

Artigo Original

Open Access

Perfil microbiológico de espécimes isolados em pacientes internados em um hospital universitário de Fortaleza, Brasil

Thalita Melo FREIRE¹ , Elana Figueiredo CHAVES¹ , José Martins ALCÂNTARA-NETO¹ , Paulo Pereira SOUSA¹ ,
Jorge Nobre RODRIGUES¹, Henry Campos REIS¹ 

¹Hospital Universitário Walter Cantídio

Autor correspondente: Freire TM, thalitamelof@gmail.com

Submetido em: 08-09-2019 Reapresentado em: 11-04-2020 Aceito em: 20-04-2020

Revisão por pares: revisores cegos

Resumo

Objetivo: Avaliar o perfil microbiológico de resultados de cultura de pacientes internados em um hospital universitário de Fortaleza, Brasil. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo e prospectivo realizado com pacientes acompanhados em um Programa *Stewardship Antimicrobial*, em uso de antimicrobianos de reserva ou estratégicos e que tiveram culturas solicitadas entre maio e novembro de 2017. Os dados foram coletados em formulário próprio a partir dos prontuários dos pacientes e, em seguida, compilados em planilhas de Excel e analisados em programa estatístico Graph Pad Prism. **Resultados:** Prevaleram pacientes do sexo masculino (60,2%), não idosos (63,6%), com desfecho clínico alta (84,7%) e da especialidade transplante renal (35,6%). Foram analisados resultados de 490 culturas, com maior frequência de uroculturas (35,3%) e hemoculturas (34,7%). A especialidade transplante foi a que apresentou maior número de resultados de culturas. Foram positivas 19,8% das culturas, com predomínio de bacilos Gram negativos (72,2%), especialmente entre uroculturas de pacientes transplantados. A análise microbiológica mostrou que *Klebsiella pneumoniae* (49,1%) e *Escherichia coli* (39,6%) foram as bactérias mais frequentemente isoladas. Quanto ao perfil de resistência microbiana, identificou-se a presença de bactérias produtoras de carbapenemase (16,7%), *Extended spectrum beta-lactamases* (ESBL; 33,3%), além de *V Enterococcus* Resistentes à Vancomicina (VRE; 13,5%). **Conclusões:** O estudo possibilitou o conhecimento do perfil de microrganismos isolados nas enfermarias em estudo o que é de fundamental importância para estudos epidemiológicos locais e para o controle da resistência microbiana.

Palavras-chave: gestão de antimicrobianos, microbiologia, resistência microbiana a medicamento, infecção hospitalar.

Microbiological profile of isolated specimens in patients admitted to a university hospital from Fortaleza, Brazil

Abstract

Objective: To assess the microbiological profile of culture results of patients admitted in a public university hospital from Fortaleza, Brazil. **Methods:** This is a descriptive and prospective study with patients being followed up in an antimicrobial stewardship program and in use of reserve or strategic antimicrobial agents, which had cultures requested between May and November 2017. Data was obtained from the patient's records, registered and analyzed using Excel spreadsheets and Graph Pad Prism statistical software. **Results:** Male patients (60.2%), non-elderly (63.6%), hospital discharge clinical outcome (84.7%) and kidney transplant specialty (35.6%) prevailed. We analyzed the result of 490 cultures, with a higher frequency of urine cultures (35.3%) and blood cultures (34.7%) than others cultures. The specialty with most requests was kidney and liver transplant. 19.8% of the cultures were positive, predominantly gram-negative bacilli (72.2%), especially in the urine cultures of transplant patients. Microbiological analysis showed that *Klebsiella pneumoniae* (49.1%) and *Escherichia coli* (39.6%) were the bacteria most frequently found. Regarding the microbial resistance profile, we identified carbapenemase producing bacteria (16.7%), Extended spectrum beta-lactamases (ESBL; 33.3%) within the group of gram-negative bacilli and *Vancomycin-resistant enterococcus* (VRE; 13.5%) within the group of gram-positive cocci. **Conclusions:** The study enabled the knowledge of the profile of microorganisms isolated in the wards under study, which is of fundamental importance for local epidemiological studies and for the control of microbial resistance.

Key words: antimicrobial stewardship, microbiology, microbial drug resistance, cross infection.



