

PERFIL E PREVALÊNCIA DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS ISOLADAS DE PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NO PERÍODO DE PRÉ E PÓS PANDEMIA COVID-19

PROFILE AND PREVALENCE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN GRAM-NEGATIVE BACTERIA ISOLATED FROM INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS IN THE PRE- AND POST-COVID-19 PANDEMIC PERIOD

Charon Adriane Santos Guerra^{1*}, Bruna Grasiely dos Santos Henrique¹, Graziella Nuernberg Back Brito²

¹Discente do Curso de Biomedicina do UniFUNVIC, Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba-SP

²Doutora, Docente do Curso de Biomedicina do UNIFUNVIC, Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba, SP

* Correspondência: prof.fabianapalhari.pinda@unifunvic.edu.br

RECEBIMENTO: 13/10/23 - ACEITE: 27/06/24

Resumo

O surto da infecção pelo coronavírus (SARS-CoV-2), nomeada como COVID-19 (em inglês coronavírus disease 2019), deflagrou um aumento das internações em UTIs, a fim de atender à população que evoluiu para as formas mais graves da doença. O ambiente hospitalar é considerado um grande reservatório de microrganismos com perfil oportunista e patogênico. Portanto, infecções que ocorrem em ambiente nosocomial são diferentes daquelas adquiridas na comunidade, nas quais bactérias Gram negativas resistentes aos antimicrobianos se destacam. O presente estudo buscou avaliar a prevalência de infecção bacteriana por bacilos Gram-negativos em pacientes internados na UTI do Hospital Maternidade Frei Galvão, Guaratinguetá -SP no intervalo de um ano (fevereiro de 2019 à fevereiro de 2020) que antecedeu a pandemia da COVID-19 no Brasil e o período de um ano (março de 2020 à março de 2021) durante a pandemia. Também foi avaliado o perfil de resistência destes isolados identificados em cada momento. Como resultado do estudo foi observado um aumento de 15,5% de resistência aos antimicrobianos no período de pandemia comparado ao ano de pré-pandemia, onde concluiu-se que a pandemia amplificou o uso prolongado de antibióticos dos pacientes internados que resultou na resistência dos microorganismos.

Palavras-chave: Resistência microbiana a medicamentos, Bactérias Gram-negativas, COVID-19, Unidade de Terapia Intensiva, Agentes antimicrobianos.

Abstract

The outbreak of coronavirus infection (SARS-CoV-2), named COVID-19 (coronavirus Disease 2019), triggered an increase in ICU admissions, in order to care for the population that evolved into the most serious forms of the disease. The hospital environment is considered a large reservoir of microorganisms with an opportunistic and pathogenic profile. Therefore, infections that occur in the nosocomial environment are different from those acquired in the community, in which Gram-negative bacteria resistant to antimicrobials stand out. The present study sought to evaluate the prevalence of bacterial infection by Gram-negative bacilli in patients admitted to the ICU of Hospital Maternidade Frei Galvão, Guaratinguetá -SP in the period of one year (February 2019 to February 2020) that preceded the COVID-19 pandemic. 19 in Brazil and a period of one year (March 2020 to March 2021) during a pandemic. The resistance profile of these isolates identified at each time point was also evaluated. As a result of the study, an increase of 15.5% in resistance to antimicrobials was presented during the pandemic period compared to the pre-pandemic year, where it was concluded that the pandemic amplified the prolonged use of antibiotics in hospitalized patients who resisted antibiotic resistance. microorganisms.

Keywords: Microbial drug resistance, Gram-negative bacteria, COVID-19, Intensive Care Unit, Antimicrobial agents.

