

Infecção de corrente sanguínea e multirresistência em unidade de terapia intensiva

Elaine Costa SANTOS¹ , Dayana Gontijo REZENDE¹ , Cristiane Anjos ÁVILA² 

¹Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Hospital Regional Antônio Dias, Departamento de Farmácia Clínica, Patos de Minas, Brasil; ²Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Hospital Regional Antônio Dias, Departamento de Análises Clínicas e Laboratoriais, Patos de Minas, Brasil.

Autor Correspondente: Santos EC, elainecosta.ecsf@gmail.com

Submetido em: 12-03-2023 Reapresentado em: 18-01-2024 Aceito em: 18-01-2024

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Identificar as espécies bacterianas e a taxa de resistência antimicrobiana em amostras de hemoculturas de pacientes internados em uma UTI adulto. **Métodos:** Trata-se de estudo observacional e retrospectivo, realizado em um hospital terciário do Noroeste de Minas Gerais, Brasil, no período entre 1º de janeiro de 2019 a 31 de outubro de 2022. Os dados foram obtidos em registros do banco de dados de hemoculturas e do prontuário eletrônico dos pacientes internados na UTI adulto do hospital. **Resultados:** No acumulado de 2019 a 2022, as bactérias Gram-positivas foram as mais isoladas, entretanto, observou-se redução gradual ao longo dos anos em paralelo ao crescimento na etiologia por Gram-negativos neste período. Os microrganismos frequentemente isolados foram estafilococos coagulase negativa, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter cloacae*. *Staphylococcus aureus* apresentou baixa resistência a metilicina, contrariamente ao resultados observados nas cepas de estafilococos coagulase negativo. Taxas de resistência $\geq 50\%$ foram identificadas a pelo menos três classes de antimicrobianos testados nas bactérias Gram-negativas, sendo elas *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella ozaenae* e *Serratia* spp. **Conclusão:** Os resultados indicaram multirresistência na instituição de estudo, especialmente preocupante em cepas Gram-negativas.

Palavras-chave: Resistência a Antibióticos; Unidade de Terapia Intensiva; Resistência Bacteriana a Múltiplas Drogas; Antimicrobianos.

Bloodstream infection and multidrug resistance in the Intensive Care Unit

Abstract

Objective: To identify bacterial species and the antimicrobial resistance rate in blood culture samples from patients admitted to an adult ICU. **Methods:** This is an observational and retrospective study, carried out in a tertiary hospital in the Northwest of Minas Gerais, Brazil, between January 1, 2019 and October 31, 2022. Data were obtained from records in the database of blood cultures and electronic medical records of patients admitted to the hospital's adult ICU. **Results:** From 2019 to 2022, Gram positive bacteria were the most isolated, however, a gradual reduction was observed over the years, in parallel with the growth in Gram negative etiology in this period. The frequently isolated microorganisms were coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacter cloacae*. *Staphylococcus aureus* showed low resistance to methicillin, contrary to the results observed in coagulase-negative staphylococcal strains. Resistance rates $\geq 50\%$ were identified to at least three classes of antimicrobials tested in Gram-negative bacteria, namely *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella ozaenae* and *Serratia* spp. **Conclusion:** The results indicated multidrug resistance at the study institution, especially concerning in Gram-negative strains.

Keywords: Drug Resistance, Microbial; Intensive Care Units; Drug Resistance, Multiple, Bacterial; Anti-Infective Agents.



Introdução

As Infecções de Corrente Sanguínea (ICS) adquiridas em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são definidas como casos em que há obtenção de hemocultura positiva para um patógeno bacteriano clinicamente significativo mais de 72 horas após a admissão na UTI¹⁻³. Elas apresentam aspectos epidemiológicos particulares, quando comparadas às ICS de origem comunitária ou hospitalares e são frequentemente causadas por cepas multirresistentes (MDR). A terapia antimicrobiana assertiva e precoce é a chave para melhorar os resultados dos pacientes e deve ser baseada na epidemiologia local, visto a possibilidade de coexistência de diversos perfis microbiológicos em uma mesma região/país⁴.

A vigilância microbiológica adequada é destaque no Plano de Ação Global da OMS (Organização Mundial da Saúde). Como tal, é fortemente recomendado que os países implementem ou melhorem seu Plano de Ação Nacional, incluindo um Programa de Vigilância, para avaliar adequadamente os padrões e tendências locais de resistência⁵. Em 2017, o Brasil aderiu ao GLASS e, em 2018, iniciou seu próprio programa nacional de vigilância antimicrobiana (BR-GLASS). Esse programa é um projeto em andamento que pretende abranger nos próximos anos pelo menos 95 hospitais, distribuídos nas cinco regiões geográficas do Brasil e se mostra como um grande avanço para mensurar e discutir a resistência no país, apesar disso, os dados ainda são incipientes⁶.

