

# Tratamento com daptomicina em infecção da corrente sanguínea por *Enterococcus* resistente a vancomicina em paciente com câncer de cólon: desfecho óbito

## ***Treatment with daptomycin for bloodstream infection with vancomycin-resistant *Enterococcus* in a patient with colon cancer: death outcome***

Cynthia Regina Pedrosa Soares<sup>1</sup>, Vera Magalhães<sup>2</sup>, Paulo Sérgio Ramos de Araújo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco, Especialista de Microbiologia, Mestre e Doutora em Ciências pela Pós-graduação em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

<sup>2</sup> Possui Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco, Residência em Clínica Médica, Mestrado em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco e Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo.

<sup>3</sup> Possui Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco, Mestrado e Doutorado em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco e MBA em Gestão em Controle de Infecção Hospitalar.

### RESUMO

**Introdução:** Infecção da corrente sanguínea (BSI) por *Enterococcus* Resistente à Vancomicina (VRE) é uma complicação grave associada à colangite bacterêmica em pacientes com tumor sólido. **Objetivo:** Descrever o aspecto clínico e molecular do isolado *Enterococcus* Resistente à Vancomicina em paciente com tumor de cólon. **Métodos:** O isolado de VRE foi identificado e analisado quanto ao perfil antimicrobiano a partir de hemocultura processada por método automatizado Vitek, posteriormente foi submetida à detecção do gene de Resistência à Vancomicina, *vanA*. **Resultado:** O isolado *Enterococcus faecium* apresentou resistência à amicacina, eritromicina e vancomicina. O gene *VanA* foi identificado e iniciado o tratamento com teicoplanina seguida de daptomicina sem sucesso a paciente evoluiu a óbito.

**Palavras-chave:** *Enterococcus faecium*; Resistência a Vancomicina; Daptomicina; Bacteriemia; Neoplasias do Colo.

### ABSTRACT

Bloodstream infection (BSI) with vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) is a serious complication associated with bacteremic cholangitis in patients with solid tumor. **Objective:** To describe the clinical and molecular aspect of the vancomycin-resistant *Enterococcus* isolate in a patient with a colon tumor. **Methods:** The VRE isolate was identified and analyzed for antimicrobial profile from blood culture processed by the automated vitek method, which was subsequently subjected to the detection of the vancomycin resistance gene, *vanA*. **Result:** The isolate *Enterococcus faecium* showed resistance to amikacin, erythromycin and vancomycin. The *VanA* gene was identified and treatment with teicoplanin followed by daptomycin was unsuccessful and the patient died.

**Keywords:** *Enterococcus faecium*; Vancomycin Resistance; Daptomicina; Bacteriemia; Colorectal Neoplasms.

Data de submissão: 06/02/2023.

Data de aprovação: 31/05/2023.

## INTRODUÇÃO

*Enterococcus faecium* tem sido classificado como o segundo mais importante patógeno nosocomial em todo o mundo <sup>(1)</sup>. Infecção da corrente sanguínea (BSI) por *Enterococcus* Resistente à Vancomicina (VRE) é uma complicação grave em populações imunocomprometidas <sup>(2)</sup>. VRE tem sido uma das principais causas de infecção na corrente sanguínea após transplante de células-tronco hematopoiéticas <sup>(3)</sup>. Além disso, *Enterococcus faecium* Resistente à Vancomicina tem sido comum em pacientes com malignidades hematológicas <sup>(4)</sup> e tumor sólido <sup>(5)</sup>. *E. faecium* tem sido associado a colangite bacterêmica em pacientes com tumor sólido <sup>(6)</sup>.

A incidência de *E. faecium* portadores do *gene* *vanA* varia de 25%<sup>(7)</sup> a 72,7%<sup>(8)</sup>.

Estudos demonstraram que o uso de dispositivos de acesso venoso central, neutropenia, transplante hematopoiético alogênico, cateterismo urinário e duração da terapia com metronidazol foram fatores de risco<sup>(9,10)</sup>.

Aqui demonstramos uma infecção na corrente sanguínea por *Enterococcus faecium* Resistente à Vancomicina abrigando o *gene* *VanA*, a caracterização do perfil de resistência do isolado, o tratamento e no desfecho clínico em infecção na corrente sanguínea de paciente com tumor sólido.

