

RESUMO: *Enterococcus* spp. são cocos gram-positivo em cadeia, anaeróbios facultativos e residentes comensais da microbiota intestinal, entretanto possuem a capacidade de causar infecções, principalmente em pacientes imunodeprimidos. As espécies de *Enterococcus* mais comuns, em seres humanos, são *Enterococcus faecalis* (Efc) e o *Enterococcus faecium* (Efm). Na década de 1980 começaram a surgir os primeiros relatos de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE), e com seu aumento, *Enterococcus* sensíveis a vancomicina (VSE) perderam sua relevância. Entretanto, há estudos recentes que evidenciam desfechos dos VSE tão impactantes quanto os dos VRE, evidenciando sua importância. O presente trabalho busca elucidar o impacto clínico causado por Efc e Efm sensíveis a vancomicina (VSEfc e VSEfm) nos pacientes em um hospital terciário do sul do Brasil. Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo realizado no Hospital Universitário da cidade de Londrina/PR. A amostra abrange todos os pacientes admitidos de agosto de 2022 a agosto de 2023 que apresentaram hemocultura ou urocultura positiva para VSEfc ou VSfm. A população de estudo contou com 52 pacientes, com 53,85% dos pacientes sendo do sexo masculino. A mediana de idade foi de 66,5 anos e as comorbidades mais prevalentes foram as relacionadas aos sistemas cardiovascular (61,54%) e renal (34,62%). Quanto ao tempo de internação, 25% dos pacientes ficaram internados de um a 14 dias enquanto 75% ficaram internados 15 dias ou mais. A maioria das espécies identificadas era de Efc (51,92%) e as infecções por urina foram mais relacionadas ao Efm (76,19% das uroculturas) e as sanguíneas com Efc (70,97% das hemoculturas). Houve uso prévio de ventilação mecânica (VM) em 63,46% dos pacientes e de hemodiálise em 55,77%. Verificou-se que 81,82% dos pacientes que necessitaram de VM adquiriram o *Enterococcus* por IRAS e 18,18% eram infecções comunitárias. Entre os pacientes que permaneceram internados por 15 dias ou mais, 61,54% infectados por Efc. Verificou-se que 61,54% da amostra foi a óbito. Foi considerado sucesso terapêutico quanto ao tratamento do *Enterococcus* em 67,31% dos pacientes, que apresentaram cultura negativa subsequente para em amostra do mesmo sítio de infecção. Entre os pacientes com desfecho de óbito sem sucesso terapêutico, 75% eram do sexo masculino e 62,5% possuíam 70 anos ou mais. O presente estudo evidenciou que VSEfc foi mais relacionado a infecções sanguíneas e a um maior tempo de internação e VSEfm foi mais relacionado a infecções urinárias. Os óbitos sem sucesso terapêutico foram associados ao sexo masculino e aos pacientes com 70 anos ou mais. Quanto ao óbito como desfecho na população geral, este foi mais relacionado aos pacientes do sexo masculino, idade de 60 anos ou mais e ao uso prévio de CVC, HD e/ou VM.

PALAVRAS-CHAVE: *Enterococcus*; Infecção hospitalar; Indicadores de morbimortalidade

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são infecções adquiridas pelos pacientes, decorrentes da sua estadia ou de procedimentos realizados no hospital, não sendo presentes no momento da admissão no serviço de saúde. Cerca de 3 a 15% dos pacientes hospitalizados no Brasil desenvolvem IRAS (Rhoden, 2021) e a sua ocorrência acarreta danos ao paciente, maior necessidade de uso de medicamentos, aumento dos custos da internação e piores prognósticos. Os desfechos são ainda piores quando o microrganismo envolvido é uma bactéria multirresistente (BMR), responsáveis por cerca de 700.000 mortes durante o ano, número que pode subir para 10 milhões em 2050 se não houver intervenção para mitigar esse crescimento (Loyola-Cruz, 2023).

O *Enterococcus* spp. é um coco gram-positivo em cadeia, anaeróbio-facultativo residente comensal da microbiota intestinal (García-Solache, 2019). Possuem uma capacidade intrínseca de resistência bacteriana a cefalosporinas e aminoglicosídeos (Cantón, 2013), além de serem capazes de adquirir novos genes de resistência, favorecendo seu estabelecimento em ambientes hospitalares (Rubinstein, 2013). Assim sendo, é uma das principais causas de IRAS, acarretando principalmente infecções em trato urinário, bacteremia, endocardite, infecção de sítio cirúrgico, abdômen, pele e partes moles e infecções associadas a dispositivos invasivos. Os mais comuns nos humanos são *E. faecalis*, mais virulento, e *E. faecium*, que possui maior capacidade de resistência aos antibióticos (García-Solache, 2019).