Introdução

Em termos de saúde pública, uma das maiores preocupações mundiais é a crescente resistência aos antimicrobianos.¹ A emergência de microrganismos resistentes a diversas classes de antimicrobianos representa um dos grandes desafios dos hospitais brasileiros e possui um grande impacto econômico e clínico.² O aumento da resistência bacteriana é multifatorial, deve-se principalmente ao uso irracional de antimicrobianos e pode estar associado tanto a quadros de colonização quanto de infecção propriamente dita.³

Estima-se uma média de 50.000 óbitos por ano causados por microrganismos resistentes nos Estados Unidos e na Europa. As projeções do impacto mundial mostram que, em 2050, esta será a principal causa de morte.² O Brasil e a América Latina têm mostrado níveis mais altos de resistência bacteriana em comparação com os Estados Unidos e países da Europa, destacando-se as bactérias produtoras de Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL) e carbapenemases.⁴ Dessa forma, a Organização Mundial de Saúde (OMS) alerta que é essencial que os antimicrobianos sejam utilizados racionalmente, para evitar o esgotamento terapêutico.⁵

Neste contexto, o conhecimento do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos é essencial em ambientes hospitalares, uma vez que pode guiar ações de prevenção e controle de infecções, além de possibilitar o uso racional da terapia antimicrobiana.⁶ A presença de programas de vigilância ativa, a fim de facilitar a identificação de pacientes colonizados, e a avaliação de culturas de pacientes com sinais de infecção é fundamental, uma vez que além de possibilitar a identificação de patógenos emergentes, propicia o monitoramento das tendências epidemiológicas.⁷

Uma forma de promover o uso racional de antimicrobianos a fim de reduzir o desenvolvimento de mecanismos de resistência é através da implantação de um "Antimicrobial Stewardship Program" (ASP). O programa tem como objetivo alcançar melhores resultados clínicos e minimizar consequências negativas, como infecção por *Clostridium difficile* e a ocorrência de eventos adversos. Além disso, visa reduzir os custos do tratamento de infecções.^{8,9} Em um ASP, diagnósticos microbiológicos mais rápidos e precisos são fundamentais para determinar a terapia adequada e propiciar um perfil epidemiológico da instituição, o que torna a colaboração com o laboratório de microbiologia uma estratégia chave do Programa.¹⁰ A adesão às diretrizes que recomendam os pontos de corte para o antibiograma, tais como, o *The Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI), permite uma maior precisão e avaliação dos padrões de susceptibilidade.¹¹

Diante desse cenário, o presente estudo tem por objetivo analisar o perfil microbiológico e padrão de sensibilidade de espécimes isolados em pacientes internados em um hospital universitário de Fortaleza, Brasil.

Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo e transversal, realizado entre maio e novembro de 2017 em um hospital universitário em Fortaleza, Brasil. O hospital em estudo possui nível quaternário de assistência à saúde e está integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS). O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 466/12, Conselho Nacional de Saúde) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital (Número do parecer: 2945868).

Foram incluídos no estudo pacientes adultos (idade ≥ 18 anos), que estavam internados nas enfermarias de cardiologia (12 leitos), clínica médica (12 leitos), transplante hepático e transplante renal (20 leitos), acompanhados pelos farmacêuticos do ASP e em uso de antimicrobianos padronizados na instituição como de reserva terapêutica e/ou estratégicos por pelo menos 48h. Foram excluídos pacientes sem solicitação de cultura de material biológico, com resultado indisponível por problemas com a coleta da amostra biológica e/ou com ausência de dados fundamentais para a pesquisa. Foram excluídos ainda resultados de cultura sugestivos de contaminação.

A coleta dos dados foi realizada de segunda a sexta-feira pelos farmacêuticos clínicos do Serviço de Farmácia do Hospital, ao ser prescrito um antimicrobiano de reserva ou estratégico. Pacientes com início de uso desses antimicrobianos no fim de semana ou em feriados foram incluídos na análise no primeiro dia útil seguinte. A verificação da prescrição de tais antimicrobianos foi realizada através da validação da segunda via da prescrição médica diária na farmácia. As variáveis coletadas incluíram sexo, idade, especialidade médica, desfecho clínico, exames de culturas solicitados, microrganismos isolados e perfil de resistência aos antimicrobianos. Os pacientes foram classificados quando à idade nas categorias idoso (idade ≥ 60 anos) e não idoso (idade < 60 anos).