## RELATO DE CASO

Uma mulher de 77 anos, nascida em Pernambuco, Brasil, foi admitida dia 13 de janeiro de 2020, relatando alguns sintomas, tais como, perda de peso, tosse seca, anemia, cólica, disfagia, dor no estômago e azia. Diagnosticada com câncer de cólon ascendente, paciente foi submetida a uma biópsia da lesão ulcerada em cólon ascendente, evidenciando um carcinoma mal diferenciado com ampla infiltração de mucos, com ulceração e com permeação para vaso linfático. Paciente realizou uma ressecção alargada do tumor de intestino (colectomia) e uma laparotomia explorada nos dias 16 e 24 de janeiro respectivamente. Durante a sua internação a paciente foi encaminhada para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) fez ventilação mecânica, traqueostomia, fez uso de droga sedativa (midazolam e fentanil) e droga vasoativa (noradrenalina). A paciente fazia uso dos dispositivos, cateter venoso central e periférico, sonda vesical de demora (SVD) e dispositivo tubo orotraqueal (TOT). A cultura de líquido ascítico evidenciou *Candida* spp coletada dia 25/01, swab retal foi negativo. Paciente foi tratada com anidulafungina 100 mg + 100 ml SF EV 24/24h em 1H DO por 15 dias. A paciente desenvolveu um quadro de bacteremia no dia sete de fevereiro por *Enterococcus*

spp Resistente à Vancomicina. O teste de suscetibilidade mostrou resistência também à ampicilina e eritromicina (Tabela 1). Foram realizados outros testes para a confirmação, tais como teste de identificação e antibiograma por testes bioquímicos automatizados e cartões Vitek GPI e teste molecular para a detecção do *gene* *VanA*. A paciente teve um episódio de febre, apresentando neutropenia, com neutrófilos 89,2/mm<sup>3</sup>, contagem de leucócitos de 17570/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 9,5 g/dL e plaquetas 83.000/mm<sup>3</sup>, no qual realizou transfusão de hemocomponentes. Iniciou terapia com teicoplanina (400 mg + 100 ml EV 24/24 h em 1H DO) por 15 dias. A daptomicina (500 mg + 100 ml SF 0,9% 24/24h) foi administrada no dia 13/02 por um período de 10 dias. Os testes automatizado e molecular revelaram *E. faecium* Resistente à Vancomicina codificando o *gene* *VanA*. A paciente não obteve melhora clínica, desenvolvendo choque séptico, evoluindo para óbito no dia 22/02/20 com 39 dias de internamento.

## Pesquisa do Gene de Resistência à Vancomicina

O DNA genômico foi isolado usando o *kit* Relia Prep mini *kit* (Promega) de acordo com as instruções do fabricante. O *gene* de resistência *VanA* foi obtido através da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) utilizando os primers *VanA-F* (5'- CATGACGTAATCGGTAAATC-3') e *VanA-R* (5'- ACCGGGCAGRGTATTGAC-3') com tamanho de fragmento de 732 pb. O protocolo de PCR usado na reação foi o *kit* de reagente PCR Master Mix TopTaq (Qiagen). A reação volume total, 25 µl) consiste de: Master Mix (10x PCR buffer, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 200µM de cada dNTP e 1,25 U TopTaq DNA polimerase) 10 µM de cada primer. A PCR foi realizada usando o instrumento B-raid (USA). As condições de reação foram: pré-desnaturação a 94°C por três min, seguida de 35 ciclos de amplificações de 94°C por 30s, 60°C por 30s, 72°C por um min, com uma extensão final de 72°C por 10 min (Figura 1).

## DISCUSSÃO

Este estudo descreve as características microbiológicas, epidemiológicas e molecular de um isolado clínico de VRE obtido de infecção na corrente sanguínea de paciente com câncer em um hospital de referência no Estado de Pernambuco, Brasil. Durante a internação para tratar o tumor de cólon, a paciente adquiriu infecção fungica por *Candida* spp do fluido peritoneal, tratada com sucesso com anidulafungina. Em seguida a paciente desenvolveu infecção na corrente sanguínea por *Enterococcus faecium* resistente à ampicilina, eritromicina e vancomicina. Apesar de fazer parte da microbiota intestinal, *Enterococcus* resistentes à vancomicina podem expandir-se rapidamente para regiões mais densas no

**Tabela 1.** Perfil antimicrobiano de *E. faecium* isolado de bacteremia de paciente com câncer

Antimicrobiano	Resultado	MIC (µg/ml)
Clindamicina	S	0,50
Ampicilina	R	>32,00
Tigeciclina	S	<=0,12
Daptomicina	S	<=0,12
Eritromicina	R	>=8,00
Gentamicina	S	<=0,50
Tetraciclina	S	<=0,12
Trimetoprima/Sulfametoxazol	S	<=10,00
Vancomicina	R	>=32,00
Teicoplanina	S	1,00
Linezolida	S	2,00

(S) sensível, dosagem padrão, (R) resistente. Os valores numéricos expressam a concentração inibitória mínima (CIM).

trato gastrointestinal, persistindo por dias após a interrupção da administração de antibióticos<sup>(11)</sup>, a translocação bacteriana é favorecida pelo aumento na permeabilidade da mucosa do cólon lesado e atua como fator de risco para bacteremia<sup>(12)</sup>, isso justifica a cultura de swab retal ter sido negativa, apesar do resultado positivo da hemocultura.

