruginosas</i>		
Material	Swab de fratura exposta	
Fármaco	MIC	SIR
Amicacina	<=8	S
Cefepima	>=16	R
Ciprofloxacina	>2	R
Gentamicina	>8	R
Imipenem	2	I
Levofloxacina	>4	R
Meropenem	1	S
Norfloxacina	>8	R
Piperacilina-Tazo bactam	16/4	S
Cefalexina	-	R
Marbofloxacina	-	R
Doxiciclina	-	R
Enrofloxacina	-	R

Quadro 1 - Perfil de suscetibilidade da bactéria *Pseudomonas aeruginosas* isolada de fratura exposta.

Bactéria: <i>Klebsiella oxytoca</i>		
Material	Swab de fratura exposta	
Fármaco	MIC	SIR
Amicacina	<=8	S
Amoxicilina + Clavulanato	>16/8	R

Bactéria: <i>Klebsiella oxytoca</i>		
Ampicilina	>16	R
Cefazolina	>16	R
Cefepima	8	I
Cefoxitina	>16	R
Ceftriaxona	>4	R
Cefuroxima	>16	R
Ciprofloxacina	>2	R
Gentamicina	>8	R
Imipenem	1	S
Levofloxacina	>4	S
Meropenem	1	S
Norfloxacina	>8	R
Piperacilina-Tazobactam	>2/38	R
Cefalexina	-	R
Ampicilina + Sulbactam	-	R
Marbofloxacina	-	R
Doxiciclina	-	R
Enrofloxacina	-	R
Cefovecina	-	R

Quadro 2 - Perfil de suscetibilidade da bactéria *Klebsiella oxytoca* isolada de fratura exposta.

Bactéria: <i>Enterobacter cloacae</i>		
Material	Swab de fratura exposta	
Fármaco	MIC	SIR
Amicacina	<=8	S

Amoxicilina + Clavulanato	-	R
Ampicilina	>16	R
Cefazolina	>16	R
Cefepima	>16	R
Cefoxitina	-	R
Ceftriaxona	>4	R
Cefuroxima	>16	R
Ciprofloxacina	>2	R
Gentamicina	>8	R
Imipenem	>=0,25	S
Levofloxacina	>4	R
Meropenem	>=0,5	S
Norfloxacina	>8	R
Tetraciclina	>8	R
Sulfametoxazol+Trimetoprim	>2/38	R
Cefalexina	-	R
Ampicilina + Sulbactam	-	R
Marbofloxacina	-	R
Doxiciclina	-	R
Neomicina	-	R
Enrofloxacina	-	R
Cefovecina	-	R

Quadro 3 - Perfil de suscetibilidade da bactéria *Enterobacter cloacae* isolada de fratura exposta.

O paciente ficou internado na clínica por dois dias na internação semi-intensiva Classe III segundo Rabelo (2018), foi prescrito em 04/06/2021, durante a internação, Metadona 0,3 mg/kg TID SC, Dipirona 25 mg/kg TID IV, Dexametasona 0,2mg/kg SID SC, Meloxicam 0,1 mg/kg SID IV e Meropenem 8,5 mg/kg BID IV diluída em 5 vezes. O tratamento com 8,3 mg/kg BID IV de Meropenem perdurou 30 dias, de 21/06/2021 até 21/07/2021. Após a resolução da infecção foi realizada a troca dos pinos do fixador externo em 21/09/2021. O pós-operatório sucedeu com administração de Ceftriaxona 30 mg/kg TID IV, Dipirona 25 mg/kg TID IV, Meloxicam 0,1 mg/kg SID IV, Metadona 0,2 mg/kg SID SC e Cetamina 0,5 mg/kg TID SC. A retirada dos pinos ocorreu em 10/11/2021

DISCUSSÃO

O receituário fornecido pela médica veterinária encaminhante foi fornecido ao tutor com o objetivo de promover analgesia e efeito anti-inflamatório no local da lesão, até o diagnóstico definitivo de fratura com luxação. Para tal foi utilizado um opióide e dois AINEs (Maddison; Page; Church, 2010). O uso de Tramadol em cães é questionável por ser um opióide atípico, sendo seu metabólito O-desmetiltramadol responsável por grande parte da ação analgésica. Contudo há relatos de falha na formação desta substância no organismo de alguns cães. A Metadona seria uma escolha mais racional para promover a analgesia em cães (Martins et al., 2010).