Em Minas Gerais, estudos sobre o perfil de sensibilidade em UTI são frequentemente relacionados ao trato urinário^{7,8}. No entanto, em 2019, dados do estudo multicêntrico de infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidades de Terapia Intensiva adulto, realizado em hospitais das dez regiões de planejamento do Estado de Minas Gerais (Alto Paranaíba; Central; Centro-Oeste de Minas; Jequitinhonha/Mucuri; Mata; Noroeste de Minas; Norte de Minas; Rio Doce; Sul de Minas e Triângulo), sinalizaram durante o inquérito pontual, que dentre as amostras avaliadas, aproximadamente metade era resistente aos antibióticos (45,4%), com a resistência mais elevada entre as amostras de bacilos Gram-negativos (63,0%)⁹. Nesse estudo também foi observado um expressivo uso empírico de antimicrobianos, destacando-se os de largo espectro, contribuindo, bem como justificando, a frequência significativamente maior de resistência/multirresistência nestas unidades.

Esses resultados apontam e reforçam a necessidade de investigar o perfil microbiológico e de sensibilidade antimicrobiana, específico de cada hospital, afim de proteger contra o uso irracional de antimicrobianos e ajudar na prevenção da disseminação de resistência. Estima-se que em 2050, caso o cenário atual não sofra mudanças, infecções por bactérias multirresistentes serão a principal causa de morte no mundo e matarão mais que câncer, diabetes e acidentes de trânsito, por exemplo¹⁰. Neste sentido, este estudo tem como objetivo identificar as espécies bacterianas que causam ICS na UTI adulto de um hospital regional de médio porte e a taxa de resistência antimicrobiana em amostras de hemoculturas.

Métodos

Trata-se de estudo observacional e retrospectivo, aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa sob o número CAEE 58907222.7.0000.5119, realizado em um hospital terciário do Noroeste de Minas Gerais, Brasil, no período entre 1º de janeiro de 2019 e 31 de outubro de 2022. A amostra foi obtida por conveniência de maneira não probabilística, a partir da disponibilidade de registros no banco de dados de hemoculturas de pacientes internados na UTI adulto do hospital. A coleta de hemoculturas de rotina não é prática na UTI, assim, todas

as hemoculturas positivas foram consideradas indicativas de suspeita de infecção.

Foram elegíveis para o estudo pacientes internados na UTI adulto com hemoculturas positivas obtidas há mais de 72 horas após a admissão. Contaminantes comuns de pele (*Bacillus* spp., CONS [estafilococos coagulase-negativos] [incluindo *S. epidermidis*] e estreptococos do grupo *viridans*) foram considerados apenas quando identificados a partir de duas ou mais hemoculturas coletadas em ocasiões separadas, com intervalo máximo de 48h¹¹, ou quando em análise clínica retrospectiva obtivesse forte suspeita clínica de ser uma infecção verdadeira, por exemplo, sinais clínicos evidentes de ICS, tempo de positividade da amostra <48 h, paciente não tratado e sem melhora ou tratado e com melhora, ausência de infecção paralela documentada e de outro microrganismo na mesma amostra.

Os métodos utilizados para a coleta, semeadura e incubação dos inóculos provenientes de amostras de hemocultura seguem os procedimentos operacionais padrão adotados no Laboratório da instituição. Estes baseavam-se nas recomendações da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e do CSLI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100 (2019 a 2022). A rotina padrão consistia no recebimento das amostras coletadas de maneira asséptica em dois frascos, um para anaeróbios e outro para aeróbios, ambos com a presença de inibidores de antimicrobianos. O volume da amostra de sangue coletado é de 8 a 10 ml por frasco. As amostras são incubadas no aparelho BACTEC® 9050 a 37°C por cinco dias. Quando ocorre o alarme indicativo de positividade de amostra nesse aparelho, as mesmas são retiradas do equipamento e é dado o andamento para identificação do microrganismo e do TSA (teste de sensibilidade antimicrobiana) conforme procedimento operacional estabelecido.

O TSA utilizava o método qualitativo de Kirby-Bauer e foi interpretado de acordo os pontos de corte do CLSI (2019-2022). A escolha dos antimicrobianos para testagens seguiu padronização interna, elaborada a partir das recomendações do CLSI e, pactuada entre a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), a Farmácia e o Laboratório da unidade. O resultado final é dado sob a forma de uma planilha que comporta para cada antimicrobiano uma interpretação qualitativa; a cepa pode ser: sensível (S), intermediária (I) ou resistente (R). Para fins de análise, neste estudo os microrganismos classificados como sensíveis ou com resistência intermediária foram agrupados. De acordo com as padronizações estabelecidas, a tira de Etest é utilizada quando *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA+), testa-se vancomicina; e quando as enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, testa-se meropenem, imipinem e ertapenem.

Os testes para detecção fenotípica de resistência aos antimicrobianos foram realizados seguindo o CLSI e as recomendações da ANVISA. A triagem de β -lactamases do tipo Amp C cromossômica induzível é realizada em todas as bactérias do grupo CESP (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* sp. e *Proteus* spp.) e *Pseudomonas aeruginosa*. A triagem para carbapenemases é realizada em todas enterobactérias, já a triagem ESBL (betalactamases de espectro estendido) exclui aquelas do grupo CESP. A partir de 2021, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* foram incluídas no grupo para triagem de carbapenemases, seguindo alertas da ANVISA.