A resistência à vancomicina pela cepa *Enterococcus* foi confirmada pelo genótipo que abrigava a variante VanA, classificada como a variante mais frequentemente encontrada em *E. faecium*<sup>(13,14)</sup>.

Daptomicina foi administrado para o tratamento de bacteremia sem êxito. Pacientes que receberam daptomicina como tratamento de infecção contra VRE tiveram uma taxa de letalidade de 33%<sup>(15)</sup>. Tratamento infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* com daptomicina em infecções de pele e tecidos moles tem sido amplamente utilizado. No entanto, a eficácia da daptomicina no tratamento da ICS em *Enterococcus* resistente à vancomicina ainda não está bem estabelecida<sup>(15)</sup>. Embora o tratamento mais indicado para VRE seja linezolida, teicoplanina ou daptomicina<sup>(16,17)</sup>. Linezolida tem sido associada a um risco significativamente maior de falha do tratamento e letalidade em comparação com a daptomicina<sup>(18)</sup>. Em contrapartida, pacientes tratados com daptomicina têm sido associados a maior mortalidade em 14 e 28 dias e menores taxas de erradicação microbiana do que os pacientes tratados com linezolida<sup>(19)</sup>. Estudos apontam que a daptomicina mostram resultados comparáveis com linezolida, no entanto, altas doses devem ser consideradas para pacientes com bacteremia VRE<sup>(20)</sup>.

Diante disso, estudos mostram que além de antibióticos, comensais produtores de lantibióticos do trato gastrointestinal podem reduzir a colonização por VRE ou a utilização de cepas *Blautia producta* e *Clostridium bolteae* para restaura a resistência de colonização contra VRE<sup>(21,22)</sup>. O uso de bactérias probióticas comensais no transplante fecal tem sido utilizado como estratégias contra VRE.

Maior gravidade da doença e tratamento inadequado têm sido associados com aumento da mortalidade<sup>(19)</sup>. Tem sido documentado uma tendência de aumento da mortalidade para aqueles tratados com daptomicina<sup>(17,18,19)</sup>.

*Enterococcus* resistentes à vancomicina representam uma séria ameaça ao público em geral, especialmente aos pacientes hospitalizados com câncer, elevando a taxa de mortalidade. O tumor de cólon ascendente pode ter sido um predisponente para a infecção e o agravo do desfecho. A vigilância de microrganismos e resistência aos antimicrobianos é crucial para reduzir a mortalidade.

### Autores e Colaboradores

CS: Responsável pela conceitualização e curadoria de dados abrangentes de pesquisa, VM: Administração do projeto, responsável pelo gerenciamento e coordenação da atividade de pesquisa. PSA: Supervisão, responsabilidade de supervisão e liderança pelo planejamento e execução da atividade de pesquisa, incluindo orientação externa à equipe principal.

## Aprovação Ética

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP) em que o trabalho foi realizado (CAEE: 16285219.5.0000.5205).