Os antimicrobianos de reserva terapêutica são aqueles especialmente eficazes em relação a outras alternativas disponíveis para o tratamento de infecções graves ou refratárias e incluíram os medicamentos anfotericina B lipossomal, anfotericina B complexo lipídico, anidulafungina, daptomicina, ertapenem, imipenem + cilastatina, linezolid, meropenem, micafungina, piperacilina/tazobactam, polimixina B, teicoplanina, tigeciclina, vancomicina, voriconazol. Os antimicrobianos considerados estratégicos são aqueles passíveis de realização de ações de otimização como a terapia sequencial oral, devido ao seu perfil de boa biodisponibilidade acima de 80%, e incluem: voriconazol, fluconazol, ciprofloxacino, metronidazol, clindamicina e levofloxacino.¹⁴

Os materiais biológicos dos pacientes foram analisados no Laboratório de Microbiologia da instituição, onde foi realizada sua identificação (ID) e o Teste de Sensibilidade aos Antibióticos (TSA) através do sistema automatizado VITEK® 2 (BioMérieux®, Marcy-l'Etoile, France), que utiliza o sistema OBSERVA para arquivamento de dados. A interpretação dos dados de suscetibilidade foi definida seguindo os pontos de corte da CLSI 2017. Para colistina, os microrganismos foram classificados através do *Epidemiological Cutoff Value* (ECVs). Esse valor é definido pela prática clínica e concentração inibitória mínima (MIC), separando populações bacterianas em grupos que adquiriram e que não adquiriram mecanismos de resistência à colistina.¹⁵

Os dados dos pacientes acompanhados pelo ASP foram coletados em um formulário próprio através do prontuário físico e eletrônico do paciente. Após a ocorrência de um desfecho clínico (alta, óbito ou transferência hospitalar), os formulários foram revisados e incluídos no banco de dados do Programa por farmacêutico clínico do serviço responsável pelo ASP.

As variáveis categóricas do estudo foram expressas em frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas sob a forma de média aritmética e desvio padrão, utilizando para tal o *software Microsoft Office Excel®* 2013. Os dados de caracterização da população foram analisados por meio de teste t de Student e teste exato de Fisher no programa estatístico *Graph Pad Prism*, versão 7.0d (USA), considerando significativo o P valor < 0.05 .



Resultados

Neste estudo, foram incluídos 129 pacientes. No entanto, dez foram excluídos por não possuírem solicitação/resultado de cultura de material biológico e um porque o único resultado de cultura existente para ele foi sugestivo de contaminação. Desse modo, este estudo avaliou os resultados de cultura de

118 pacientes (Figura 1). Os dados demográficos e clínicos dos pacientes estão descritos na Tabela 1.

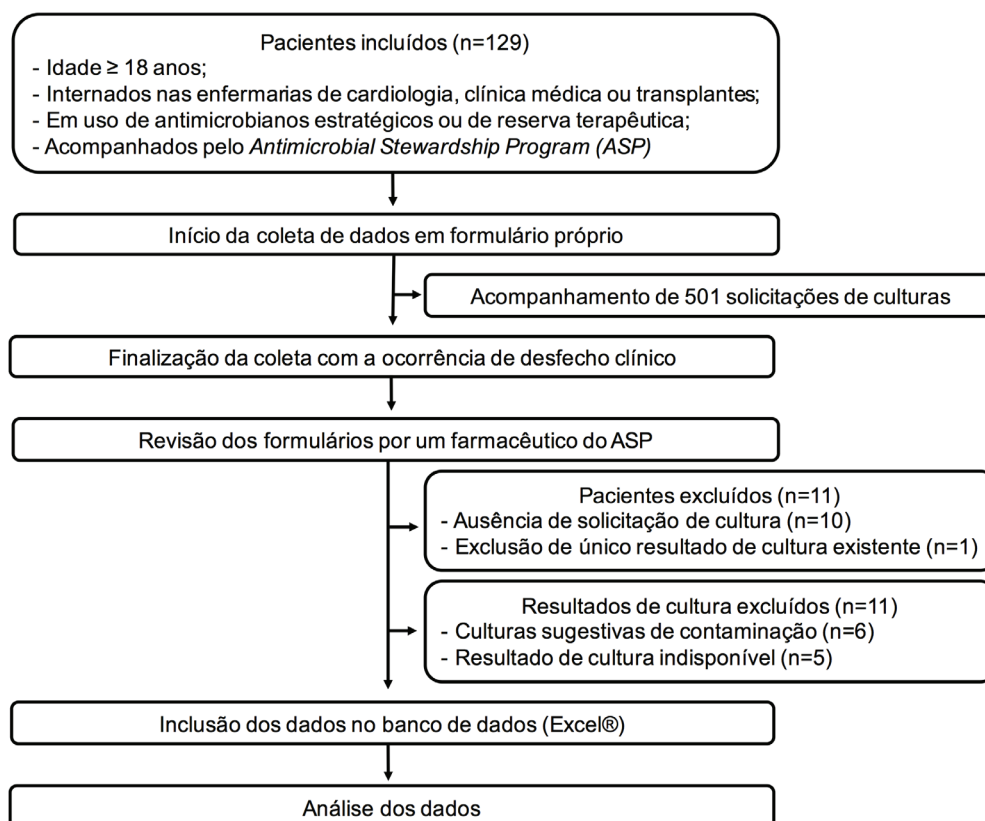
Foram solicitados 501 resultados de cultura aos pacientes do estudo. Porém, seis resultados foram excluídos por serem sugestivos de contaminação e cinco resultados por não estarem disponíveis. Desse modo, um total de 490 resultados de cultura foram avaliados neste estudo (Figura 1). A média de cultura por paciente foi de 4,2.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo associados à presença ou não de perfis de resistência microbiana de relevância avaliados no período de maio a novembro de 2017 em um hospital universitário em Fortaleza, Ceará, Brasil.