O Laboratório realiza controle de qualidade interno e externo periodicamente, com intuito de assegurar a integração dos processos de monitoração, avaliação e aplicabilidade, ao passo que, promove a melhoria contínua e confiabilidade dos procedimentos de identificação e dos testes de sensibilidade antimicrobiana realizados. São utilizadas para avaliação desses controles as cepas padrão ATCC 27853, 25923, 25922, 35218 e 29212.



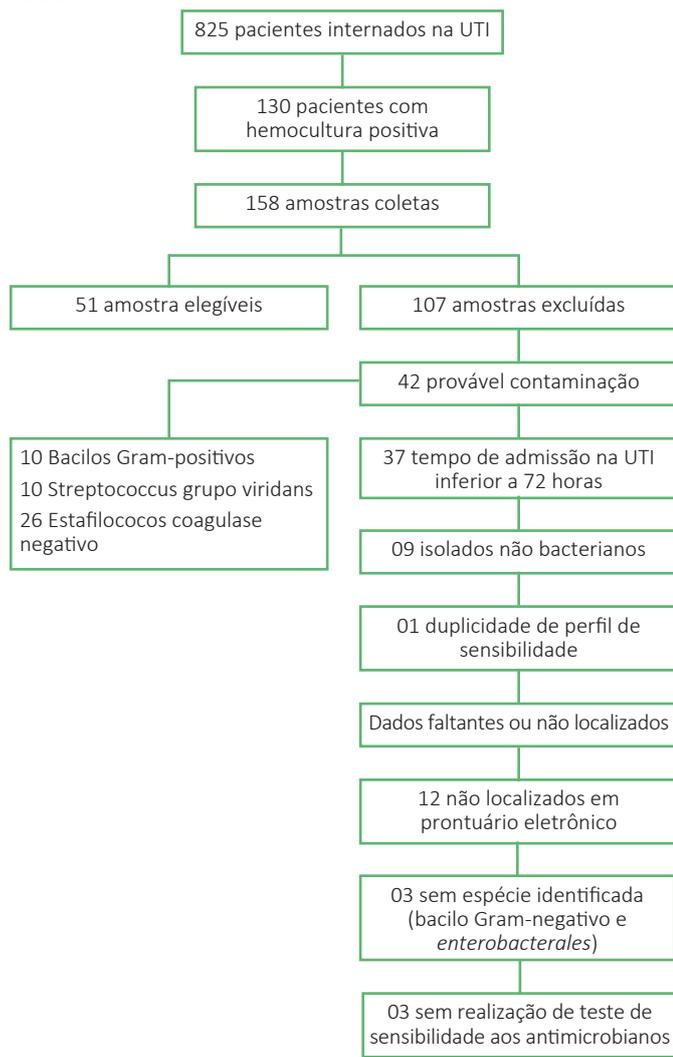
Todos os procedimentos realizados e os resultados encontrados durante as análises laboratoriais são listados no caderno de registro do Laboratório e este, juntamente, com o Sistema Integrado de Gestão Hospitalar – SIGH e o relatório *webdesktop* do Sistema *Pentaho* serviram como fonte de coleta de dados para a pesquisa.

Foram excluídos do estudo amostras com dados incompletos e inconsistentes tanto no livro de registro do laboratório, quanto no SIGH, como ausência do nome do paciente, do microrganismo isolado e do perfil de sensibilidade. Amostras de um mesmo paciente com mesmo perfil de sensibilidade e com crescimento polimicrobiano também foram descartadas. Os demais dados foram compilados e analisados em planilha do Microsoft Excel® com a aplicação de estatística descritiva.

Resultados

Durante o período do estudo, 825 pacientes foram admitidos na UTI adulto, dos quais 130 apresentaram pelo menos uma hemocultura positiva. Dados de 158 amostras foram coletadas, sendo 107 excluídas por não se adequarem aos critérios definidos para o estudo, conforme ilustrado no fluxograma (Figura 01).

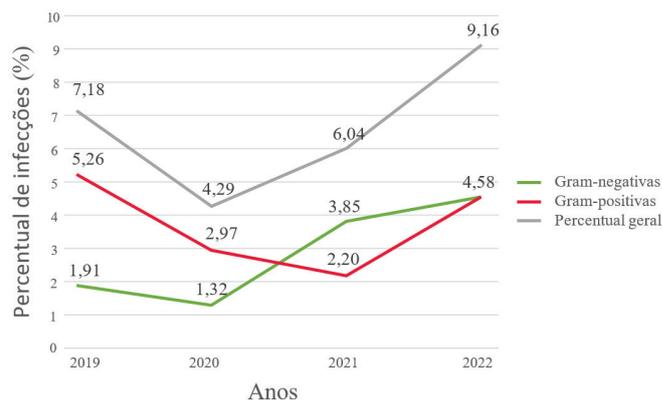
Figura 01. Fluxograma de inclusão e exclusão de hemoculturas no estudo.