## REFERÊNCIAS

- Kolonen A, Sinisalo M, Huttunen R, Syrjänen J, Aittoniemi J, Huhtala H, et al. Bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients treated according to the Finnish Leukemia Group AML-2003 protocol - a prospective nationwide study. *Infect Dis (Lond)*. 2017; 49(11-12):799-808. doi: 10.1080/23744235.2017.1347814.
- Xie O, Slavin MA, Teh BW, Bajel A, Douglas AP, Worth LJ. Epidemiology, treatment and outcomes of bloodstream infection due to vancomycin-resistant enterococci in cancer patients in a vanB endemic setting. *BMC Infect Dis*. 2020; 18:20(1):228. doi: 10.1186/s12879-020-04952-5.
- Kamboj M, Cohen N, Huang YT et al. Impact of Empiric Treatment for Vancomycin-Resistant Enterococcus in Colonized Patients Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(3):594-598. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.11.008.
- Alatorre-Fernández P, Mayoral-Terán C, Velázquez-Acosta C, Franco-Rodríguez C, Flores-Moreno K, Cevallos MÁ, et al. A polyclonal outbreak of bloodstream infections by *Enterococcus faecium* in patients with hematologic malignancies. *Am J Infect Control*. 2017; 1:45(3):260-266. doi: 10.1016/j.ajic.2016.10.002.
- Teng JC, Lingaratnam SM, Trubiano JA, Thursky KA, Slavin MA, Worth LJ. Oral pristinamycin for the treatment of resistant Gram-positive infections in patients with cancer: Evaluation of clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 47(5):391-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.017.
- Royo-Cebrecos C, Gudiol C, García J, Tubau F, Laporte J, Ardanuy C, et al. Characteristics, aetiology, antimicrobial resistance and outcomes of bacteraemic cholangitis in patients with solid tumours: A prospective cohort study. *J Infect*. 2017; 74(2):172-178. doi: 10.1016/j.jinf.2016.10.008.
- Krull M, Klare I, Ross B, Trenchel R, Beelen DW, Todt D, et al. Emergence of linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a department for hematologic stem cell transplantation. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016; 22:5-31. doi: 10.1186/s13756-016-0131-6.
- Papadimitriou-Olivgeris M, Kolonitsiou F, Karamouzou V. Molecular characteristics and predictors of mortality among Gram-positive bacteria isolated from bloodstream infections in critically ill patients during a 5-year period (2012-2016). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 2. doi: 10.1007/s10096-019-03803-9.
- Cheah AL, Peel T, Howden BP, Spelman D, Grayson ML, Nation RL, et al. Estudo caso-caso-controle sobre fatores associados à bacteremia enterocócica resistente à vancomicina e suscetível à vancomicina. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:353.
- Peel T, Cheng AC, Spelman T, Huysmans M, Spelman D. Diferentes fatores de risco para bacteremia enterocócica resistente à vancomicina e sensível à vancomicina. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(4):388-94.
- Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Dominação intestinal e risco de bacteremia em pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. *Clinical Clin Infect Dis* 2012; 55:905-914. doi: 10.1093/cid/cis580.
- Amarnani R, Rapose A. Colon cancer and enterococcus bacteremia co-affectation: A dangerous alliance. *J Infect Public Health*. 2017; 10(5):681-684. doi: 10.1016/j.jiph.2016.09.009.
- Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resist Updat*. 2018; 40:25-39. doi: 10.1016/j.drug.2018.10.002.
- Lochan H, Moodley C, Rip D, Bamford C, Hendricks M, Davidson A, Eley B. Emergence of vancomycin-resistant *Enterococcus* at a tertiary paediatric hospital in South Africa. *S Afr Med J*. 2016; 9:106(6):39-43. doi: 10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10858.
- Poutsiaika DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snyderman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. *J Infect*. 2007; 54(6):567-71. doi: 10.1016/j.jinf.2006.11.007.
- Büyükcem A, Karadağ Öncel E, Özsürekeçi Y, Cengiz AB, Kuşkonmaz B, Sancak B. Vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia in a child with acute myeloid leukemia: successful treatment with daptomycin. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 1;114(6):e432-e435. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.eng.e432.
- Narayanan N, Rai R, Vaidya P, Desai A, Bhowmick T, Weinstein MP. Comparison of linezolid and daptomycin for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Ther Adv Infect Dis*. 2019; 13:6:2049936119828964. doi: 10.1177/2049936119828964.
- Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis*. 2015; 15:61(6):871-8. doi: 10.1093/cid/civ444. Epub 2015 Jun 10.
- Ye JJ, Shie SS, Cheng CW, Yang JH, Huang PY, Wu TS, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018; 51(6):705-716. doi: 10.1016/j.jmii.2017.08.025.

- 
20. Shi C, Jin W, Xie Y, Zhou D, Xu S, Li Q, Lin N. Efficacy and safety of daptomycin versus linezolid treatment in patients with vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: An updated systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 21:235-245. doi: 10.1016/j.jgar.2019.10.008.
21. Kim SG, Becattini S, Moody TU, Shliaha PV, Littmann ER, Seok R, et al. Microbiota-derived lantibiotic restores resistance against vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Nature*. 2019; 572(7771):665-669. doi: 10.1038/s41586-019-1501-z.
22. Caballero S, Kim S, Carter RA, Leiner IM, Susac B, Miller L, et al. Cooperating Commensals Restore Colonization Resistance to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Cell Host Microbe*. 2017; 10;21(5):592-602.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.002.