Informações	N (%) N= 118	Pacientes com cultura resistente ^a n (%) (N= 35)	Pacientes sem cultura resistente ^b n (%) (N = 83)	Valor p
Sexo masculino	71 (60,2)	25 (71,4)	46 (55,4)	0,149
Faixa etária (Média: 51,8±16,8)				
Não idoso	75 (63,6)	19 (54,3)	56 (67,5)	0,211
Idoso	43 (36,4)	16 (45,7)	27 (32,5)	
Desfecho clínico				
Alta	100 (84,7)	24 (68,6)	76 (91,6)	0,008 ^c
Óbito	13 (11,0)	8 (22,9)	5 (6,0)	
Transferência hospitalar	5 (4,2)	3 (8,6)	2 (2,4)	
Especialidade				
Transplante renal	42 (35,6)	17 (48,6)	25 (30,1)	0,062
Transplante hepático	38 (32,2)	13 (37,1)	25 (30,1)	0,520
Cardiologia	28 (23,7)	2 (5,7)	26 (31,3)	0,002 ^d
Clínica médica	10 (8,5)	3 (8,6)	7 (8,4)	1,000

^aPacientes com pelo menos um resultado de cultura com a presença dos perfis de resistência analisados nesse estudo. ^bPacientes que não apresentaram nenhum resultado de cultura com os perfis de resistência estudados nesse estudo. ^cDados de transferência hospitalar não foram incluídos na análise; risco relativo: 2,564; IC 95%: 1,474-4,460. ^dRisco relativo: 1,466; IC 95%: 1,215-1,769.

Figura 1. Fluxograma metodológico do estudo realizado no período de maio a novembro de 2017 em um hospital universitário.



Das culturas avaliadas, 19,6% (n=96) foram positivas para o crescimento de algum microrganismo. Resultados positivos foram mais frequentemente encontrados em pacientes das especialidades dos transplantes (90,6%; n=87) e em uroculturas (35,3%) (Tabela 2). Uroculturas positivas (n=37) para crescimento de microrganismos foram mais frequentes entre pacientes do transplante renal (73,0%; n=27), seguido do transplante hepático (21,6%; n=8), da clínica médica (5,3%; n=2) e da cardiologia (2,7%; n=1). Com relação às hemoculturas positivas (n=19), houve maior frequência entre pacientes dos transplantes hepático (42,1%; n=8) e renal (36,8%; n=7), seguido da clínica médica (15,78%; n=3) e da cardiologia (5,26%; n=1).

O perfil microbiológico das culturas está exposto na Tabela 4. Houve prevalência de isolamento de bactérias gram negativas (74%), especialmente *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Com relação às espécies de fungo isolados, *Candida albicans* foi a mais prevalente (50%; n=3), seguida de *Candida tropicalis* (33,3%; n=2) e *Candida glabrata* (16,7%; n=1). Os fungos isolados nas culturas (6,3%; n=6/96) se mostraram sensíveis a fluconazol.

Bacilos gram negativos produtores de *Extended spectrum beta-lactamases* (ESBL) e bactérias produtoras de carbapenemase foram encontrados em 33,3% (n=32) e 16,7% (n=16) dos

resultados positivos de culturas, respectivamente. *Enterococcus* Resistentes à Vancomicina (VRE) foram encontrados em 13,5% (n=13) dos resultados positivos. Dentre os *Staphylococcus spp*, um deles (1,0%; n=1) era do tipo Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) e foi isolado em cultura óssea. Destaca-se que dentre as bactérias produtoras de carbapenemase e VRE isoladas, 50,0% (n=8/16) e 69,2% (n=9/13), respectivamente, foram provenientes de culturas de swab retal e foram solicitadas para pacientes transplantados. Tal dado demonstra que os microrganismos com perfil de resistência de importância clínica VRE e KPC estiveram muito presentes em culturas de vigilância como agentes colonizadores, e não como infectantes.