Legenda: UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

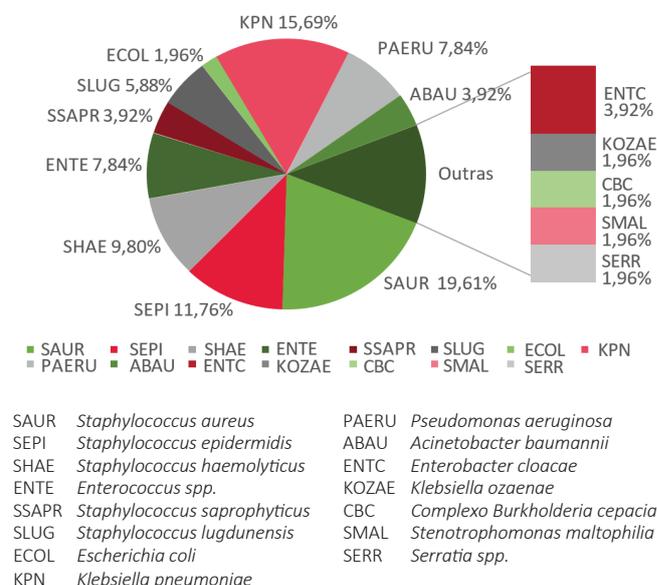
Apesar de, em números absolutos, 2019 ter apresentado mais casos de ICS (7,18% - 15/209), 2022 apresentou a maior taxa de ICS por paciente internado (9,16% - 12/131). No acumulado de 2019 a 2022, as bactérias Gram-positivas (58,82% - 30/51) foram as mais isoladas, porém com redução gradual ao longo dos anos. Em paralelo, observou-se uma crescente na etiologia por Gram-negativos e convergência de resultados em 2022 (Figura 02).

Figura 02. Percentual de infecções de corrente sanguínea adquiridas em Unidade de Terapia Intensiva por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas em um Hospital Terciário do Noroeste de Minas Gerais, no período entre 2019 e 2022, Patos de Minas, Brasil.



Os microrganismos frequentemente isolados foram *Staphylococcus aureus* 19,61% (10/51), *Klebsiella pneumoniae* 15,69% (8/51), *Staphylococcus epidermidis* 11,76% (6/51), *Staphylococcus haemolyticus* 9,80% (5/51), *Enterococcus* spp. 7,84% (4/51), *Pseudomonas aeruginosa* 7,84% (4/51), *Staphylococcus lugdunensis* 5,88% (3/51), *Staphylococcus saprophyticus*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter cloacae* 3,92% (2/51) cada. As demais bactérias identificadas representaram 1,96% (1/51) cada (Figura 03).

Figura 03. Perfil microbiológico de bactérias isoladas em amostras de hemoculturas de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva Adulto de um Hospital Terciário do Noroeste de Minas Gerais, Patos de Minas, Brasil, 2019 – 2022.



SAUR *Staphylococcus aureus* PAERU *Pseudomonas aeruginosa*
 SEPI *Staphylococcus epidermidis* ABAU *Acinetobacter baumannii*
 SHAE *Staphylococcus haemolyticus* ENTC *Enterobacter cloacae*
 ENTE *Enterococcus* spp. KOZAE *Klebsiella ozaenae*
 SSAPR *Staphylococcus saprophyticus* CBC *Complexo Burkholderia cepacia*
 SLUG *Staphylococcus lugdunensis* SMAL *Stenotrophomonas maltophilia*
 ECOL *Escherichia coli* SERR *Serratia* spp.
 KPN *Klebsiella pneumoniae*

A principal bactéria isolada em indivíduos com ICS nesta instituição foi a *Staphylococcus aureus*. De dez isoladas 80% (8/10) foram resistentes ao ciprofloxacino, 70% (7/10) a penicilina, 60% (6/10) a eritromicina e 50% (5/10) a clindamicina. Apenas uma cepa de MRSA foi identificada, como resultado de 14,29% (1/7) de resistência à oxacilina – penicilina antiestafilocócica escolhida como agente para testar a sensibilidade do *S. aureus*. Nenhuma resistência à vancomicina foi identificada.

Staphylococcus epidermidis, a segunda bactéria Gram-positiva mais comumente isolada (11,76% - 6/30), apresentou altas taxas de resistência (>50%). A resistência à oxacilina foi observada em aproximadamente 84,00% (5/6) dos isolados. Outros CoNS apresentaram padrão de resistência similar. *Staphylococcus haemolyticus* apresentou 100% de resistência a maioria dos antimicrobianos testados com exceção apenas da rifampicina (20%) e da tetraciclina (0%). *Staphylococcus lugdunensis* apresentou sensibilidade (100%) à gentamicina e à rifampicina, apesar disso uma taxa de 33,33% de resistência à tetraciclina e de 100% de resistência aos outros antimicrobianos foram observadas. Por fim, *Staphylococcus saprophyticus* apresentou 100% de resistência ao ciprofloxacino, clindamicina, oxacilina, penicilina e eritromicina e 50% de resistência à gentamicina, rifampicina e tetraciclina. Quatorze dos 15 isolados (93,33%) de CoNS apresentaram resistência à oxacilina (Tabela 01).

