

Infecção nosocomial por *Cupriavidus metallidurans*

Nosocomial infection by *Cupriavidus metallidurans*



Fernando José Chapermann^{1,2}

Ricardo Sartorato^{3,4*}

¹ Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro
- Hospital Municipal Miguel Couto, Clínica Médica - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

² Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Clínica Médica - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

³ Programa de Engenharia Biomédica/ COPPE-UFRJ, Processamento de Sinais Biológicos - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

⁴ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Medicina - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.



Submetido: 14 agosto 2024

Aceito: 8 setembro 2024

Publicado: 1 novembro 2024

*Autor para correspondência:

Ricardo Sartorato

E-mail: rsartorato@gmail.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20240945

RESUMO

Um paciente masculino de 68 anos permaneceu internado por 75 dias em uma Unidade de Terapia Intensiva após cirurgia para drenagem de hemorragia craniana intraparenquimatosa e colocação de derivação ventricular externa. Durante esta internação prolongada, sua evolução foi complexa, com várias intercorrências e quadros infecciosos de focos variáveis. Nesse contexto, houve crescimento de *Cupriavidus metallidurans* (identificada pela técnica de MALDI-TOF MS) em duas amostras de hemocultura de sangue periférico, em um intervalo de 26 dias entre as coletas. Além das particularidades desta bactéria raramente isolada no ambiente hospitalar, a revisão deste caso nos incitou a considerar este agente como capaz de provocar infecção ativa, podendo esta ter sido uma possível causa do óbito do paciente.

Descritores: Ralstonia; Cupriavidus; Espectrometria de Massa por Dessorção-Ionização de Laser em Matriz; Infecções Nosocomiais; Relato de Caso.

ABSTRACT

A 68-year-old male patient remained in the intensive care unit for 75 days after surgery for drainage of intraparenchymal cranial hemorrhage and placement of an external ventricular drain. During his prolonged hospitalization, his prognosis was complex, with several complications and infectious episodes from various sources. During this period, *Cupriavidus metallidurans* (identified via the MALDI-TOF MS technique) was detected in two peripheral blood culture samples collected 26 days apart. In addition to the particularities of this bacterium, which is rarely isolated in the hospital environment, the review of this case led us to consider this agent as capable of causing active infection, which could have been a possible cause of the patient's death.

Headings: Ralstonia; Cupriavidus; Mass Spectrometry, Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization; Health Care Associated Infection; Case Report.

INTRODUÇÃO

Descoberta em 1976, *Cupriavidus metallidurans* (CM) era antes denominada *Ralstonia metallidurans*. É uma bactéria gram-negativa flagelada do gênero *Wautersia*, de metabolismo aeróbio ou facultativo anaeróbio, notadamente reconhecida pela sua capacidade de sobreviver em ambientes com altas concentrações de metais pesados tóxicos¹⁻³. De difícil identificação laboratorial, CM não usa açúcares como fonte de carbono, preferindo recorrer ao álcool, dióxido de carbono e gás nitrogênio para produzir energia³. Devido a estas características é considerada extremófila e geralmente é encontrada em locais como minas, metalúrgicas e

indústrias químicas – seu nome, aliás, deriva de sua resistência ao metal cobre^{4,5}, fato que lhe confere o termo “metalófila” segundo alguns autores⁶. Já a alcunha de “moderna alquimista” deve-se à habilidade de precipitar em seu interior ínfimas partículas de ouro sólido de 24 quilates a partir de tetracloreto de ouro presente no ambiente³.

Existem algumas evidências de que infecções em seres humanos provocadas por *Cupriavidus* spp. vêm se tornando mais frequentes, especialmente em indivíduos imunocomprometidos e/ou com múltiplas comorbidades^{1,7-9}. A primeira descrição da CM como patógeno ocorreu apenas em 2011: o paciente era um homem de 74 anos, portador de diabetes tipo 2, doença cardíaca arteriosclerótica, dislipidemia e hipertensão arterial, tendo sido submetido à pancreatectomia subtotal associada à esplenectomia¹⁰. Depois de múltiplas infecções no pós-operatório, evoluiu com seps e houve crescimento de CM na hemocultura. A sequência de nucleotídeos daquela cepa de CM foi identificada e classificada como H1130 e encontra-se depositada no *GenBank* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) para futuras análises e comparações⁵.