Os testes de correlação demonstraram associação estatisticamente significativa entre o desfecho óbito e os perfis de resistência de relevância clínica avaliados (ESBL, KPC, MRSA e VRE). Além disso, pacientes da especialidade cardiologia apresentaram associação estatisticamente significativa com a ausência de tais perfis de resistência. Não foram encontradas associações entre as variáveis sexo e faixa etária e os perfis de cultura avaliados (Tabela 1). As hemoculturas apresentaram associação estatisticamente significativa com culturas sem nenhum dos perfis de resistência avaliados (Tabela 3). Por outro lado, as cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas foram associadas com culturas com presença de perfil de resistência clínica (Tabela 4).

Tabela 2. Tipos de cultura e especialidades médicas por resultados de cultura de pacientes em uso de antimicrobianos no período de maio a novembro de 2017 em um hospital universitário em Fortaleza, Ceará, Brasil.

Variável	Total n (%) (N= 490)	Cultura positiva n (%) (N = 96)	Cultura negativa n (%) (N = 394)
Especialidade médica			
Transplante Hepático	195 (39,8)	48 (50,0)	147 (37,3)
Transplante Renal	152 (31,0)	39 (40,6)	113 (28,7)
Cardiologia	102 (20,8)	4 (4,2)	98 (24,9)
Clínica Médica	41 (8,4)	5 (5,2)	36 (9,1)
Tipo de cultura			
Urocultura	173 (35,3)	37 (7,6)	136 (34,5)
Hemocultura	170 (34,7)	19 (19,8)	151 (38,3)
Swab retal	72 (14,7)	18 (3,7)	54 (13,7)
Líquidos corporais	26 (5,3)	5 (5,2)	21 (5,3)
Ponta de cateter	16 (3,3)	6 (6,3)	10 (2,5)
Aspirado traqueal	13 (2,7)	5 (5,2)	8 (2,0)
Secreção de feridas	13 (2,7)	4 (4,2)	9 (2,3)
Outros ^a	7 (1,4)	2 (2,1)	5 (1,3)

^aOutros: enxerto renal, lavado bronco-alveolar, óssea, valva cardíaca.

Tabela 3. Perfil de culturas realizadas em pacientes do estudo no período de maio a novembro de 2017 em um hospital universitário em Fortaleza, Ceará, Brasil.

Tipo de cultura	Todos N= 490 n (%)	Cultura com resistência ^a N= 62 n (%)	Cultura sem resistência ^b N= 428 n (%)	Valor de p
Urocultura	173 (35,3)	20 (32,3)	153 (35,7)	0,671
Hemocultura	170 (34,7)	8 (12,9)	162 (37,9)	<0,0001 ^d
Swab retal	72 (14,7)	17 (27,4)	55 (12,9)	0,006 ^e
Líquidos corporais	26 (5,3)	3 (4,8)	23 (5,4)	1,000
Ponta de cateter	16 (3,3)	5 (8,1)	11 (2,6)	0,040 ^f
Aspirado traqueal	13 (2,7)	5 (8,1)	8 (1,9)	0,016 ^g
Secreção de feridas	13 (2,7)	2 (3,2)	11 (2,6)	0,674
Outras ^c	7 (1,4)	2 (3,2)	5 (1,2)	0,218

^a Pacientes com pelo menos um resultado de cultura com a presença dos perfis de resistência analisados nesse estudo. ^b Pacientes que não apresentaram nenhum resultado de cultura com os perfis de resistência estudados nesse estudo. ^c Outras: Enxerto renal, fragmento ósseo, valva cardíaca e lavado bronco-alveolar. ^d Risco relativo: 3,586; IC 95%:1,747-7,360. e Risco relativo: 2,193; IC 95%: 1,332-3,612. ^f Risco relativo: 2,599; IC 95%: 1,207-5,594. ^g RR 3,219; IC 95%: 1,552-6,677.



Tabela 4. Perfil microbiológico isolado em culturas positivas associadas à presença ou ausência de perfil de resistência de relevância avaliado de os pacientes em uso de antimicrobianos no período de maio a novembro de 2017 em um hospital universitário em Fortaleza, Ceará, Brasil.

