

## FATORES DE RISCO ASSOCIADOS ÀS INFECÇÕES HOSPITALARES CAUSADAS POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE DOURADOS/MS

Kesia Esther da Silva<sup>1</sup>, Gabriel Teixeira Brito<sup>2</sup>, Simone Simionatto<sup>3</sup>

1. Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Grande Dourados (FCS-UFGD).
2. Auno de Medicina da Universidade Federal da Grande Dourados (FCS-UFGD) /**Apresentador**
3. Mestre em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Doutora e Pós-Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas. Professora Associada da Universidade Federal da Grande Dourados (FCBA-UFGD) /**Orientadora**

### Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto clínico e os fatores de risco associados a bactérias multirresistentes isoladas de pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI) para adultos no município de Dourados, MS. Durante setembro / 2015 a fevereiro / 2017, 53 cepas de Enterobacteriaceae multirresistentes foram isoladas. Em pacientes adultos, vários fatores de risco foram identificados, incluindo insuficiência renal, uso de cateter urinário, procedimentos cirúrgicos, uso prévio de carbapenêmicos e transferência entre unidades hospitalares. A mortalidade foi significativamente maior em pacientes infectados com cepas resistentes à polimixina do que naqueles com cepas sensíveis à polimixina. O estudo dos fatores de risco também mostrou que o uso de ventilação mecânica e a exposição à polimixina estiveram fortemente associadas à mortalidade dos pacientes incluídos no estudo.

**Autorização legal:** Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Grande Dourados (nº 877.292 / 2014).

**Palavras-chave:** Enterobacteriaceae; IRAS; Unidade de terapia intensiva

**Apoio financeiro:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (480949 / 2013-1), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, 88887.103413 / 2015-01). G.T.B recebeu bolsa do PIBIC da Universidade Federal da Grande Dourados.

### Introdução

As bactérias pertencentes à família Enterobacteriaceae representam um grande desafio no que tange às infecções relacionadas à assistência à saúde. Isso é consequência do surgimento de organismos que possuem mecanismos de resistência aos principais antimicrobianos, como a *Klebsiella pneumoniae* produtora de enzimas carbapenemase (KPC) (1–3). A resistência a maioria dos antimicrobianos deixa poucas alternativas, com as polimixinas sendo um dos poucos antimicrobianos que inibe a atividade de organismos produtores de carbapenemase (4). No entanto, o uso de polimixinas tem levado inevitavelmente ao surgimento de Enterobacteriaceae resistentes às polimixinas, que foram declaradas pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças como uma ameaça imediata à saúde pública, demandando intervenções urgentes e agressivas (5–7).

Estudos moleculares e bioquímicos têm demonstrado que as Enterobacteriaceae adquirem resistência às polimixinas por meio de mecanismos intrínsecos e transferíveis (6). A maioria das infecções é precedida por transporte assintomático, especialmente no intestino, que pode não ser aparente no momento da admissão na UTI (2). A colonização dessas bactérias adquiridas na UTI pode se originar de uma fonte exógena, por exemplo, através da transferência da bactéria de paciente para paciente, da transferência horizontal de genes de resistência localizados em elementos genéticos móveis ou da seleção dentro do hospedeiro de bactérias previamente indetectáveis (1).

O uso racional de antimicrobianos é fundamental para prevenir surtos e melhorar a evolução do paciente (1). Além disso, uma vez que estudos é mostrado importante associação entre cepas resistentes à polimixinae altas taxas de morbidade e mortalidade (8–10), é essencial o monitoramento desses organismos em ambientes hospitalares. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto clínico e os fatores de risco potenciais associados a cepas de Enterobacteriaceae multirresistentes isoladas de pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI) para adultos no município de Dourados, MS.