Durante o tratamento, o paciente recebeu quatro diferentes antibióticos. A Cefalotina é uma cefalosporina de primeira geração que age inibindo a síntese de parede bacteriana e foi utilizada para evitar a instalação de uma infecção secundária na ferida cirúrgica. O paciente teve acesso a ferida e foi necessário novo procedimento cirúrgico e neste foi utilizado Ampicilina como antibioticoterapia prévia. Após o procedimento, o paciente fez uso de Amoxicilina com Clavulanato. Ambos os antibióticos pertencem ao grupo dos betalactâmicos (Spinosa, 2011). O Meropenem, que também é um betalactâmico, foi utilizado após resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos. O Meropenem é um fármaco apenas de uso hospitalar utilizado por bactérias produtoras de enzimas carbapenamases, sendo estas as responsáveis pela falha na terapia com outros betalactâmicos.

Situações de pacientes como o desse relato de caso podem contribuir com a

disseminação de mecanismos de resistência tanto quanto os seres humanos, e a antibioticoterapia deve, contudo, seguir as mesmas diretrizes do Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos proposto pela ANVISA, e as do Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária implementado pelo MAPA. Tanto nos humanos quanto nos cães há ordem e protocolos para uso de antibióticos. É importante preservar o uso de Meropenem e Imipenem tendo em vista que são carbapenêmicos de última linha para uso. Sempre guiar a terapia pelos resultados da sensibilidade dos microrganismos, visando diminuição da pressão seletiva e sobrevivência de microorganismo que se adaptem a presença dessas drogas.

Neste caso, foi implementada a monoterapia de Meropenem, mesmo sendo os três microrganismos isolados sensíveis à Amicacina, e não sendo recomendado pela Anvisa o uso de monoterapia em Enterobacteriaceae multirresistentes como exposto na Nota Técnica Nº 01/2013. Na de Amicacina estava deficitário no Distrito Federal e esse foi fator chave para decisão quanto ao uso de Meropenem neste caso.

Mecanismos como integrons classe 1 e bombas de efluxo podem ser responsáveis pela resistência dos diferentes microrganismos encontrados pois são mecanismos de resistência transmitidos horizontalmente podendo este não ser relativo a antibioticoterapia realizada no paciente, mas sim a aquisição desse MGE em ambientes hospitalar ou pelo contato de pessoas que frequentam esses locais (Kalantari et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O surgimento de cepas multirresistentes em todo o mundo vem levantando muitos debates acerca do uso racional de antibióticos. Como norteia os princípios de saúde única, a vigilância e controle desses agentes, tanto na medicina humana quanto na veterinária, se tornam imprescindíveis. A exposição a antibióticos ocasiona pressão seletiva que ocorre nas bactérias, independente da espécie infectada. Ressalta-se que cerca de 60% das doenças infecciosas emergentes são de origem zoonóticas, o que torna, assim, a necessária integração entre saúde do meio ambiente, humana e animal.

Um ponto importante a ser considerado no favorecimento de introdução de

microbiota ou MGE exóticos, é o que pode ocorrer por imigração ou tráfico de animais silvestres e migrações humanas. Tendo em vista o contexto atual de grande fluxo de migrações na Europa, é esperado o aumento da disseminação de mecanismos de resistência adquirida entre nativos e imigrantes. O governo polonês abriu mão de protocolos de barreira sanitária para acolher humanos e pets que migraram da Ucrânia em 2022. Nesse mesmo contexto, o Brasil também abriu mão de barreiras sanitárias ao transportar animais e seus tutores de volta ao país.

A Amicacina seria uma ótima escolha para o tratamento das infecções em tecido ósseo, contudo alguns efeitos colaterais nefrotóxicos e ototóxicos requerem cautela e monitoração das funções orgânicas do paciente. Devido o resultado da hemocultura ter apresentado ausência destes microrganismos na corrente sanguínea, manter o membro no animal foi uma decisão que exigiu cautela, pois essa infecção poderia, potencialmente, levar à bacteremia. Tal risco poderia ser agravado caso estivesse presente gene *blaKPC*, pois a enzima codificada por esse gene pode hidrolisar imipenem e meropenem.