Introdução

A COVID-19 é uma síndrome respiratória aguda grave (SRAG) infecciosa, causada pelo coronavírus. A doença apresentou alta transmissibilidade e ocasionou sintomas leves a graves, gerando elevada demanda por cuidados intensivos e milhares de óbitos. Em março de 2020 a COVID-19 foi caracterizada como pandemia.^{1,2} A partir deste momento, todas as medidas tomadas visaram evitar a superação da capacidade dos sistemas de saúde em atender à população que evoluiu para as formas mais graves da doença, pois nessas situações, eram necessárias internações em UTI e o uso de ventiladores pulmonares para o suporte respiratório desses casos.^{3,4}

O ambiente hospitalar é considerado um grande reservatório de microrganismos com perfil oportunista e patogênico, sendo que unidade de terapia intensiva (UTI) representa em torno de 30% das infecções nosocomiais que ocorrem nesse local. Há vários fatores que favorecem a presença de microrganismos na UTI, como a diversidade e disseminação desses agentes ocasionadas pelo fluxo de pacientes submetidos a cirurgias, o longo tempo de internação, doença de base, uso de cateteres urinários e venosos, ventilação mecânica, estado imunológico, idade e uso de medicações imunossupressoras. Dessa forma, os pacientes se tornam mais susceptíveis a adquirir infecções. Além disso, o tratamento empírico com antibióticos pode contribuir para uma elevada taxa de resistência aos antimicrobianos, dificultando o tratamento do paciente. Portanto, infecções que ocorrem em ambiente nosocomial são diferentes daquelas adquiridas na comunidade, nas quais bactérias Gram-negativas resistentes aos antimicrobianos se destacam.^{5,6}

O aumento significativo na ocupação de leitos 3,4 devido a complicações sistêmicas^{7,8} decorrentes da COVID-19 e a necessidade de procedimentos invasivos como forma de tratamento, pode ter proporcionado um ambiente favorável ao crescimento e transmissão de microrganismos de caráter oportunista, como bacilos Gram-negativos.

Em 2019, pouco mais de mil isolados de bactérias resistentes a antibióticos foram enviados por laboratórios de saúde pública de diversos estados do país para análise aprofundada no Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), que atua como laboratório de retaguarda da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Sub-rede RM), instituída pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pelo Ministério da Saúde (MS)¹⁰. Em 2020, primeiro ano da pandemia de COVID-19, o número de amostras positivas passou para quase 2 mil. Em 2021, apenas no período de janeiro a outubro, o índice ultrapassa 3,7 mil amostras confirmadas, um aumento de mais de três vezes em relação a 2019, período pré-pandemia.^{2,10}

O aumento do uso de antibióticos nos hospitais durante a emergência sanitária tem sido apontado em pesquisas no Brasil e no exterior, com alguns trabalhos sugerindo prescrição exagerada. Um grande estudo internacional publicado em janeiro, por exemplo, identificou tratamento com antibióticos em mais de 70% dos pacientes internados por Covid-19. Em contrapartida, a presença de coinfeções causadas por bactérias foi estimada em 8%.^{5,10}

O cenário de resistência bacteriana é alarmante, à medida que a propagação de superbactérias continua a se expandir de maneira incessante. Dessa forma, o objetivo deste presente estudo é comparar a prevalência de infecção bacteriana por bacilos Gram-negativos no período pré pandemia (fevereiro de 2019 a fevereiro de 2020) com o período de pandemia da COVID-19 (março de 2020 a março de 2021) e verificar se houve diferença no perfil de resistência dos isolados identificados nos diferentes períodos.

Método

Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado a partir da análise de dados contidos nos prontuários de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital e Maternidade Frei Galvão, Guaratinguetá-SP, no período de fevereiro de 2019 a março de 2021. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número 5.465.914.

Para coleta de dados foram consideradas as seguintes variáveis: data da coleta da amostra, número de prontuário do paciente, sexo, tipo de amostra biológica, microrganismo isolado e identificado e resultado do antibiograma. Os resultados obtidos após análise foram apresentados em gráficos, sem identificação do paciente.

Foram considerados para análises todos os prontuários de pacientes internados na UTI que apresentaram cultura positiva para bacilos Gram-negativos e que realizaram o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos no período determinado. Foram considerados critérios de exclusão pacientes com resultado de cultura identificados com bacilos Gram-positivos.

Resultados

Como pode ser observado na figura 1, no período pré pandemia a porcentagem de bactérias resistentes era de 31,5% e no período de pandemia COVID-19 este número foi para 47% como é demonstrado na figura 2, sendo assim, pode-se notar que houve aumento de 15,5% de microrganismos resistentes aos antimicrobianos durante o período de pandemia COVID-19 em comparação ao período pré pandemia.