### Metodologia

Os dados foram coletados de pacientes internados em um hospital público terciário localizado em Dourados/MS, entre setembro de 2015 e janeiro de 2017. O hospital possui 237 leitos, distribuídos entre enfermarias e UTIs adulto, pediátrico, neonatal e serve como centro de referência terciário para 32 cidades, com uma média de 9.800 internações anuais. A maioria dos pacientes internados reside em Dourados.

Foi realizado um estudo de caso-controle. Um paciente foi considerado caso quando foi isolado de suas culturas clínicas uma cepa de Enterobacteriaceae resistente à polimixina durante o período de estudo. Os controles foram definidos como pacientes dos quais uma cepa de Enterobacteriaceae suscetível à polimixina foi isolada a partir de uma cultura clínica durante o período do estudo nas primeiras 48 horas após a admissão. Os

controles foram recrutados em uma proporção de 2: 1 para os casos. Casos e controles eram pacientes hospitalizados em UTIs e foram selecionados dentre pacientes internados dentro do período do estudo: pareados por idade, manifestação clínica, patógeno e enfermidade. Em seguida, o paciente foi retirado do pool de seleção de casos para evitar a inclusão do mesmo paciente mais de uma vez.

Os prontuários clínicos, de enfermagem e microbiológicos dos pacientes internados foram revisados retrospectivamente. Os seguintes dados foram registrados: dados demográficos, histórico médico, comorbidades, localização anterior à admissão, enfermidade de admissão, curso hospitalar (duração e localização da enfermidade), procedimentos invasivos (uso de dispositivos e cirurgia), ventilação mecânica, nutrição parenteral total, cateter urinário, tubo de drenagem, tubo nasogástrico, intubação traqueal, tratamento com imunossupressores e fonte de infecção (sangue, trato urinário, ferida, fonte respiratória ou outro).

Todos os dados clínicos foram depositados no banco de dados Research Electronic Data Capture (Redcap) e a análise estatística foi realizada pelo SAS v.9.2 (SAS Institute, Cary, NC, EUA), utilizando modelos univariados e multivariados. Foram realizadas análises univariadas para verificar as associações entre as variáveis dependentes e independentes e aquelas que alcançaram um nível de significância pré-especificado ( $p < 0,2$ ) foram incluídas na análise multivariável, ( $p < 0,05$ ) foi considerado estatisticamente significativo. Para avaliar a força das associações, uma análise de regressão logística foi usada para estimar os odds ratios (OR) brutos e ajustados e os intervalos de confiança de 95% (ICs).

## Resultados e Discussão

Foram isoladas 53 cepas de Enterobactérias resistentes à polimixina e produtoras de carbapenemase. Destes, 53 pacientes portadores de cepas resistentes à polimixina, 36 foram internados na UTI adulto e 17 foram internados na UTI neonatal. Entre os pacientes adultos (casos e controles), a mediana de idade foi de 56 anos (variação de 27 a 81 anos) e a maioria era do sexo feminino (64; 59%). Quarenta e seis (29%) tinham história de hospitalização anterior e as cepas foram recuperadas de pacientes 5 a 15 dias após a admissão. Não houve diferenças significativas ( $p > 0,05$ ) entre casos e controles em relação aos dados demográficos iniciais. Não houve diferenças significativas nas apresentações clínicas entre os pacientes com organismos resistentes à polimixina e suscetíveis à polimixina.

Os pacientes adultos ( $n = 108$ ) foram avaliados e a análise univariada encontrou vários fatores clínicos, incluindo diabetes mellitus, hipertensão, úlceras de decúbito, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca crônica, insuficiência respiratória, doença neurometabólica, neoplasia, doenças hematológicas, transplante de órgãos, cirurgia anterior e o uso de dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateter venoso central, cateter urinário) associado a organismos resistentes à polimixina. Além disso, internação anterior, permanência hospitalar prolongada, transferência entre unidades hospitalares e uso de antimicrobianos (aminoglicosídeos, carbapenêmicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e polimixinas) foram associados a organismos resistentes à polimixina.