Na década de 1980 começaram a surgir os *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE), sendo que hoje essas cepas representam cerca de 80-90% dos *E. faecium* e 5-10% dos *E. faecalis* (Cantón, 2013). São fatores de risco para a colonização por VRE o uso de antibióticos durante a admissão, procedimentos cirúrgicos e pacientes dialíticos, imunossuprimidos e com malignidade hematológica (Reys, 2016; Sakka, 2007). A prevalência de VRE entre os *Enterococcus* spp. varia de 10-35%, sendo que estudos mostraram que as cepas resistentes podiam aumentar em cerca de duas vezes os índices de morbimortalidade (Cantón, 2013) (Reys, 2016), podendo elevar aumentar em cerca de 2,5 a mortalidade (Diaz-Granados, 2005).

Devido à grande disseminação pelos VRE pelo mundo, bem como de diversos outros microrganismos com multi-resistência a drogas, muitas pesquisas foram desenvolvidas para entender suas características e impactos clínicos. Foi então considerado prioritário o estudo desses patógenos a fim de se elucidar as melhores maneiras para o seu combate, diminuindo a disseminação e morbimortalidade causada por eles. Com isso tem se desenvolvido diversas políticas para o controle de infecções e atenuação dos impactos clínicos das bactérias multirresistentes (Rice, 2008).

Diante desse cenário, os microrganismos sensíveis como os *Enterococcus* sensíveis a vancomicina (VSE) acabaram sendo de certa forma esquecidos e menos estudados, com poucas pesquisas sendo elaboradas sobre esse tema (Hansen, 2023). Entretanto, há estudos que evidenciam que os VSE possuem impactos semelhantes aos VRE, sendo igualmente capazes de acarretar bacteremia, infecções do trato urinário e sepse. Em uma pesquisa realizada na Dinamarca por Bager et al. foi encontrado que não houve diferença na mortalidade entre os VSE e VRE (Bager, 2024). Assim sendo, os impactos causados pelos VRE podem ser vistos como apenas uma fração de problema maior, sendo necessário o estudo de microrganismos que ainda não apresentam um perfil de resistência significativo, mas que também apresentam altos índices de morbimortalidade (Hansen, 2023).

Considerando que a prevalência e índices de morbimortalidade variam conforme a epidemiologia local e as características hospitalares e que ainda não se possui clareza quanto ao atual impacto dos VSE, é de extrema importância compreender a atual realidade desse microrganismo em um hospital do sul do Brasil vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Com isso, será possível melhorar o atendimento ao paciente e reforçar os programas de manejo antimicrobiano, permitindo o uso racional de antibióticos e o controle eficaz da infecção.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento

Estudo retrospectivo, transversal e observacional.

Local do estudo

Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU/UEL). Este é um hospital escola, terciário, e um centro de referência para cuidados de saúde no norte do Paraná e região. Vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), conta com 400 leitos, que servem exclusivamente ao atendimento público.

Amostra

Amostragem de conveniência de todos os pacientes admitidos no HU/UEL de forma consecutiva no período de agosto de 2022 a agosto de 2023.

Critérios de seleção

- Inclusão: Todos os pacientes com hemocultura ou urocultura positiva para *E. faecium* ou *E. faecalis* sensíveis.
- Exclusão: Pacientes com dados incompletos no prontuário.

Coleta de dados

Os dados coletados dos pacientes serão: idade, sexo, data de internação no hospital, data de alta do hospital, presença de comorbidades e desfecho hospitalar.

Dados diários durante internação: uso de antimicrobianos, uso de cateter venoso central, ventilação mecânica, sonda vesical de demora e necessidade de hemodiálise;

Dados microbiológicos: amostras biológicas (culturas) clínicas de rotina; culturas de vigilância.

A fonte utilizada para a coleta de dados será o prontuário do paciente. Os pacientes serão acompanhados até o desfecho final, considerado estado vital na saída do hospital.

Análise estatística

Variáveis contínuas serão expressas como média e desvio padrão (para o caso de distribuição gaussiana) e como mediana e interquartis (se distribuição não gaussiana). As variáveis categóricas expressas como proporção. O teste t de Student, ou equivalente não paramétrico (Mann-Whitney) quando com distribuição não gaussiana, será usado para a comparação das variáveis contínuas. As variáveis categóricas serão comparadas usando o teste de Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher conforme indicado. O nível de significância utilizado de 5% e as análises realizadas utilizando-se o programa MedCalc para Windows.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o CAAE número 28316819.0.0000.5231.