A pesquisa do termo “*Cupriavidus*” no banco de dados SciELO (<https://www.scielo.br/>), sem limites de tempo ou de idioma, retornou 28 artigos em agosto de 2024; no entanto, nenhum deles descrevia infecção em seres humanos. De forma semelhante, a pesquisa *booleana* com os termos “*Cupriavidus AND infection*”, no banco de dados PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), retornou 110 publicações, das quais apenas quatro continham relatos de infecção por CM em humanos, nenhuma do Brasil.

Além de incluirmos uma breve revisão sobre as particularidades desta bactéria raramente isolada no ambiente hospitalar, a análise deste caso nos faz questionar seu papel como mero contaminante ou um agente capaz de efetivamente provocar infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS), podendo esta ter sido uma possível causa do óbito do paciente.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, caucasiano, 68 anos, levado ao serviço de emergência por traumatismo cranioencefálico após queda da própria altura sobre a quina de um móvel. Na admissão, apresentou agitação e rebaixamento do nível de consciência, sendo necessária imediata entubação orotraqueal. A tomografia computadorizada evidenciou hemorragia cerebral intraparenquimatosa insular à esquerda, com

hemoventrículo. Em caráter de urgência, procedeu-se à cirurgia para drenagem e colocação de derivação ventricular externa no “dia zero” (D0) da internação hospitalar. Encaminhado no pós-operatório imediato à Unidade de Terapia Intensiva, recebeu suporte crítico através de sondas e catéteres para ventilação mecânica, acesso venoso profundo, monitorização da diurese e alimentação enteral. Evoluiu com febre, leucocitose e elevação da proteína C reativa (PCR), culminando na ampliação da antibioticoterapia para piperacilina com tazobactam no D6. No D12 foram coletados os primeiros pares de hemoculturas (de dois sítios, em frascos para aeróbios e anaeróbios), assim como amostras de urina e de secreção traqueal. Optou-se por suspender a piperacilina com tazobactam no D14 devido à melhora dos parâmetros infecciosos. No entanto, nova piora clínica implicou a introdução de polimixina B no D20, decisão embasada pelo crescimento de *Acinetobacter baumannii* na secreção traqueal – os resultados positivos e respectivos antibiogramas dos exames de cultura obtidos ao longo da internação encontram-se na Tabela 1.

O resultado com o crescimento de CM na primeira amostra periférica de hemocultura (identificada pelo método de espectometria de massa por ionização e dessorção a laser-MALDI-TOF MS) foi liberado apenas no D26, sendo considerado como “contaminação” pelo Serviço local de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH). No D28 foi realizado ecocardiograma que descartou vegetações valvares. O paciente foi submetido à traqueostomia no D30. No D31, o SCIH modificou o antibiótico para ampicilina com sulbactam associados à gentamicina, esquema mantido por apenas sete dias diante da rápida estabilização hemodinâmica e melhora expressiva dos exames. No D37 foi liberado o resultado de outra hemocultura de sangue periférico que havia sido coletada no D25, desta vez com crescimento de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente; como não havia mais sinais clínicos de infecção ativa, no entanto, manteve-se a prescrição sem novos antibióticos. No D38 foi identificada uma úlcera de pressão na região occipital esquerda que acabou progredindo para a formação de um abscesso na região parietal esquerda do crânio, junto à cicatriz incisional da operação realizada no D0. Este abscesso foi drenado cirurgicamente no D50, ocasião em que foram coletadas amostras profundas (incluindo fragmentos ósseos) para cultura, todas negativas. Neste mesmo D50 foi introduzido novo

Tabela 1. Resultados positivos de culturas ao longo da internação.