A análise multivariada revelou que a insuficiência renal ( $p = 0,02$ ; OR 11,37; 95CI 1,0–128,63), o cateter urinário ( $p < 0,01$ ; OR 4,16; 95CI 38,82–366,07), a transferência entre unidades hospitalares ( $p = 0,03$ ; OR 9,98; 95 % CI 1,01–98,42), o uso de carbapenêmicos ( $p < 0,01$ ; OR 45,49; 95CI 6,93–298,62) e realização de um procedimento cirúrgico ( $p = 0,01$ ; OR 16,52; 95CI 2,83–96,32) foram todos independentemente associados ao isolamento de organismos resistentes polimixina. A maioria dos pacientes infectados com organismos resistentes à polimixina teve vários procedimentos cirúrgicos, incluindo traqueostomia (42,9%; 9/21), cirurgias gastrointestinais (38,1%; 8/21), nefrectomia (14,3%; 3/21) e cesariana (4,7%; 1/21).

A mortalidade foi significativamente maior em pacientes infectados com organismos resistentes à polimixina do que naqueles com cepas sensíveis à polimixina, 66,6% contra 18,1%, respectivamente ( $p < 0,01$ ; OR 8,01; 95CI 3,63–17,69). No geral, a mortalidade em 30 dias após o isolamento resistente à polimixina foi registrada em 36,1% ( $n = 13/36$ ) de pacientes adultos. A Análise de sobrevivência (curva de Kaplan-Meier) mostrou que a probabilidade cumulativa de morte nos 30 dias após a infecção foi significativamente maior para os pacientes infectados com cepas resistentes à polimixina ( $p < 0,01$ ).

As infecções causadas por cepas resistentes à polimixina estão se tornando um problema sério nas UTIs e são de grande preocupação devido às limitadas opções de tratamento e ao impacto desfavorável prognóstico (6,9). No presente estudo, descrevemos as características clínicas, fatores de risco e desfechos associados à cepa de Enterobacteriaceae resistente à polimixina em populações adultas admitidas em UTIs. Mostramos que insuficiência renal, procedimento cirúrgico, dispositivos de demora (cateter urinário) e transferência entre unidades hospitalares foram fatores de risco para aquisição de cepas resistentes à polimixina. Hospitalização anterior, infecção anterior resistente a carbapenêmicos e exposição a antibióticos (4,8,9,11) foram descritos como fatores de risco. Existem poucos relatos publicados de fatores de risco clínicos para resistência à polimixina, e a maioria deles relatou apenas associação (9,12,13). Pacientes com doenças críticas têm um risco aumentado de infecções (14). Em nosso estudo, os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e exposição a carbapenêmicos tiveram um risco impressionante de 16,5 e 45,5, respectivamente, de desenvolver infecção por resistência à polimixina e isso poderia contribuir para o aumento significativo da taxa de mortalidade desses pacientes.

A taxa de mortalidade geral de pacientes infectados com cepas resistentes à polimixina foi significativamente maior do que aquelas relatadas em estudos anteriores (4,8,9). Por outro lado, a mortalidade em 30 dias foi menor do que a identificada em estudos anteriores (15,16). Embora as aquisições de cepas resistentes à polimixina desempenhem um papel importante nas altas taxas de mortalidade, não constituem o

único fator de risco responsável pelos desfechos observados, visto que os pacientes apresentavam várias condições clínicas desfavoráveis (14,16).