O paciente apresentou melhora clínica e microbiológica das infecções. A antibioticoterapia foi adequada diante do cenário de fornecimento deficitário de Amicacina no Distrito Federal. É necessária vigilância sobre casos de infecções multirresistentes em animais domésticos e sempre que possível abordar perante anamnese a profissão do tutor, levantando a hipótese de ser IRAS devido ao ambiente de trabalho. O tutor deste paciente é cirurgião bucomaxilo, estando frequentemente em ambientes propícios à transmissão de infecções relacionadas à assistência à saúde.

As infecções relacionadas à assistência à saúde são eventos que aumentam a morbidade, mortalidade e consomem recursos da saúde demasiadamente. A vigilância e boas práticas com o objetivo de diminuir a incidência destas cepas devem ser bastante difundidas entre os profissionais da saúde. A pressão seletiva que seleciona mecanismos resistentes sempre irá ocorrer, porém o uso racional de antibióticos pode contribuir para a diminuição do surgimento de cepas resistentes. O contato de pets com tutores profissionais da saúde deve receber abordagem diferenciada, sendo necessário análise rigorosa das infecções nestes.

REFERÊNCIAS

AMBLER, Richard. The structure of beta-lactamases. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, v. 289, n. 1036, p. 321–331, 1980.

ANVISA. **NOTA TÉCNICA Nº 01/2013** MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS MULTIRESISTENTES. Brasília, 17 de abril de 2013.

BARD, Jennifer Dien; LEE, Francesca. Why Can't We Just Use PCR? The Role of Genotypic versus Phenotypic Testing for Antimicrobial Resistance Testing. **Clinical Microbiology Newsletter**, v. 40, n. 11, p. 87–95, 2018.

BLAIR, Jessica M. A.; WEBBER, Mark A.; BAYLAY, Alison J.; *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42–51, 2015.

BRASIL, ANVISA. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 20: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2018. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, nov. 2019.

BRASIL, ANVISA. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**.– Brasília: Anvisa, 2020. 160p.: il.10 volumes ISBN: 978-65-89701-01-9

CARNEIRO, António Henriques; PÓVOA, Pedro; GOMES, José Andrade. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you*. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 29, p. 4–8, 2017.

EVANS, Laura; et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. **Intensive Care Medicine**, v. 47, n. 11, p. 1181–1247, 1 nov. 2021.

GÓMEZ-BELTRÁN, David A.; VILLAR, David; LÓPEZ-OSORIO, Sara; *et al.* Prevalence of Antimicrobial Resistance in Bacterial Isolates from Dogs and Cats in a Veterinary Diagnostic Laboratory in Colombia from 2016–2019. **Veterinary Sciences**, v. 7, n. 4, p. 173, 2020.

JONES, Kate; et al. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 990–993, fev. 2008.

KALANTARI, Mohsen; SHARIFIYAZDI, Hassan; ASASI, Keramat; *et al.* High incidence of multidrug resistance and class 1 and 2 integrons in *Escherichia coli* isolated from broiler chickens in South of Iran. **Veterinary Research Forum**, v. 12, n. 1, p. 101–107, 2021.

MADDISON, Jill; PAGE, Stephen; CHURCH, David. **Farmacologia clínica de pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

MALTEZOU, Helena; THEODORIDOU, Maria; DAIKOS, George. Antimicrobial resistance and the current refugee crisis. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 10, p. 75–79, set. 2017.

MARTINS, Teresinha; et al. Comparison of the effects of tramadol, codein, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 9, p. 1019–1026, sep. 2010

SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Martha.

Farmacologia aplicada à medicina veterinária. , 2011.

SULTAN, Insha. et al. Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 2066, 21 set. 2018.

TAUFFER, Josni. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em um hospital de ensino. **Revista de epidemiologia e controle de infecção** p. 6, 2019.

TRABULSI, Luiz; ALTERTHUM, Flávio. **Microbiologia**, 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

WHO. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 10, n. 4, p. 284–293, out. 2001.

WOLFENBERGER, Aline; KUSTER, Stefan P.; MARCHESI, Martina; *et al.* The effect of varying multidrug-resistance (MDR) definitions on rates of MDR gram-negative rods. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 8, n. 1, p. NA-NA, 2019.