Perfil microbiológico isolado em culturas	Total N= 96 n (%)	Com resistência ^a N = 62 n (%)	Sem resistência ^b N = 34 n (%)	Valor de p
Gram negativos	71 (74,0)	48 (77,4)	23 (67,6)	0,782^a
Bacilos gram negativos fermentadores – Enterobactérias				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26 (49,1)	22 (35,5)	4 (11,8)	0,047 ^b
<i>Escherichia coli</i>	21 (39,6)	11 (17,7)	10 (29,4)	0,104
<i>Enterobacter spp</i>	6 (11,3)	3 (4,8)	3 (8,8)	0,370
Bacilos gram negativos não fermentadores				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (66,7)	11 (17,7)	1 (2,94)	0,095
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3 (16,7)	1 (1,6)	2 (5,9)	0,227
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (11,1)	-	2 (5,9)	0,094
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (5,6)	-	1 (2,9)	0,311
Gram positivos	19 (19,8)	14 (22,6)	5 (14,7)	
Cocos gram positivos				
<i>Enterococcus spp.</i>	15 (78,9)	13 (21,0)	2 (5,9)	0,133
<i>Staphylococcus spp.</i>	3 (15,8)	1 (1,6)	2 (5,9)	0,227
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (5,3)	-	1 (2,9)	0,311
Fungos^a	6 (6,3)	-	6 (17,6)	-

^a Pacientes com pelo menos uma cultura resultam com a presença dos perfis de resistência analisados neste estudo. ^b Pacientes que não apresentaram resultados de cultura com os perfis de resistência estudados neste estudo.

Discussão

No presente estudo, foi possível identificar o perfil de microrganismos isolados em culturas de pacientes em uso de antimicrobianos estratégicos e de reserva dentro de um ASP. O estudo apresenta maior prevalência de isolamento de bactérias gram negativas quando comparado a bactérias gram positivas, além de associações entre a presença de perfil de resistência de relevância clínica com as características dos pacientes e das culturas.

A maioria dos pacientes do estudo foi da especialidade transplante, seja hepático ou renal, de modo que a comparação do perfil epidemiológico dos pacientes pode ser feita, com estudos de pacientes transplantados. Trabalhos realizados em diferentes períodos nos últimos anos, na mesma instituição deste estudo, com pacientes transplantados internados e ambulatoriais, apontam também uma prevalência de pacientes do sexo masculino e com faixa etária entre 40-50 anos.¹²⁻¹⁴

Foi encontrada associação entre o desfecho óbito e resultados de cultura com presença de perfis de relevância clínica. De fato, estudos relatam que a crescente emergência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos tem constituído uma grande preocupação mundial, uma vez que está relacionada com o aumento do tempo de internação hospitalar e dos custos do tratamento, com a redução do arsenal terapêutico e/ou, ainda, aumento do risco de óbito. No meio hospitalar, a mortalidade relacionada às infecções está intimamente associada a fatores como a adequação da terapia e a sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos.⁶

Foi observada uma maior frequência de solicitações de culturas por parte do serviço de transplante hepático e renal. Esse dado pode ser justificado pela necessidade de maior monitoramento desses pacientes devido à imunossupressão, a qual aumenta a suscetibilidade a infecções. Além disso, infecções adquiridas por pacientes transplantados podem ser difíceis de diagnosticar, pois frequentemente essa população pode apresentar sinais típicos de infecções, como a febre, em processos de rejeição. Desse modo, a

solicitação de culturas para orientar o diagnóstico microbiológico é de grande importância nesse grupo de pacientes no meio hospitalar, onde microrganismos resistentes, como MRSA, VRE, ESBL e bactérias produtoras de carbapenemases, são frequentes.¹⁵

Uma meta-análise realizada por Ziakas e colaboradores (2014) verificou que pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos são mais frequentemente colonizados com MRSA ou VRE, estando associado ao aumento dos fatores de risco para infecções nesta população. Também foi visto que esta incidência é semelhante à observada em pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI) e isso pode se justificar pela intensa exposição ao ambiente hospitalar, antes e depois do transplante (incluindo permanência em UTI).¹⁶ Esses dados corroboram os encontrados neste estudo, que mesmo não apresentando um número expressivo de bactérias MRSA, teve como resultado 100% dos VRE isolados em culturas de swab retal de pacientes transplantados.