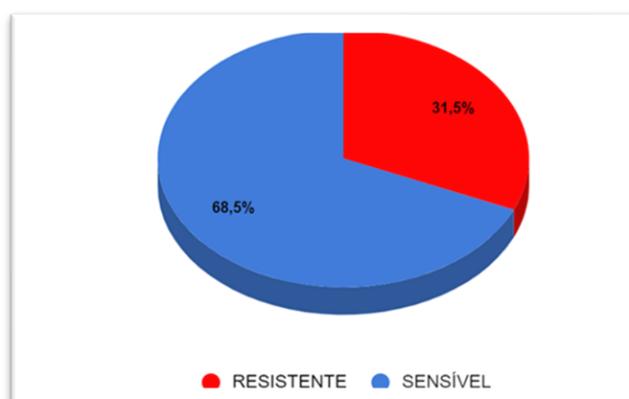


Figura 1: Perfil de sensibilidade antimicrobiana pré pandemia COVID-19 (N=197)

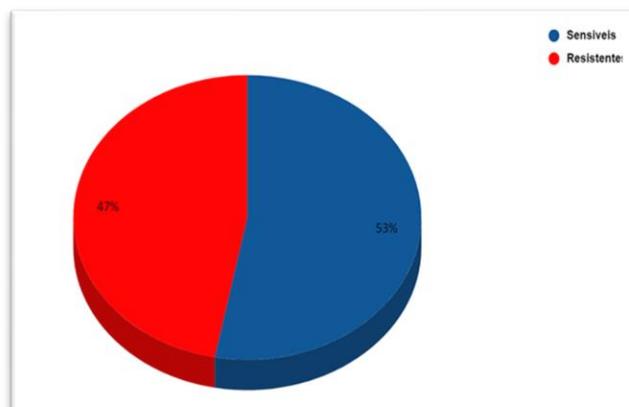


Figura 2: Perfil de sensibilidade antimicrobiana durante a pandemia COVID-19 (N=238)

Dentre os microrganismos presentes na UTI no ano de 2019, *Klebsiella pneumoniae* (40,7%) e *Escherichia coli* (26,0%) foram os responsáveis pelo maior número de infecções no período pré pandemia COVID-19, como pode-se observar na figura 3.

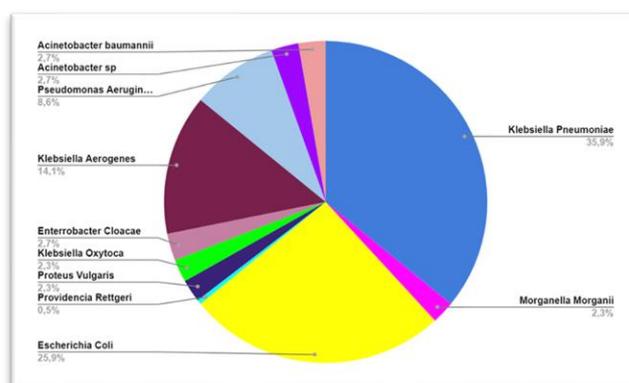


Figura 3: Infecções causadas por bactérias gram-negativas dentro da UTI na pré pandemia (N=197)

Conforme a figura 4, durante o período de Pandemia COVID-19, na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Maternidade Frei Galvão de Guaratinguetá-SP, os microrganismos *Klebsiella pneumoniae* (35,9%) e *Escherichia coli* (25,9%) continuaram sendo prevalentes neste ambiente, entretanto, *Klebsiella aerogenes* (14,1%) apresentou um aumento significativo, de aproximadamente 9,2%, entre a pré pandemia e o período pandemia.

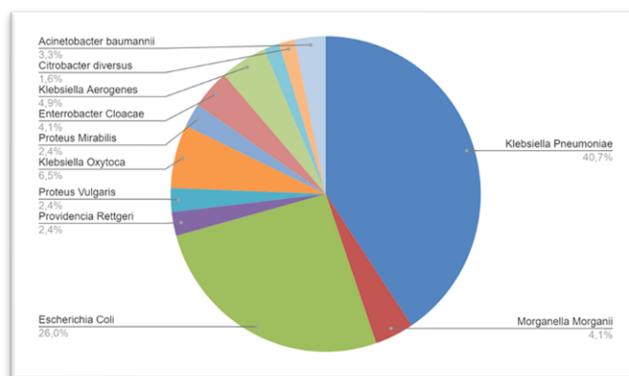


Figura 4: Infecções causadas por bactérias gram-negativas dentro da UTI durante a pandemia (N=238)

Como demonstra a figura 5 Em 2019, no período pré pandemia, os microrganismos se mostraram resistentes aos antimicrobianos Ampicilina, Amoxicilina, Cefalotina, Ampicilina/Sulbactam e Sulfametazol/Trimetropin.