Enterococcus spp. foi a terceira bactéria Gram-positiva mais frequentemente identificada (4/30). Ela apresentou-se resistente à penicilina em 50% dos casos, assim como à estreptomicina e ao levofloxacino. Já ao ciprofloxacino e à gentamicina foram observadas 33% de resistência. Nenhuma resistência à vancomicina foi observada nos quatro isolados testados.

Klebsiella pneumoniae foi a bactéria Gram-negativa mais isolada (15,69% - 8/21). O teste fenotípico para identificação de ESBL foi positivo em 50% (4/8) dos isolados (Tabela 02). Já a triagem de enzimas carbapenemases foi positiva em três das três cepas que apresentaram resistência aos carbapenêmicos. A taxa de resistência foi de 100% para ampicilina, 60% para amoxicilina + clavulanato, 37,50% para piperacilina + tazobactam, 33,33% para amicacina e 0% para imipenem, meropenem e eritromicina. Aos demais antimicrobianos foram observadas taxas de 50% de resistência.

Foram identificados quatro isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, todos produtores de AmpC (Tabela 02). A sensibilidade ao levofloxacino, ciprofloxacino e piperacilina + tazobactam foi percebida em todas as bactérias, aos demais antimicrobianos testados foi observada uma taxa de 25% de resistência. Assim como a *Pseudomonas aeruginosa*, os dois isolados de *Enterobacter cloacae* apresentaram triagem positiva para AmpC. A taxa de resistência à ampicilina, amoxicilina + clavulanato, ampicilina + sulbactam, cefepime, ceftazidima foi de 100%.

Tabela 01. Percentual de resistência aos antimicrobianos em isolados bacterianos obtidos de hemoculturas de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário de Minas Gerais, Patos de Minas, Brasil, 2019-2022.

	S. aureus	Estafilococos coagulase positiva	Enterococcus spp	K. pneumoniae	P. aeruginosa	E. cloacae	A. baumannii	K. ozaenae	Serratia spp.
Amicacina	N/A	N/A	N/A	33,33	25	50	50	100	0
Amoxicilina + clavulanato	N/A	N/A	N/A	60	N/A	100	N/A	N/A	100
Ampicilina	N/A	N/A	N/A	100	N/A	100	N/A	N/A	N/A
Ampicilina + sulbactam	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	100	50	100	100
Aztreonam	N/A	N/A	N/A	50	25	0	N/A	0	100
Cefepime	N/A	N/A	N/A	50	25	100	50	0	100
Cefoxitina	N/A	N/A	N/A	50	N/A	100	N/A	100	100
Ceftazidima	N/A	N/A	N/A	50	N/A	100	100	0	100
Ceftriaxona	N/A	N/A	N/A	50	N/A	N/A	100	N/A	N/A
Ciprofloxacino	80	100	33,33	50	0	0	50	N/A	N/A
Clindamicina	50	95,83	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ertapenem	N/A	N/A	N/A	50	N/A	0	N/A	N/A	N/A
Estreptomicina 300	N/A	N/A	50	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Gentamicina	0	56,25	33,33	50	25	0	0	100	N/A
Imipenem	N/A	N/A	N/A	0	25	0	50	0	100
Levofloxacino	0	83,33	50	N/A	0	0	50	N/A	N/A
Meropenem	N/A	N/A	N/A	0	25	0	50	0	100
Oxacilina	14,29	95,83	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Penicilina g	70	100	50	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Piperacilina + tazobactam	N/A	N/A	N/A	37,50	0	N/A	50	0	N/A
Rifampicina	0	25,83	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sulfametoxazol + trimetoprima	0	83,33	N/A	50	N/A	50	0	0	0
Tetraciclina	0	20,83	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Vancomicina	0	NT	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Eritromicina	60	95	N/A	0	N/A	0	N/A	0	100

A: Acinetobacter, E: Enterobacter, K: Klebsiella, P: Pseudomonas, S: Staphylococcus, N/A: não se aplica



Uma das duas cepas de *Acinetobacter baumannii* isoladas durante o período do estudo apresentou resistência à amicacina, ampicilina + sulbactam, cefepime, ciprofloxacino, imipenem, levofloxacino, meropenem e piperacilina + tazobactam. Já a ceftazidima e a ceftriaxona foram resistentes aos dois isolados. Fenótipos de resistência não foram reportados e/ou identificados (Tabela 02).

Tabela 02. Fenótipos de resistência de isolados bacterianos obtidos de hemoculturas de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário de Minas Gerais, Patos de Minas, Brasil, 2019-2022.