Dentre as culturas com resultado positivo, uma maior positividade foi observada com o material biológico urina. Resultado semelhante foi encontrado em um estudo de coorte retrospectivo conduzido em um hospital público no sudeste do Brasil, em 2009, com pacientes transplantados renais, que observou frequência de 49,0% dos pacientes acometidos por infecções, com predomínio de infecções do trato urinário (ITU) causadas por bacilos gram negativos.¹⁷

Um estudo de revisão sobre ITU coloca os bacilos gram negativos entre os principais agentes causadores e alerta para o risco de infecções de corrente sanguínea secundárias, quando os pacientes estão em uso sonda vesical.¹⁸ Em pacientes transplantados, ITU é a causa mais comum de infecção no meio hospitalar, com *E. coli* e *K. pneumoniae* sendo comumente isoladas em uroculturas desses pacientes.^{19,20}

A maioria das hemoculturas positivas neste estudo foram de pacientes transplantados com perfil microbiológico semelhante ao apresentado por Kritiko e Manuel (2016), em artigo de revisão.²¹ Esses autores relatam que bacilos gram negativos (predominantemente *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Klebsiella spp.*)

são geralmente identificados como os principais agentes patogênicos responsáveis por infecções de corrente sanguínea em transplantados renais, devido à frequente origem urinária dos microrganismos. Eles também relatam que patógenos produtores de carbapenemase e ESBL têm sido frequentemente reportados nos estudos. Sendo assim, medidas como implantação de um ASP são necessárias para reduzir o uso de antimicrobianos que favorecem o desenvolvimento de mecanismos de resistência.²¹

Com relação ao perfil microbiológico, o resultado encontrado não surpreende. A maior prevalência de *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, principalmente em urocultura e hemocultura, está de acordo com relatos da literatura.^{22,23} Perencevich e colaboradores (2008) descreveram que a endemicidade de infecções causadas por gram negativos pode estar relacionada às condições climáticas e relataram maiores taxas dessas bactérias durante primavera e verão do que durante outono e inverno²². Estes dados podem justificar a prevalência de gram negativos neste estudo, considerando que o estado do Ceará é predominantemente de clima quente durante todo o ano. Além disso, nosso estudo mostrou associação estatisticamente significativa entre *Klebsiella pneumoniae* e culturas com presença de perfil de resistência de relevância clínica, o que representa uma preocupação para a instituição hospitalar em estudo e uma maior necessidade de monitoramento epidemiológico de tal espécie nas unidades estudadas.

Um estudo, retrospectivo e multicêntrico que analisou resultados de hemoculturas, em 2004, nos Estados Unidos observou que *S. aureus*, *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*, SCN e *P. aeruginosa* foram os microrganismos mais presentes em episódios infecciosos clinicamente comprovados, resultado semelhante ao do presente estudo.²⁴

Neste estudo, os fungos foram os microrganismos menos isolados. As espécies frequentes foram *C. albicans* e *C. tropicalis*, o que está de acordo com o cenário brasileiro que apresenta prevalência de *C. albicans* (34,3%), *Candida parapsilosis* (24,1%), *C. tropicalis* (15,3%) e *C. glabrata* (10,2%), resultado proveniente de um estudo multicêntrico realizado em 16 hospitais das cinco regiões do Brasil de junho de 2007 a março de 2010.²⁵

Apesar de as bactérias produtoras de carbapenemases não serem encontradas em frequência relativamente elevada no presente estudo, o aumento de bacilos gram negativos produtores de carbapenemases tem sido uma ameaça para a utilidade de antimicrobianos carbapenêmicos. A abundância desses patógenos é relatada como um problema generalizado não restrito apenas aos pacientes de UTI que frequentemente são os mais acometidos.²⁶

Sampaio e Gales (2016), em artigo de revisão publicado, relataram que microrganismos multirresistentes estão presentes em vários Estados brasileiros, incluindo o Ceará e que a presença deles tem aumentado nas populações estudadas.²⁷ Para atender às demandas desta crise, o grupo europeu *Innovative Medicines Initiative* (IMI) investiu em estratégias para auxiliar no desenvolvimento de novos antimicrobianos, em parcerias entre as redes pública e privada. Este grupo desenvolveu o projeto *New drugs for bad bugs* que conta com ações de ensaios clínicos e estudos epidemiológicos a fim de impulsionar o desenvolvimento de novos fármacos.²⁸

Nosso estudo fornece informações valiosas sobre o perfil microbiológico de pacientes internados em um hospital universitário do Ceará dentro de um ASP. No entanto, ele apresenta algumas limitações. Primeiramente, esse foi um estudo unicêntrico realizado durante um curto período que se destinou apenas a analisar o perfil microbiológico das culturas de pacientes hospitalizados, não

associando os dados microbiológicos com o uso de antimicrobianos. Além disso, os dados coletados podem ter apresentado viés de observador, pois foram coletados por diferentes farmacêuticos clínicos do serviço e o formulário de coleta sofreu alterações durante o período do estudo, considerando que o ASP estava na fase inicial de sua implantação. Mais estudos são necessários a fim de se avaliar o impacto da implantação do ASP sobre a modificação de perfil de resistência aos antimicrobianos da instituição.