Tipo de amostra	Data da coleta	Data do resultado	Microorganismo	Antibiograma			Obs.
				Resistente	Intermediário	Sensível	
Secreção traqueal	D12	D19	<i>Acinetobacter baumannii</i>	RMD (incluindo meropenem e imipenem)	-	polimixina B CMI: 64 mcg/mL	Prescrita polimixina B
Hemocultura de sangue periférico	D12	D26	<i>Cupriavidis metallidurans</i> (duas amostras)	piperacilina com tazobactam CMI <8 mcg/mL	ceftazidima CMI: 16 mcg/mL ciprofloxacina CMI >1 mcg/mL gentamicina CMI > 4 mcg/mL	cefepime CMI: 2mcg/mL imipenem CMI <:1mcg/mL	Considerada contaminação
Hemocultura de sangue periférico	D25	D37	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	RMD	Trimetropim com sulfametoxazol CMI: 4/76 mcg/mL	-	Sem mudança de conduta
Hemocultura de sangue periférico	D38	D49	<i>Cupriavidis metallidurans</i> (uma amostra)	ceftazidima CMI>32 mcg/mL ciprofloxacina CMI > 1 mcg/mL gentamicina CMI > 4 mcg/mL	-	cefepime CMI < 1mcg/mL imipenem CMI < 1mcg/mL piperacilina / tazobactam CMI < 8mcg/mL	Prescritos cefepime e ertapenem
			<i>Enterococcus faecalis</i> (outra amostra)	levofloxacina, vancomicina e teicoplanina.	-	linezolida CMI = 2 mcg/mL ampicilina CMI = 4 mcg/mL	Sem mudança de conduta

Legendas: D12 a D49 = Dias de internação hospitalar; CMI = Concentração Inibitória Mínima; RMD = Resistência Múltipla a Drogas. Obs.: as hemoculturas foram realizadas por técnicas manuais e/ou espectrometria de massa e/ou *microscan*, considerando a amostra como negativa após cinco dias de incubação sem resultados. Os antibiogramas foram feitos por método automatizado ou por difusão em disco, utilizando os critérios de interpretação preconizados pelo BrCAST ou CLSI.

esquema antibiótico com ertapenem e cefepime, decisão norteada desta vez pelo antibiograma da CM novamente identificada em hemocultura de sangue periférico (coletada no D38, 26 dias depois daquela primeira amostra positiva).

Ressalta-se que não houve crescimento de CM em qualquer amostra dos demais 10 pacientes que estavam concomitantemente internados naquela unidade (ou em qualquer outro momento, em todo o hospital). O paciente foi submetido à gastrostomia no D56, na véspera de receber alta da UTI para a enfermaria. Depois de pouco mais que duas semanas, porém, novo choque séptico foi a causa do óbito no D75. A Figura 1 apresenta de forma esquemática e resumida os principais acontecimentos ocorridos durante toda a internação hospitalar, do D0 ao D75.

DISCUSSÃO

Cupriavidus spp. são encontradas em diversos ambientes como a água de piscinas, o solo, água mineral engarrafada por diferentes marcas e até mesmo nas soluções usadas para nebulização¹. Uma explicação plausível seria incriminar as torneiras como uma fonte potencial de contaminação por abrigarem biofilmes difíceis de serem removidos^{4,11}. Desta maneira, poderiam viabilizar a transmissão bacteriana sob o risco potencial de provocar infecções, sobretudo em hospedeiros com reduzida imunocompetência. No entanto, a identificação de CM no meio hospitalar não é comum - no presente relato, por exemplo, caso a fonte de infecção fosse trivial como as torneiras, seria de se esperar mais