RESULTADOS

A população de estudo contou com 52 pacientes que apresentaram cultura de sangue ou urina positivas para VSEfc ou VSEfm, de agosto de 2022 a agosto de 2023. Verificou-se que 53,85% dos pacientes eram do sexo masculino e 46,15% do sexo feminino. A mediana de idade foi de 66,5 anos, sendo de 63 para os homens e 68 para as mulheres. Pacientes idosos formaram a maioria da amostra estudada, com 67,31% apresentando 60 anos ou mais e 40,38% com 70 anos ou mais.

As comorbidades mais prevalentes foram as relacionadas aos sistemas cardiovascular (61,54%), renal (34,62%) e neurológico (28,85%). Quanto ao tempo de internação, a maioria dos pacientes apresentaram internação prolongada, sendo que 25% dos pacientes ficaram internados de um a 14 dias enquanto 75% ficaram internados 15 dias ou mais. O intervalo que internação com a maior parcela da população do estudo foi a de 31 a 60 dias (28,85%). Quanto os procedimentos invasivos pré-infecção, foi necessário o uso de sonda vesical de demora (SVD) em 92,31% dos pacientes, cateter venoso central (CVC) em 82,69%, ventilação mecânica (VM) em 63,46% e hemodiálise (HD) em 55,77%.

A maioria das infecções foram da corrente sanguínea (59,62%), com 40,38% sendo infecções urinárias. A maior parte das espécies identificadas era de Efc (51,92%) seguida por Efm (48,08%). As infecções por urina foram mais relacionadas ao Efm (76,19% das uroculturas) e as sanguíneas com Efc (70,97% das hemoculturas). Dos pacientes avaliados, em 71,15% a origem do *Enterococcus* foi através de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e em 28,85% a origem foi comunitária. Quanto ao desfecho dos pacientes, verificou-se que 61,54% foram a óbito enquanto 38,46% receberam alta hospitalar. Foi considerado sucesso terapêutico quanto ao tratamento do *Enterococcus* em 67,31% dos pacientes, que apresentaram cultura negativa subsequente em amostra do mesmo sítio de infecção, com 32,69% vindo a óbito sem sucesso terapêutico.

As análises estatísticas com $p<0,5$ evidenciaram que as infecções sanguíneas foram mais relacionadas ao Efc (RR 2,98), com esta espécie sendo também relacionada a internação de 15 dias ou mais (RR 1,48). Além do mais, a necessidade de VM foi mais relacionada as infecções por IRAS do que por patógenos comunitários (RR 1,82). O sexo masculino apresentou maior propensão tanto para o óbito relacionado a população geral (RR 1,88) quanto para o óbito sem sucesso terapêutico (RR 2,57). A idade avançada também apresentou maior risco para fatalidade, com significância estatística a partir de 60 ano ou mais para óbito relacionado a população geral (RR 2,10) e a partir de 70 anos ou mais para óbito sem sucesso terapêutico (RR 2,46). Os procedimentos invasivos prévios a infecção relacionada ao desfecho desfavorável foram o CVC (RR 6,48), a HD (RR 2,83) e a VM (RR 3,1).

| CARACTERÍSTICAS | VSE (N = 52) |
|-------------------------|--------------|
| Idade (mediana) | 66,5 |
| Masculino | 63 |
| Feminino | 68 |
| Sexo (%) | |
| Masculino | 53,85 |
| Feminino | 46,15 |
| Tempo de internação (%) | |
| 1 a 14 dias | 25 |
| 15 a 30 dias | 21,15 |
| 31 a 60 dias | 28,85 |
| >60 dias | 25 |
| Origem de infecção (%) | |
| IRAS | 71,15 |
| Comunitária | 28,85 |
| Sítio de infecção | |
| Urina | 40,38 |
| Sangue | 59,62 |

| | |
|--------------------------------|-------|
| Espécie (%) | |
| E. faecium | 48,08 |
| E. faecalis | 51,92 |
| Comorbidades (%) | |
| Cardiovascular | 61,54 |
| Diabetes | 25 |
| Pulmonar | 23,08 |
| Renal | 34,62 |
| Neurológica | 28,85 |
| TGI | 26,92 |
| Uso de ATB pré-infecção (%) | 84,62 |
| Procedimentos invasivos (%) | |
| VM | 63,46 |
| CVC | 82,69 |
| SVD | 92,31 |
| Hemodiálise | 55,77 |
| Desfecho (%) | |
| Óbitos sem sucesso terapêutico | 30,76 |

Tabela 1 – Perfil epidemiológico dos pacientes infectados por VSE no Hospital Universitário de Londrina/PR de agosto de 2022 a agosto de 2023.