Bactérias	N (%)	AmpC (%)	ESBL (%)	Carbapenemase (%)
<i>A. baumannii</i>	2 (3,92)	NA	NA	0
<i>E. cloacae</i>	2 (3,92)	2 (100)	NA	0
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,96)	NA	0	0
<i>K. ozaenae</i>	1 (1,96)	NA	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	8 (15,69)	NA	4 (50)	3 (37,5)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (7,84)	4 (100)	NA	0
<i>Serratia spp.</i>	1 (1,96)	0	NA	1 (100)
Total	19	6	4	4

Á: *Acinetobacter*, E: *Enterobacter*, K: *Klebsiella*, P: *Pseudomonas*, ESBL: betalactamases de espectro estendido

Apenas um isolado de *Escherichia coli* foi identificado. A cepa foi resistente apenas ao ciprofloxacino. A *Klebsiella ozaenae*, também identificada em uma única amostra, apresentou resistência a quatro dos 12 antimicrobianos testados, amicacina, ampicilina + sulbactam, ceftazidima e gentamicina.

O Complexo *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* foram sensíveis a todos os antimicrobianos testados. A *Serratia spp.* apresentou resistência à amicacina e sulfametoxazol+trimetopina. A triagem fenotípica para produção de carbapenemase foi positiva nessa cepa.

Discussão

A resistência de patógenos a antimicrobianos é um desafio mundial, principalmente, com o aumento da morbimortalidade e declínio na disponibilidade de novos medicamentos no mercado. O uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia do COVID-19 aumentou ainda mais a preocupação com o desenvolvimento e a disseminação de mecanismos de resistência em bactérias patogênicas^{12,13}. Neste estudo, culturas microbiológicas de amostras de sangue forneceram informações clinicamente relevantes sobre a distribuição epidemiológica e a taxa de resistência aos antimicrobianos. Nossos dados mostram que, no período entre 2019 e 2022, as bactérias Gram-positivas foram os patógenos mais identificados em hemoculturas, grande parte atribuível aos CoNS e ao *S. aureus*. Esse perfil também foi observada em outros países do mundo^{14,15}.

Apesar disso, no Brasil os dados são diversos. Estudo de vigilância nacional realizado em 16 hospitais brasileiros dispersos nas cinco regiões do Brasil mostrou que de 2007 a 2010 houve uma maior prevalência de bactérias Gram-negativas (59%) nas Unidades de Terapia Intensiva¹⁶. Por outro lado, resultados semelhantes ao desse estudo foram observados em um hospital terciário de Minas Gerais. Entre 2012 e 2014, aproximadamente, 60% das ICS-UTI foram de etiologia Gram-positiva, com grande predominância de CoNS (82,22% - 394/528)¹⁷. O Brasil é um país extenso territorialmente e com características sociodemográficas

heterogêneas, com regiões mais desenvolvidas concentradas ao sul do país. A heterogeneidade também pode ser retratada nos cuidados de assistência à saúde, protocolos institucionais, práticas preventivas e na gestão da infecção nosocomial. Desse modo, diferentes padrões de resistência antimicrobiana podem coexistir no país¹⁶.

Altas taxas de resistência à oxacilina foram observadas nas estafilococos coagulase negativo. Taxas semelhantes foram observadas no Brasil por Marra *et al.* (86,4%) e por Guzek *et al.* na Polônia (87,20%)^{15,16}. Felizmente, esses achados não se reproduziram em isolados de *S. aureus*, o que torna este fármaco uma opção de terapia empírica na instituição quando suspeita de ICS por esse patógeno¹⁸. Todas as CoNS isoladas apresentaram altíssimas taxas de resistência ao ciprofloxacino, a clindamicina, a penicilina e a eritromicina. Os genes *mecA*, *blaZ*, *ermA/B/C*, *aac-aphD* e *SCC-mec*, isolados em hospitais de Belo Horizonte, foram associados a um perfil de multirresistência semelhante ao encontrado neste estudo¹⁹. Opções como vancomicina, teicoplanina e linezolida apesar de não terem sido testada podem ser uma alternativa terapêutica para pacientes com suspeita de infecção por MRCoNS. Dados sugerem uma baixa resistência a estes fármacos no Brasil (1,7%)¹⁵.

Em conformidade com nossos dados, estudo chinês, realizado em seis UTI de um hospital terciário de grande porte, identificou baixa frequência de VRE (*Enterococcus* resistente à vancomicina), apenas cinco isolados em 681 hemoculturas positivas de paciente adultos¹⁰. Ampicilina associada à gentamicina ou ceftriaxona, ou penicilina mais gentamicina podem ser alternativas para o tratamento empírico nesses casos^{20,21}.

Apesar da maior frequência de infecções por bactérias Gram-positivas, em 2021 o número de infecções por bactérias Gram-negativas foi maior, e em 2022 a curva convergiu. Esse dado vai ao encontro do estudo SENTRY que destacou a *K. pneumoniae* (15,69%), *P. aeruginosa* (7,84%), *E. cloacae* (3,92%) e *A. baumannii* (3,92%) como os bastonetes Gram-negativos (BGN) mais isolados em ICS²². Esse crescente aumento de Gram-negativos na instituição, assim como já observado em outros lugares do Brasil tem importância prática, onde, em concordância com os dados presentes, torna obrigatório um agente direcionado a cobertura de Gram-negativos para terapia empírica em ICS adquiridas na UTI.