### Conclusões

Os pontos de destaque deste estudo são a identificação de vários fatores de risco associados à aquisição de bactérias resistentes à polimixina na população adulta. O conhecimento dos fatores de risco específicos desses pacientes pode ajudar os gestores de saúde na seleção do tratamento mais adequado. Nossos resultados destacam a importância dos esforços de administração de antimicrobianos para minimizar o uso desnecessário deles. Devido às opções terapêuticas limitadas, a adesão aos protocolos de controle de infecção é de grande importância para reduzir a disseminação desses isolados

### Referências bibliográficas

1. Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ: The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. **Clin Infect Dis.** 2018; 66:489–93.
2. Livorsi DJ, Chorazy ML, Schweizer ML, Balkenende EC, Blevins AE, Nair R, et al.: A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. **Antimicrob Resist Infect Control.** 2018; 7:55.
3. Loon van K, Voor in 't holt AF, Vos MC: A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical. **Antimicrob Agents Chemother.** 2018; 62:1–18.
4. de Maio Carrilho CMD, Gaudereto JJ, Martins RCR, de Castro Lima VAC, de Oliveira LM, Urbano MR, et al.: Colistin-resistant Enterobacteriaceae infections: clinical and molecular characterization and analysis of in vitro synergy. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 2017; 87:253–57.
5. Govindaraj Vaithinathan A, Vanitha A: WHO global priority pathogens list on antibiotic resistance: an urgent need for action to integrate One Health data. **Perspect Public Health.** 2018; 138:87–88.
6. Jeannot K, Bolard A, Plésiat P: Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. **Int J Antimicrob Agents.** 2017; 49:526–35.
7. Rossi F, Girardello R, Cury AP, Di Gioia TSR, Almeida JN de, Duarte AJ da S: Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. **Braz J Infect Dis.** 2017; 21:98–101.
8. Wang Y, Tian G-B, Zhang R, Shen Y, Tyrrell JM, Huang X, et al.: Prevalence, risk factors, outcomes, and molecular epidemiology of mcr-1-positive Enterobacteriaceae in patients and healthy adults from China: an epidemiological and clinical study. **Lancet Infect Dis.** 2017; 17:390–99.
9. Büchler AC, Gehringer C, Widmer AF, Egli A, Tschudin-Sutter S: Risk factors for colistin-resistant Enterobacteriaceae in a low-endemicity setting for carbapenem resistance - a matched case-control study. **Euro Surveill.** 2018; 23:1–8.
10. Lai C-C, Lin Y-T, Lin Y-T, Lu M-C, Shi Z-Y, Chen Y-S, et al.: Clinical characteristics of patients with bacteraemia due to the emergence of mcr-1-harboring Enterobacteriaceae in humans and pigs in Taiwan. **Int J Antimicrob Agents.** 2018; 52:651–57.
11. Richter SE, Miller L, Uslan DZ, Bell D, Watson K, Humphries R, et al.: Risk Factors for Colistin Resistance among Gram-Negative Rods and Klebsiella pneumoniae Isolates. **J Clin Microbiol.** 2018; 56.
12. Prim N, Turbau M, Rivera A, Rodríguez-Navarro J, Coll P, Mirelis B: Prevalence of colistin resistance in clinical isolates of Enterobacteriaceae: A four-year cross-sectional study. **J Infect.** 2017; 75:493–98.
13. Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E, Chrysos G, Prekates A, Voutsinas D, et al.: Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing Klebsiella pneumoniae: a matched case-control study. **J Clin Microbiol.** 2010; 48:2271–74.
14. Li S, Jia X, Li C, Zou H, Liu H, Guo Y, et al.: Carbapenem-resistant and cephalosporin-susceptible Pseudomonas aeruginosa: a notable phenotype in patients with bacteremia. **Infect Drug Resist.** 2018; 11:1225–35.
15. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Spyropoulou A, Lambropoulou A, Sioulas N, Vamvakopoulou S, et al.: Molecular epidemiology and risk factors for colistin- or tigecycline-resistant carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in critically ill patients during a 7-year period. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 2018; 92:235–40.
16. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Gracia-Ahufinger I, Rivera Espinar F, Cano Á, Guzmán-Puche J, et al.: Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant Klebsiella pneumoniae with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems. **Antimicrob Agents Chemother.** 2017; 61:1–11.