Conclusão

Em conclusão, este estudo possibilitou o conhecimento do perfil microbiano de resultados de culturas de pacientes internados em um hospital universitário, o que é de fundamental importância para estudos epidemiológicos locais e para o controle da resistência microbiana. A população estudada foi majoritariamente de pacientes das especialidades transplante renal e hepático e encontrou associação estatisticamente significativa entre o desfecho óbito e os perfis de resistência de relevância clínica avaliados. Observou-se maior frequência de isolamento de bactérias gram negativas e associação entre *Klebsiella pneumoniae* e perfis de resistência de relevância clínica. O desfecho de óbito foi associado de modo estatisticamente significativo com os perfis de resistência de relevância clínica. Novos estudos devem ser periodicamente realizados a fim de monitorar mudanças no perfil microbiológico e controlar o aumento da resistência aos antimicrobianos.

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

Freire TM, Reis HC, Alcântara-Neto JM: participaram da concepção do projeto. Freire TM, Alcântara-Neto JM, Chaves EF: participaram da análise e interpretação dos dados. Freire TM, Alcântara-Neto JM, Chaves EF: participaram da redação do artigo e responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Freire TM, Reis HC, Alcântara-Neto JM, Chaves EF, Sousa PP, Rodrigues JN: revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Sabtu N, Enoch DA, Brown NM. Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? Br Med Bull. 2015;1(116):105-13.
2. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on Antimicrobial Resistance. 2014. Disponível em https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Acesso em 25 de janeiro de 2018.



3. Hwang AY, Gums JG. The emergence and evolution of antimicrobial resistance: impact on a global scale. *Bioorgan Med Chem.* 2016;24(24):6440-5.
4. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2011. 4;52(9):1138-43.
5. World Health Organization. WHO patient safety research: better knowledge for safer care [Internet]. 2009. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IER_PSP_2009.10_eng.pdf Acesso em 10 Jan 2017.
6. Souza ES, Belei RA, Carrilho CMD de M, *et al.* Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde. *Texto e Context Enferm.* 2015;24(1):220-8.
7. Magalhães MC, Cruz RF, Silva GMM. Perfil microbiológico dos pacientes submetidos à cultura de vigilância ativa em um hospital universitário da Região Sudeste de Minas Gerais. *HU Rev.* 2019;44(3):361-7.
8. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, *et al.* Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):S397-428.
9. Barlam TF, Casgrove SE, Abbo LM, *et al.* Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-77.
10. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial stewardship: how the microbiology laboratory can right the ship. *Clin Microbiol Rev.* 2016;30(1):381-407.
11. Avdic E, Carroll KC. The role of the microbiology laboratory in antimicrobial stewardship programs. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(2):215-35.
12. Adriano LS, Martins BC, Lima LF, *et al.* Pharmaceutical interventions and their clinical outcomes in an inpatient post-transplant unit. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv.* 2017;8(1):15-21.
13. Portela MP, Neri EDR, Fonteles MMF, *et al.* O custo do transplante hepático em um hospital universitário do Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(3):322-6.
14. Silva JM, Fialho AVM, Borges MCLA, *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes transplantados renais em hospital universitário e o conhecimento sobre uso de drogas imunossupressoras. *JBT J Bras Transpl.* 2011;14:1449-94.
15. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-14.
16. Ziakas PD, Pliakos EE, Zervou FN, *et al.* MRSA and VRE colonization in solid organ transplantation: a meta-analysis of published studies. *Am J Transplant.* 2014;14(8):1887-94.
17. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, *et al.* Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *J Bras Nefrol.* 2010;32(1):77-84.
18. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
19. Parasuraman R, Julian K. AST infectious diseases community of practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):327-36.
20. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, *et al.* Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(6):683-90.
21. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence.* 2016;7(3):329-40.
22. Perencevich EN. Summer peaks in the incidences of gram-negative bacterial infection among hospitalized patients. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2008;29:1124-1131.
23. Kaye KS, Pogue JM. Infections caused by resistant gram-negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy.* 2015;35(10):949-62.
24. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, *et al.* The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med.* 2010;123(9):819-28.
25. Doi AM, Pignatari AC, Edmond MB. Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One.* 2016;11(1):1-9.
26. Decker B, Masur H. Bad bugs, no drugs: are we part of the problem, or leaders in developing solutions? *Crit Care Med.* 2015;43(6):1153-5.
27. Sampaio JLM, Gales AC. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Braz J Microbiol.* 2016;31-37.
28. Kostyanev T, Bonten MJ, O'Brien S, *et al.* The innovative medicines initiative's new drugs for bad bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):290-5.