Legenda: VSE = *Enterococcus* sensível à vancomicina; IRAS = infecção relacionada à assistência à saúde; TGI = trato gastrointestinal; ATB = antibiótico; VM = ventilação mecânica; CVC = cateter venoso central; SVD = sonda vesical de demora.

Fonte: o próprio autor.

| DESFECHO | VARIÁVEL (PERCENTUAL) | | | RR |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--|------|
| Óbito | >=60 anos (74,29%) | <60 anos (35,29%) | | 2,10 |
| | Sexo masculino (78,57%) | Sexo Feminino (41,67%) | | 1,88 |
| | Uso de CVC (72,09%) | Não uso de CVC (11,11%) | | 6,48 |
| | Uso de VM (81,82%) | Não usou VM (26,32%) | | 3,10 |
| | Hemodiálise (HD) (86,21%) | Não realizou HD (30,43%) | | 2,83 |
| Óbito sem sucesso terapêutico | Sexo masculino (42,86%) | Sexo feminino (16,47%) | | 2,57 |
| | >= 70 anos (47,62%) | <70 anos (19,35%) | | 2,46 |
| Internação >15 dias | E. faecalis (88,89%) | E. faecium (60,00%) | | 1,48 |
| Infecção da corrente sanguínea | E. faecalis (81,48%) | E. faecium (36,00%) | | 2,98 |
| Necessidade de VM | IRAS (72,97%) | Infecção comunitária (40,00%) | | 1,82 |

Tabela 2 – Impactos estatisticamente significativos causados por VSE em pacientes do Hospital Universitário de Londrina/PR de agosto de 2022 à agosto de 2023.

Legenda: VSE = *Enterococcus* sensível à vancomicina; RR = risco relativo; IRAS = infecção relacionada à assistência à saúde; VM = ventilação mecânica; CVC = cateter venoso central.

Fonte: o próprio autor.

DISCUSSÃO

Este trabalho evidenciou que VSEfc foi mais relacionado a hemoculturas e a um maior tempo de internação e VSEfm foi mais relacionado às uroculturas. As IRAS estiveram mais relacionadas à necessidade de VM e os óbitos sem sucesso terapêutico foram associados ao sexo masculino e aos pacientes com 70 anos ou mais. Além do mais, o óbito como desfecho na população geral esteve relacionado aos pacientes do sexo masculino, idade de 60 anos ou mais e ao uso prévio de CVC, HD e/ou VM.

O achado de isolados de *E. faecium* estarem mais relacionados a infecções de corrente sanguínea vai ao encontro do que já é consolidado na literatura sobre essa espécie (García-Solache e Rice, 2019), visto sua maior associação com bacteremias e sua maior virulência, o que também pode explicar sua relação com o maior tempo de internação evidenciado nesse estudo. Além do mais, a maior capacidade de adquirir genes de resistência que o *E. faecium* apresenta pode favorecer seu estabelecimento no meio hospitalar como em pacientes com SVD, propiciando o desenvolvimento de infecções do trato urinário.

Em um estudo realizado por Cheah *et al.* (2013) em 2 hospitais terciários da Austrália observou-se predomínio ainda mais acentuado (61%) de VSEfc sobre os VSEfm. Também foi observado uma alta prevalência de pacientes que utilizaram ATB pré-infecção (69%), sendo esse número ainda maior nos pacientes com infectados por VRE. Quanto ao tempo de internação, este foi menor quando comparado ao presente estudo, com mediana de 25 dias. Além do mais, a necessidade de procedimentos invasivos também foi menor no estudo realizado na Austrália, com o uso de CVC por 51% dos pacientes e de VM por apenas 15%. Já em um estudo realizado na Dinamarca por Hansen *et al.* (2023), o uso de CVC foi semelhante ao deste estudo, estando presente em 73% dos pacientes.

A taxa de letalidade nos pacientes sem sucesso terapêutico foi semelhante à mortalidade em até 30 dias de internação em um estudo realizado na Dinamarca por Bager *et al.* (2024), onde 37% dos pacientes infectados por VSE vieram a óbito. Além do mais, Bager *et al.* (2024) e Cheah *et al.* (2013) observaram que não houve aumento significativo da mortalidade nos pacientes infectados por VRE quando comparados aos VSE. Ao contrário desse achado, duas revisões sistemáticas (Prematunge *et al.*, 2015; DiazGranados *et al.* 2005) encontraram risco aumentado para óbito por VRE, com OR de 1.8 e 2.52, respectivamente.