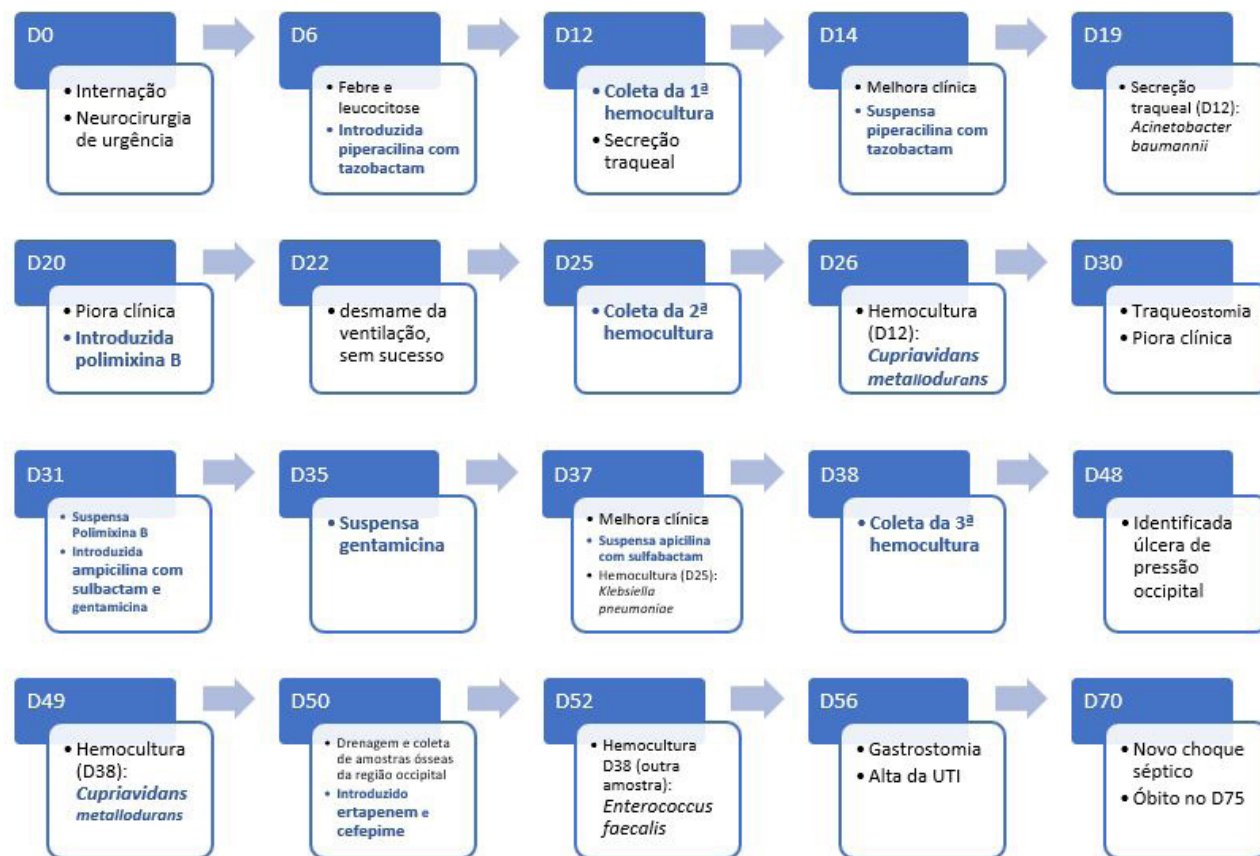


Figura 1. Principais acontecimentos relacionados à evolução clínica e infecciosa do paciente ao longo da internação (D₀ a D₇₅).

pacientes (todos atendidos no mesmo ambiente e pela mesma equipe) contaminados ou infectados pela CM, o que não aconteceu. Este é o primeiro argumento que nos permite presumir que a fonte de contaminação deve ter sido específica deste paciente e não de uma origem comum a todos os internados naquela unidade¹⁰.

Há relatos da identificação de CM em pacientes sem relação com a queixa clínica, por exemplo, no isolamento na urina de um octogenário previamente transplantado do rim com desconforto respiratório – caso compreensivelmente considerado como “contaminação”². Outra evidência a favor da “contaminação” por CM refere-se a uma lâmina de barbear utilizada para cortar um bloco de parafina com materiais biológicos: o resultado não esperado foi a identificação molecular de CM naqueles cortes histológicos¹². No entanto, foi possível constatar depois que as demais lâminas não usadas daquele mesmo lote (as que não entraram em contato com o material biológico pesquisado) também continham a presença de CM¹². Sabe-se que existe uma grande flexibilidade gênica entre estas bactérias, fato que

lhes permite o intercâmbio de plasmídeos e outros elementos. Estas trocas genéticas induzem altas taxas de mutações e alterações na estrutura do antígeno-O de sua membrana de lipopolissacarídeos, o que por sua vez as auxiliam na adaptação a novos ambientes e meios externos^{3,6}. Em outras palavras, objetos (sobretudo metálicos) podem servir de fômites para CM. Todavia, resta ainda a dúvida em relação ao papel destas bactérias como meras contaminantes ou agentes realmente capazes de provocar infecção ativa.