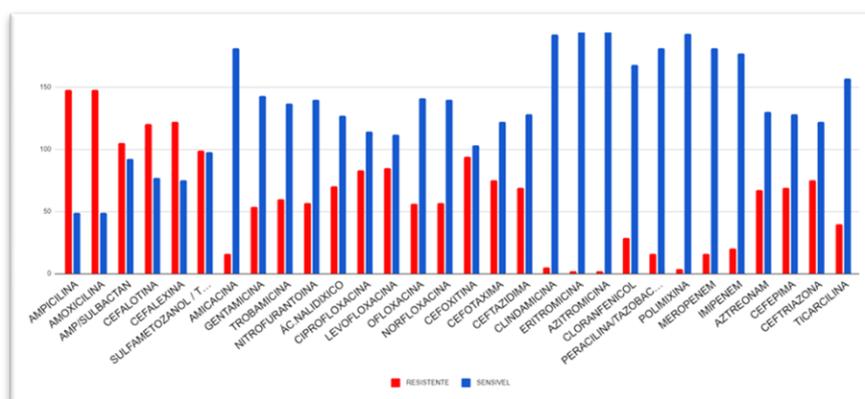


Figura 5: Resistência aos antimicrobianos na pré pandemia COVID-19 com a análise de 197 prontuários. (N=197)

De maneira distinta, a figura 6 aponta que em 2020 os microrganismos mostraram-se resistentes aos antimicrobianos Cefepime, Ciprofloxacino, Cefoxitina, Ceftriaxone, Ceftazidima e Gentamicina, contudo a resistência aos antimicrobianos Ampicilina/Sulbactam e Sulfametazol/Trimetropin ainda foi observada.

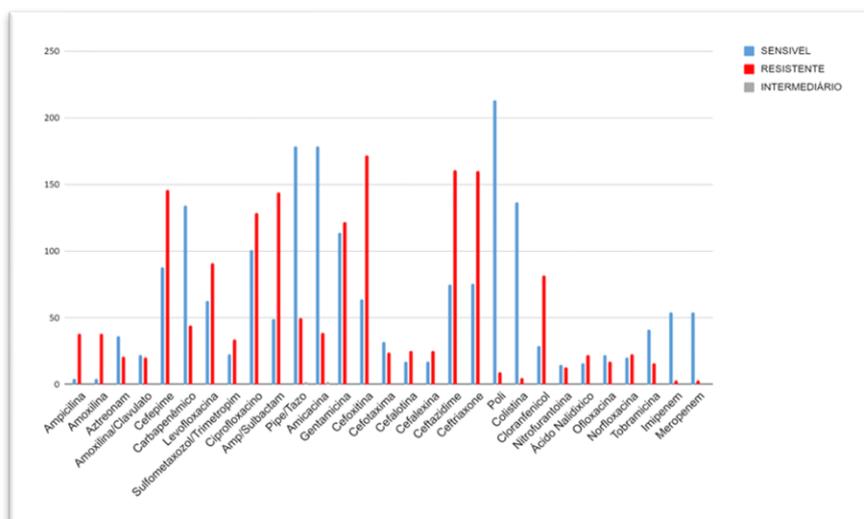


Figura 6: Resistência antimicrobiana na pandemia COVID-19 com a análise de 238 prontuários. (N=238)

Durante o período de pandemia, no teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, as 79 cepas isoladas de *Klebsiella pneumoniae* apresentaram maior resistência a Ceftazidima (64-81,01%), Ceftriaxona (60-75,75%), Cefepime (57-72,15%), Cefoxitina (56-70,89%) e Ampicilina/Sulbactam (56-70,89%). Também foram isoladas 57 cepas de *Escherichia coli*, que se mostraram ser resistentes à Ampicilina (21-36,84%), Amoxicilina (21-36,84%), Ampicilina/Sulbactam (23-40,35%), Ceftazidime (20-35,09%), Ceftriaxona (20-35,09%) e Cefepime (19-33,33%). E as 31 cepas de *Klebsiella aerogenes* identificadas, apresentaram resistência aos antibacterianos Ampicilina/Sulbactam (27-87,10%), Ceftazidime (30-96,77%), Ceftriaxona (30-96,77%), Cefepime (30-96,77%), Cefoxitina (28-90,32%), Ciprofloxacino (23-74,19%), Polimixina (23-74,19%) e Piperacilina/Tazobactam (23-74,19%).