Em um estudo brasileiro realizado pela Silva *et al.* (2014), que comparou os impactos causados por VSE e VRE de 1998 a 2008 em um hospital escola de um município de São Paulo o período de internação dos pacientes com VRE foi compatível com o apresentado no presente estudo, com uma média de 36 dias. O risco de morte também foi maior para os pacientes com idade mais avançada. Além do mais, a proporção de pacientes que necessitaram de hemodiálise previamente a positividade para VRE foi muito semelhante ao deste estudo (50%). Já a mortalidade da população com VRE foi ligeiramente maior (75% vs 61,54%).

O presente estudo se mostra importante ao corroborar que os VSE podem apresentar impactos semelhantes aos causados por VRE, sendo constatado também que a idade avançada aumentou o risco de óbito por VSE. Além do mais, ficou claro que a necessidade de procedimentos invasivos pré-infecção é maior nos pacientes que apresentam pior desfecho clínico. Um achado deste estudo não encontrado em demais foi a relação da infecção por VSE com o sexo masculino. Apesar de sua relevância, é importante reconhecer que este estudo também apresenta algumas limitações, principalmente relacionadas ao pequeno número de pacientes contemplados pela amostra. Assim sendo, pesquisas futuras podem melhor elucidar esses achados e aprimorar ainda mais nosso entendimento sobre os impactos atuais dos VSE.

CONCLUSÃO

Através do presente estudo foi percebido que o VSEfc foi mais relacionado a infecções sanguíneas e a um maior tempo de internação e que o VSEfm foi mais relacionado a infecções urinárias. As IRAS estiveram mais relacionadas à necessidade de VM e os óbitos sem sucesso terapêutico foram associados ao sexo masculino e aos pacientes com 70 anos ou mais. Quanto ao óbito como desfecho na população geral, este foi mais relacionado aos pacientes do sexo masculino, idade de 60 anos ou mais e ao uso prévio de CVC, HD e/ou VM.

REFERÊNCIAS

- BAGER, P. et al. Comparison of morbidity and mortality after bloodstream infection with vancomycin-resistant versus -susceptible *Enterococcus faecium*: A nationwide cohort study in Denmark, 2010-2019. **Emerging Microbes & Infections**, v. 13, n. 1, 23 jan. 2024.
- CANTÓN, R.; RUIZ-GARBAJOSA, P. Infecciones causadas por bacterias gram positivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.*). **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 31, n. 8, p. 543-551, out. 2013.
- CHEAH, A. A. Y. et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 4, p. E181-E189, abr. 2013.
- DA SILVA et al. Identification of temporal clusters and risk factors of bacteremia by nosocomial vancomycin-resistant enterococci. **American Journal of Infection Control**, v. 42, n. 4, p. 389-392, 1 abr. 2014.
- GARCÍA-SOLACHE, M.; RICE, L. B. The *Enterococcus*: a Model of Adaptability to Its Environment. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, 20 mar. 2019.
- HANSEN, S. et al. Vancomycin-sensitive *Enterococcus faecium* bacteraemia – hospital transmission and mortality in a Danish University Hospital. **Journal of Medical Microbiology**, v. 72, n. 7, 12 jul. 2023.
- LOYOLA-CRUZ, Miguel Ángel et al. ESKAPE and Beyond: The Burden of Coinfections in the COVID-19 Pandemic. **Pathogens**, v. 12, n. 5, p. 743, 22 maio 2023.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **World Health Organization. Health Care without Avoidable Infections. The Critical Role of Infection Prevention and Control.** 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246235/WHO-HIS-SDS-016.10-eng.pdf>.

PREMATUNGE, C. et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 37, n. 1, p. 26–35, 5 out. 2015.

REYES, Katherine; BARDOSSY, Ana Cecilia; ZERVOS, Marcus. Vancomycin-Resistant Enterococci. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 4, p. 953-965, dez. 2016.

RHODEN, Juliana et al. Prevalence of Nosocomial Infection Microorganisms and the Presence of Antimicrobial Multi-Resistance. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 11, n. 2, 3 ago. 2021.

RICE, LOUIS B. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 8, p. 1079–1081, 15 abr. 2008.

RUBINSTEIN, Ethan; KEYNAN, Yoav. Vancomycin-Resistant *Enterococci*. **Critical Care Clinics**, v. 29, n. 4, p. 841-852, out. 2013.

SAKKA, V. et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant *enterococci*. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 14, n. 1, p. 14–21, jan. 2008.