Uma série italiana de quatro pacientes considerados como “infectados” por CM (e não apenas “colonizados”) serve de contra-argumento ao relatar que a cura destes doentes só foi possível após a remoção dos respectivos catéteres venosos e a adequada antibioticoterapia¹. A presença de *Cupriavidus* spp. foi citada ainda como um agente infeccioso oportunista na secreção brônquica de pacientes com fibrose cística^{13,14}. No presente relato, o isolamento de CM como uma “simples contaminação” passou a ser questionado quando se mostrou recorrente (ainda mais em um único doente daquela UTI e em duas amostras de sangue periférico

coletadas em momentos distintos, separados por um intervalo de 26 dias): a hipótese de insumos e materiais hospitalares estarem contaminados ficou sendo muito improvável. As evidências progressivamente reforçavam, assim, a possibilidade da CM realmente ter sido um dos agentes de IRAS a partir de algum foco mantenedor desconhecido, facilitado pela presença de sondas e catéteres invasivos durante longos períodos.

Em relação à resistência bacteriana da CM, os perfis de sensibilidade encontrados em outros três estudos^{1,2,10} revelaram resistência à gentamicina nos três e à ceftazidima em dois. Já a piperacilina com tazobactam mostrou-se sensível nas três publicações, enquanto o imipenem só em duas. Os dados apresentados na Tabela 1 corroboram parcialmente estas informações, contudo sem nos impedir de recomendar que se evite o uso de gentamicina e/ou ceftazidima para o tratamento de CM, priorizando a piperacilina com tazobactam ou o imipenem (que, assim como o ertapenem, é da classe dos carbapenêmicos). Também é importante perceber que, com exceção do último esquema (introduzido no D50), a escolha da antibioticoterapia nos diversos momentos ao longo da internação prolongada do nosso paciente não se baseou nas culturas em que cresceu CM, mas sim nas manifestações clínicas e laboratoriais relacionadas a outros focos e antibiogramas disponíveis. Mesmo assim, é interessante observar que, apesar do amplo espectro da piperacilina com tazobactam no combate às bactérias gram-negativas, estes antibióticos não foram capazes de impedir a reinfecção (ou recontaminação) por CM, pois apesar do antibiograma da primeira hemocultura ter acusado resistência, paradoxalmente na terceira (coletada no D38) se demonstrou ser sensível. Também merecem destaque o ertapenem e o cefepime (igualmente sensíveis na terceira amostra) iniciados no D50, os quais permitiram uma melhora clínica mais duradoura, porém não definitiva.

Por fim, quando são usados métodos tradicionais de hemocultura baseados apenas na caracterização fenotípica da bactéria, são esperados mais erros na identificação laboratorial da CM, ainda mais por ela ser rara¹⁰. O seu crescimento em meio de cultura tradicional é relativamente lento, podendo demorar até mais do que duas semanas, sem incluir o tempo dispensado para a análise fenotípica¹⁵. A técnica de MALDI-TOF MS, por outro lado, pode viabilizar a identificação deste microrganismo ainda no frasco de hemocultura, numa velocidade tão rápida quanto 15 minutos após o enriquecimento do material. Portanto, o uso da espectrometria de massa permite que o tratamento seja

preciso e realizado mais precocemente, não apenas reduzindo o tempo, mas também o custo da internação hospitalar graças a desfechos mais favoráveis. No presente caso, a utilização do MALDI-TOF MS contribuiu ainda para conferir maior credibilidade à identificação da CM, ainda mais se considerarmos que ambas as amostras foram coletadas em momentos de relativa melhora clínica.

CONCLUSÃO

A identificação de CM no sangue de um paciente crítico com vários focos infecciosos, sondas e catéteres invasivos foi inicialmente considerada como “contaminação”, sendo esta uma bactéria raramente encontrada em ambientes hospitalares. Todavia, o crescimento de outra cepa desta mesma bactéria em uma outra hemocultura (coletada de sangue periférico depois de 26 dias) fez a equipe do SCIH rever sua interpretação clínica. Apesar da origem do contágio não ter sido elucidada, considerou-se a CM como um agente efetivamente causador da IRAS, além de provavelmente ter contribuído diretamente para o desfecho desfavorável.

Este caso ocorreu como episódio isolado de um único serviço, não havendo outros relatos semelhantes na literatura científica brasileira. A identificação do microrganismo pela técnica de MALDI-TOF MS permitiu certo ganho de tempo e trouxe credibilidade ao diagnóstico. Quanto ao tratamento, os antibiogramas das duas amostras demonstraram sensibilidade a cefepime e imipenem. A associação de piperacilina com tazobactam é outra opção recomendada a partir de alguns relatos internacionais, porém não se mostrou eficaz no nosso caso.