Discussão

A pandemia de COVID-19 provocou um colapso no sistema de saúde, que ocasionou em uma sobrecarga nas UTI. Isso enfraqueceu as medidas de controle de infecções neste ambiente, o que pode ter favorecido a disseminação de microrganismos entre pacientes debilitados que já estavam expostos a diversos medicamentos por períodos prolongados. No presente estudo, pode-se observar que a resistência bacteriana aumentou em 15,5% durante o período de pandemia COVID-19 nas UTIs do Hospital Maternidade Frei Galvão. Os bacilos Gram-negativos que se destacaram foram *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, espécies que foram prevalentes nos

dois períodos analisados e responsáveis pelo maior número de infecções. Isolados de *Klebsiella aerogenes* representaram um aumento de 9,2% no período da pandemia.

Klebsiella pneumoniae é um importante patógeno que causa infecções do trato urinário, pneumonia, e infecções abdominais em pacientes imunocomprometidos com doenças subjacentes graves. Das bactérias gram-negativas relacionadas às infecções de corrente sanguínea, *Klebsiella pneumoniae* é o segundo mais isolado, sendo o primeiro *Escherichia coli*.¹² Pode-se observar nesse estudo, que este microrganismo foi encontrado no período pré-pandemia com maior recorrência em isolados de urocultura (67,85%), secreção traqueal (5,35%) e ponta de cateter (23,21%); já no período da pandemia, o maior isolamento ocorreu nas amostras de urocultura (43,04%), hemocultura (21,52%), ponta de cateter (12,66%) e secreção traqueal (11,39%).

A espécie *Escherichia coli* é uma bactéria gram-negativa, em formato de bastonete, da ordem *Enterobacteriale*, que pode afetar o trato intestinal e urinário. É uma bactéria anaeróbica facultativa que pode possuir flagelos para sua locomoção ou podem ser imóveis. Algumas cepas de *Escherichia coli* são comensais no trato intestinal, por isso normalmente não é uma bactéria patogênica, porém alguns fatores genéticos contribuem para a sua virulência, fazendo com que se torne um microrganismo adaptado ao meio e causador de doenças¹³. No período pré-pandemia, *Escherichia coli* foi encontrada em amostras de urocultura (88,13%). No período da pandemia a maior prevalência também foi em uroculturas (71,93%), seguida por hemoculturas (10,53%), *swab* inguinal (7,02%) e em líquido abdominal (5,26%).

Antes nomeado como *Aerobacter aerogenes*, a posição taxonômica de *Klebsiella aerogenes* tem sido discutida desde 1960 quando foi nomeado como *Enterobacter aerogenes* por Hormaeche e Edwards.¹⁴ A análise do sequenciamento de genoma total de amostras clínicas resistentes a múltiplos antimicrobianos sugeriram reclassificar *E. aerogenes* para o gênero *Klebsiella* como *K. aeromobilis*, devido à mobilidade conferida por flagelos peritríquios e seu parentesco genético com o gênero¹⁵. Este microrganismo tem se destacado como um importante patógeno hospitalar. A prevalência desta espécie bacteriana aumentou consideravelmente desde a introdução das cefalosporinas de espectro estendido na prática clínica.¹⁶ Na pré pandemia esta espécie foi encontrada em uroculturas (22,58%), ponta de cateteres (9,67%) e nas amostras de secreção traqueal (12,90%); já no período pandemia foi identificada em uroculturas (41,93%), secreção traqueal (22,58%), ponta de cateter (9,68%), hemocultura (9,68%) e *swab* inguinal (9,68%).