A partir dos dados analisados pode constatar-se que a resistência de bactérias Gram-negativas aos carbapenêmicos é preocupante, principalmente, em isolados de *K. pneumoniae* e *A. baumannii*. Sabe-se que infecções de corrente sanguínea secundárias a *K. pneumoniae* positiva para ESBL e/ou resistentes aos carbapenêmicos apresentam maior letalidade em 30 dias ou mortalidade intra-hospitalar²³. Resultados do Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY (América Latina, 2008-2010) já indicavam uma ampla disseminação de *Enterobacteriaceae* produtoras de *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases (KPC) e uma diminuição na suscetibilidade aos carbapenêmicos por *Acinetobacter spp.* na América Latina, em especial, no Brasil¹⁸. Dos isolados testados de *K. pneumoniae*, aproximadamente 40% foram resistentes a pelo menos um carbapenêmico, com triagem positiva para produção de carbapenemases. O gene KPC-2 é endêmico no hospital de estudo, assim como é no Brasil. Em pesquisa realizada na cidade de São Paulo foi observado um aumento significativo de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos (2011- 6,8% a 2015- 35,5%), com detecção de KPC-2 em 96,2% dos isolados no ano de 2015²⁴.



Além da produção de carbapenemases outro fenótipo de resistência foi identificado em cepas de *K. pneumoniae*. As β -lactamases de espectro estendido foram observadas em duas das três cepas resistentes aos carbapenêmicos. No total, quatro isolados apresentaram ESBL positivo e, como resultado, foi observada uma taxa de 50% de resistência às cefalosporina de 2ª a 4ª geração, bem como ao aztreonam. As cepas de *A. baumannii* também apresentaram 50% de resistência aos carbapenêmicos, porém nenhum fenótipo de resistência foi reportado. Polimixina isolada ou associada a outro antimicrobiano pode ser uma alternativa de escolha para a terapia empírica de ICS em paciente com fatores de risco para infecção por bactérias Gram-negativas multirresistentes e de alto risco, aminoglicosídeos pode ser uma alternativa quando na falta de outras opções, em ambos os casos com ressalva a implantação subsequente de uma estratégia de descalonamento após resultado de cultura^{25,26}. Embora a cepa de *K. pneumoniae* tenha demonstrado taxa de resistência de 37,5% à piperacilina + tazobactam evidências atuais sugerem o uso deste antimicrobiano apenas em infecções de baixo inóculo como aquelas de trato-urinário e infecções do trato biliar, mesmo quando bacteremia secundária. Infecções de alto inóculo (por exemplo, abscessos não drenados ou pneumonia) ou para pacientes com choque séptico, terapias de espectro mais ampliado são sugeridas²⁶. Vale ressaltar que a terapia empírica inadequada é um fator prognóstico importante para resultados insatisfatórios²³.

A participação da equipe multiprofissional no gerenciamento da terapia antimicrobiana em Unidade de Terapia Intensiva é fundamental, com destaque a participação dos farmacêuticos. Este profissional contribui na seleção, no monitoramento de efetividade e segurança, na auditoria dos resultados do consumo de antimicrobianos de forma prospectiva e retrospectiva, na otimização dos esquemas prescritos, no desenvolvimento e gerenciamento de diretrizes e políticas antimicrobianas e na capacitação e educação de equipes clínicas e pacientes. Os dados aqui apresentados dão suporte à tomada de decisão desses profissionais em todo o processo de gerência do uso de antibióticos, ao fornecer informações para apoio a escolhas empíricas mais assertivas.

Existem algumas limitações significativas neste estudo: o estudo está sujeito a vieses devido à sua característica retrospectiva; o volume padrão utilizado para as amostras de hemocultura (apenas dois frascos) limita a recuperação de todos os microrganismos causadores de ICS, a literatura sugere 4 frascos; por se tratar de um estudo unicêntrico, os achados não podem ser generalizados para outros hospitais. Por fim, destacamos que os possíveis fatores de risco para etiologia das ICS não puderam explorados nessa análise.

Conclusão

A multirresistência foi observada na instituição de estudo e, principalmente, preocupante em cepas Gram-negativas. Os resultados sugerem que agentes para cobertura tanto Gram-positiva, quanto Gram-negativa devem ser utilizados para tratamento empírico de ICS nas UTI. Para cepas Gram-negativas, antimicrobianos de amplo espectro como a polimixina, devem ser considerados em pacientes com fatores de risco para germes multirresistentes.

Fonte de financiamento

Declaramos que a pesquisa não recebeu nenhuma fonte de financiamento para sua realização.

Colaboradores

ECS: Projeto concepção, análise e interpretação dos dados; redação do artigo; DGR: Revisão crítica relevante ao conteúdo intelectual; CAA: Revisão crítica relevante ao conteúdo intelectual.