Os autores agradecem gentilmente os que estiveram envolvidos direta ou indiretamente na realização deste trabalho, em especial os profissionais do Hospital Municipal Miguel Couto e do Centro de Microbiologia do laboratório DASA.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. D'Inzeo T, Santangelo R, Fiori B, De Angelis G, Conte V, Giaquinto A, et al. Catheter-related bacteremia by *Cupriavidus metallidurans*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015 Jan;81(1):9-12. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.09.015
2. Procop G, Church D, Hall G, Janda W, Koneman E, Schreckenberger P. The Nonfermentative Gram-negative Bacilli. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2017. p. 797-1059.
3. Notaro A, Vanacore A, Molinaro A, Speciale I. Structure and Conformation Study of the O-Antigen from the Lipopolysaccharide of *Cupriavidus metallidurans* CH34. *Polysaccharides*. 2022; 3(1):188-99. DOI: 10.3390/polysaccharides3010009
4. Falkinham III JO. Introduction to Emerging Opportunistic Premise Plumbing Pathogens. In: *Opportunistic Premise Plumbing Pathogens*. Singapura: Jenny Stanford Publishing Pte Ltd; 2023. DOI: 10.1201/9781003321002
5. Monsieurs P, Provoost A, Mijndendonckx K, Leys N, Gaudreau C, Van Houdt R. Genome Sequence of *Cupriavidus metallidurans* Strain H1130, Isolated from an Invasive Human Infection. *Genome Announc*. 2013;1(6):e01051-13. DOI: 10.1128/genomeA.01051-13
6. Diels L, Van Roy S, Taghavi S, Van Houdt R. From industrial sites to environmental applications with *Cupriavidus metallidurans*. 2009;96(2):247-58. DOI: 10.1007/s10482-009-9361-4
7. Wauters G, Claeys G, Verschraegen G, De Baere T, Vandecruys E, Van Simaey L, et al. Case of catheter sepsis with *Ralstonia gilardii* in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Microbiol*. 2001;39(12):4583-4. DOI: 10.1128/JCM.39.12.4583-4584.2001
8. Karafin M, Romagnoli M, Fink DL, Howard T, Rau R, Milstone AM, et al. Fatal infection caused by *Cupriavidus gilardii* in a child with aplastic anemia. *J Clin Microbiol*. 2010;48(3):1005-7. DOI: 10.1128/JCM.01482-09
9. Stovall SH, Wisdom C, McKamie W, Ware W, Dedman H, Fiser RT. Nosocomial transmission of *Cupriavidus pauculus* during extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2010;56(5):486-7. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181f0c80d
10. Langevin S, Vincelette J, Bekal S, Gaudreau C. First case of invasive human infection caused by *Cupriavidus metallidurans*. *J Clin Microbiol*. 2011;49(2):744-5. DOI: 10.1128/JCM.01947-10
11. Santiago AJ, Burgos-Garay ML, Kartforosh L, Mazher M, Donlan RM. Bacteriophage treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a multispecies biofilm: a potential biocontrol strategy for healthcare facilities. *AIMS Microbiol*. 2020;6(1):43-63. DOI: 10.3934/microbiol.2020003
12. Sohrabi A, Norouzfard ZS, Eslamifar A, Arashkia A, Azadmanesh K. Isolation of *Cupriavidus metallidurans* from razor blade during paraffin embedded tissue sectioning. *Clin Lab*. 2011;57(7-8):641
13. Coenye T, Spilker T, Reik R, Vandamme P, Lipuma JJ. Use of PCR analyses to define the distribution of *Ralstonia* species recovered from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(7):3463-6. DOI: 10.1128/JCM.43.7.3463-3466.2005
14. Spilker T, Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. PCR-based assay for differentiation of *Pseudomonas aeruginosa* from other *Pseudomonas* species recovered from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):2074-9. DOI: 10.1128/JCM.42.5.2074-2079.2004
15. Pasternak J. New methods of microbiological identification using MALDI-TOF. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(1):118-9. DOI: 10.1590/s1679-45082012000100026