A resistência bacteriana é um fenômeno complexo impulsionado por diversos fatores que criam uma pressão seletiva no ambiente. O uso indiscriminado e inadequado de antibióticos desempenha um papel fundamental, permitindo que as bactérias desenvolvam mecanismos de

defesa contra esses medicamentos. Além disso, a transmissão de genes de resistência entre diferentes espécies bacterianas contribui para a disseminação rápida desses mecanismos.

Durante o período que antecedeu a pandemia o perfil de resistência estava mais restrito a cinco classes de antimicrobianos, e pode-se observar que durante a pandemia houve um aumento de fármacos no qual os microrganismos se mostraram resistentes. Pode-se inferir que o aumento do uso de diversos antimicrobianos para o tratamento das complicações inerentes a COVID-19, pode ter contribuído para o desenvolvimento de mecanismos de resistência neste período.

Conclusão

Dessa forma, pode-se concluir que a pandemia amplificou a utilização prolongada de antibióticos entre pacientes já fragilizados dentro da UTI. Isso, por sua vez, resultou em um aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos durante o período pandêmico em contraste com o período anterior à pandemia. Os achados reforçam a necessidade de adotar medidas para conter a administração excessiva de agentes antimicrobianos no contexto hospitalar, evitando, por conseguinte, a propagação de bactérias resistentes a múltiplos tratamentos.

Referências

1. Gomes C. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Braz J Implantol Health Sciences*. 2020;2(3):1-4.
2. Campos MR, Schramm JMA, Emmerick ICM, Rodrigues JM, Avelar FG, Pimentel TG. Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020;36(11):e00148920. DOI:10.1590/0102-311X00148920
3. Rache B, Rocha R, Nunes L, Spinola P, Malik AM, Massuda A. Necessidades de infraestrutura do SUS em preparo à COVID-19: leitos de UTI, respiradores e ocupação hospitalar. *Nota Técnica*. 2020;3:1-5.
4. Moreira RS. COVID-19: unidades de terapia intensiva, ventiladores mecânicos e perfis latentes de mortalidade associados à letalidade no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020;36(5):e00080020. doi:10.1590/0102-311X00080020
5. Oliveira MEF, Araújo DG, Oliveira SR. Resistência de bacilos Gram-negativos não fermentadores isolados de hemoculturas de um hospital de emergência. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2011;53(2):87-91.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

7. Mota FS, Oliveira HA, Souto RCF. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. RBAC. 2018;50(3):270-7.
8. Bezerra TC, Vieira KA, Abreu JM, Lopes FM, Couto IN, Vasconcelos LC, et al. Covid-19 e suas manifestações sistêmicas. Brazilian Journal of Health Review. 2020;3(5):14633-43.
9. Carvalho FRS, Gobbi LC, Casotti GC, Lyra MED, Tiussi LM, Caetano AJF, et al. Fisiopatologia da COVID-19: repercussões sistêmicas. UNESC em Revista. 2020;4(2):170-84.
10. Fiocruz. Detecção de bactérias resistentes a antibióticos triplicou na pandemia. Fiocruz: Rio de Janeiro, Brasil, 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/deteccao-de-bacterias-resistentes-antibioticos-triplicou-na-pandemia>.
11. Santos NQ. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. Texto & Contexto Enfermagem. 2004;13(esp):64-70. DOI: 10.1590/S0104-07072004000500007
12. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clinical Microbiology Reviews. 1998;11(4):589-603.
13. Tortora G J, Funke BR, Case CL. Microbiologia. Porto Alegre, Artmed. 2017.
14. Hormaeche E, Edwards PR. A proposed genus Enterobacter. Int Bull Bacteriol Nomencl Taxon. 1960;10(2):71-4.
15. Diene SM, Merhej V, Henry M, El Filali A, Roux V, Robert C, et al. The rhizome of the multidrug-resistant Enterobacter aerogenes genome reveals how new “killer bugs” are created because of a sympatric lifestyle. Mol Biol Evol. 2013;30(2):369-383. DOI: 10.1093/molbev/mss236
16. Biendo M, Canarelli B, Thomas D, Rousseau F, Hamdad F, Adjide C, Laurans G, et al. Successive emergence of extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacter aerogenes isolates in a university hospital. J Clin Microbiol. 2008;46(3):1037-44. DOI: 10.1128/jcm.00197-07