Declaração de conflito de interesse :

Os autores declaram não haver conflitos de interesses em relação a este artigo

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual; 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nhsn/psc/index.html>. Acesso em: 07 de janeiro de 2023.
- Lim SJ, Choi JY, Lee SJ, et al. Intensive care unit-acquired bloodstream infections: a 5-year retrospective analysis of a single tertiary care hospital in Korea. *Infection*. 2014;42(5):875-81. DOI: 10.1007/s15010-014-0651-z.
- Harte J, Soothill G, Samuel JGD, et al. Hospital-Acquired Blood Stream Infection in an Adult Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:3652130. DOI: 10.1155/2021/3652130.
- Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):266-284. DOI: 10.1007/s00134-020-05950-6.
- World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
- Pillonetto M, Jordão RT de S, Andraus GS, et al. The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil. *Frontiers in Public Health*. 2021. DOI: 10.3389/fpubh.2020.575536.
- Harassim L, Silva OLF, Pinheiro, LFS, et al. Fatores de risco e perfil do uso de antimicrobianos entre pacientes com infecção no trato urinário em uma unidade de terapia intensiva. *Research, Society and Development*. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13516>.
- Veloso LC., Alves GC., Carvalho LG, et al. Avaliação do perfil de resistência e sensibilidade antimicrobiana em casos de infecção do trato urinário no CTI em cidade do interior de Minas Gerais. *Rev Med Minas Gerais*. 2022. 32(Supl 06), S44-S53.
- BRAGA, IA. Estudo multicêntrico de infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva de adultos no Estado de Minas Gerais. Tese (Doutorado)- Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. 2019. DOI <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2019.1243>
- Jim O'Neill. Antimicrobial Resistance: tacking a crisis for the health and wealth of nations. *Review on Antimicrobial Resistance*. 2014. Disponível em: <https://wellcomecollection.org/>



- works/rdpck35v. Acesso em: 07 de fevereiro de 2023.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 07/2021. Critérios diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS): notificação nacional obrigatória para o ano de 2022. Brasília. 2021. 96p.
 12. Ansari S., Hays J. P., Kemp A., *et al.* The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights global perspective. JAC Antimicrob Resist. 2021; 3(2):dlab038. DOI: 10.1093/jacamr/dlab038.
 13. Malik SS, Mundra S. Increasing Consumption of Antibiotics during the COVID-19 Pandemic: Implications for Patient Health and Emerging Anti-Microbial Resistance. Antibiotics (Basel). 2022; 12(1):45. DOI: 10.3390/antibiotics12010045.
 14. Duan N, Sun L, Huang C, *et al.* Microbial Distribution and Antibiotic Susceptibility of Bloodstream Infections in Different Intensive Care Units. Front Microbiol. 2021; 12:792282. DOI: 10.3389/fmicb.2021.792282.
 15. Guzek A, Rybicki Z, Woźniak-Kosek A, *et al.* Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit: a Single-Center Retrospective Bacteriological Analysis Between 2007 and 2019. Pol J Microbiol. 2022; 71(2):263-277. DOI: 10.33073/pjm-2022-025.
 16. Marra, A. R., Camargo, L. F., Pignatari, A. C., *et al.* Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. J Clin Microbiol. 2011; 49(5):1866-71. DOI: 10.1128/JCM.00376-11.
 17. Sabino SS, Lima CA, Machado LG, *et al.* Infections and antimicrobial resistance in an adult intensive care unit in a Brazilian hospital and the influence of drug resistance on the thirty-day mortality among patients with bloodstream infections. Rev Soc Bras Med Trop. 2020; 53:e20190106. DOI: 10.1590/0037-8682-0106-2019.
 18. Beganovic M, Cusumano JA, Lopes V, *et al.* Comparative Effectiveness of Exclusive Exposure to Nafcillin or Oxacillin, Cefazolin, Piperacillin/Tazobactam, and Fluoroquinolones Among a National Cohort of Veterans With Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bloodstream Infection. Open Forum Infect Dis. 2019; 6(7):ofz270. DOI: 10.1093/ofid/ofz270.
 19. Pedroso, S. H. S. P., Sandes, S. H. C., Filho, R. A. T., *et al.* Coagulate-Negative Staphylococci Isolated from Human Bloodstream Infections Showed Multidrug Resistance Profile. Microb Drug Resist. 2018; 24(5):635-647. DOI: 10.1089/mdr.2017.0309.
 20. Fraser, Susan L. Enterococcal Infections Treatment & Management: Medical Care, Surgical Care, Consultations. 2023. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/216993-treatment>. Acesso em: 07 de fevereiro de 2023.
 21. Chaves, F., Garnacho-Montero, J., Del Pozo, J. L., *et al.* Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Med Intensiva (Engl Ed). 2018; 42(1):5-36. DOI: 10.1016/j.medin.2017.09.012.
 22. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, *et al.* Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 73(4):354-60. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007.
 23. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. Clin Microbiol Infect. 2020; 26(2):151-157. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.10.031.
 24. Bartolleti, F., Seco, B. M., Capuzzo Dos Santos, C., *et al.* Polymyxin B Resistance in Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae, São Paulo, Brazil. Emerg Infect Dis. 2016; 22(10):1849-51. DOI: 10.3201/eid2210.160695.
 25. Tsuji, B. T., Pogue, J. M., Zavascki, A. P., *et al.* International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy. 2019; 39(1):10-39. DOI: 10.1002/phar.2209.
 26. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev. 2018; 31(2):e00079-17. DOI: 10.1128/CMR.00079-17/

