

CAPÍTULO 1

DENSIDADE DE INCIDENCIA DE PATÓGENOS GRAM-POSITIVOS, PERTENCENTES AO GRUPO “ESKAPE” EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL

Data de submissão: 02/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Mariana Corturato Pontel

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8722548129222800>

Felipe Crepaldi Duarte

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5120174525592260>

Mateus da Silva Souza

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<https://lattes.cnpq.br/3654589785026819>

Maria Fernanda Astun Dionísio

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8243453564787518>

Aline Aparecida Bartiniski

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6525018080738771>

Julia Franco Mariano

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9794509208238222>

Elisangela de Fátima Gobo Viotto

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2249934461034827>

Mariana Eches Urbaneja Gasparotti

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5349872257203678>

Alexandre Casonatto

Hospital Universitário da Universidade
Estadual de Londrina
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1532749369617863>

Tiago Danelli

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4587719358362310>

Jaqueline Dario Capobiango

Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Pediatria
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4086610920656645>

Márcia Regina Eches Perugini

Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e
Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0396629445823469>

RESUMO: Os principais patógenos associados às infecções relacionadas a assistência a saúde, que possuem grande arsenal de resistência e virulência, são chamados de patógenos “ESKAPE”, que inclui *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* Aliado a isso, há tendência de crescimento na taxa de resistência aos antibióticos, especialmente nos isolados de *Methicillin-Resistant S. aureus* (MRSA), *Vancomycin-Resistant Enterococcus* (VRE) e bactérias gram- negativas com resistência aos carbapenêmicos. As infecções secundárias de origem bacteriana relacionada à COVID-19 desempenham um papel crucial na morbimortalidade dos pacientes. Diante de uma situação caótica, e de incertezas houve aumento na ocorrência do uso indiscriminado de antimicrobianos, gerando impacto negativo na propagação da resistência antimicrobiana. O presente estudo teve por objetivo determinar a densidade incidência de colonização de *Enterococcus spp.* e *S. aureus* em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, no período pré (julho de 2018 a março de 2020) e pandêmico (abril de 2020 a julho de 2021). Foram incluídas, no estudo, resultados de culturas, provenientes de materiais clínicos diversos, para investigação de colonização por microrganismos do grupo ESKAPE. Os resultados das culturas foram obtidos do banco de dados do Sistema de Informação AGTA *Healthcare*, módulo LABHOS®, do Laboratório de Análises Clínicas (LAC/HU). Foram admitidos 11.041 nas Unidades de Terapia Intensiva no período, correspondentes a 47.506 pacientes/dia, sendo 12.675 do período pré-pandemia e 34.831 do período da pandemia. Foram identificados 9.026 patógenos do grupo ESKAPE em todo período, dos quais 186 (2%) foram classificados como VRE e 458 (5%) como MRSA. Verificou-se que, para VRE, a densidade de incidência média variou de 2,3/1.000 pacientes-dia no período pré-pandemia para 3,9/1.000 pacientes-dia no período pandêmico. Por outro lado, para MRSA a densidade de incidência média, do período pré-pandemia, de 4,8/1.000 pacientes-dia variou negativamente para 3,5/1.000 pacientes-dia durante a pandemia. Os resultados obtidos demonstram que a pandemia COVID-19 teve impacto na frequência de cocos gram-positivos multirresistentes nas UTIs do HU-UEL, uma vez que ocorreu um aumento na densidade de incidência de infecções por VRE e uma redução nos números de MRSA.

PALAVRAS-CHAVE: Patógenos multirresistentes; Antimicrobianos; ESKAPE; *Enterococcus spp.*; *Staphylococcus aureus*.

INCIDENCE DENSITY OF GRAM-POSITIVE PATHOGENS BELONGING TO THE “ESKAPE” GROUP IN INTENSIVE CARE UNITS OF A UNIVERSITY HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL

ABSTRACT: The main pathogens associated with healthcare-associated infections, which have a large arsenal of resistance and virulence, are the so-called “ESKAPE” pathogens, which include *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter spp.* In addition, there is a trend of increasing antibiotic resistance rate, especially in isolates of *Methicillin-Resistant S. aureus* (MRSA), *Vancomycin-Resistant Enterococcus* (VRE) and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Secondary infections of bacterial origin related to COVID-19 play a crucial role in the morbidity and mortality of patients. Faced with a chaotic and uncertain situation, there has been an increase in the occurrence of indiscriminate use of antimicrobials, generating a negative impact on the spread of antimicrobial resistance. The present study aimed to determine the incidence density of colonization by *Enterococcus spp.* and *S. aureus* in patients admitted to Intensive Care Units, in the pre-pandemic period (July 2018 to March 2020) and during the pandemic (April 2020 to July 2021). The study included culture results from several clinical materials to investigate colonization by microorganisms from the ESKAPE group. Culture results were obtained from the AGTA Health Information System database, LABHOS® module, of the Clinical Analysis Laboratory (LAC/HU). A total of 11,041 patients were admitted to Intensive Care Units during the period, corresponding to 47,506 patient-days, 12,675 from the pre-pandemic period and 34,831 from the pandemic period. A total of 9,026 pathogens from the ESKAPE group were identified during the period, of which 186 (2%) were classified as VRE and 458 (5%) as MRSA. It was found that, for VRE, the mean incidence density varied from 2.3/1,000 patient-days in the pre-pandemic period to 3.9/1,000 patient-days in the pandemic period. On the other hand, for MRSA, the mean incidence density, from the pre-pandemic period, of 4.8/1,000 patient-days varied negatively to 3.5/1,000 patient-days during the pandemic. The results obtained demonstrate that the COVID-19 pandemic had an impact on the frequency of multidrug-resistant gram-positive cocci in the ICUs of HU-UEL, since there was an increase in the incidence density of VRE infections and a reduction in the numbers of MRSA.

KEYWORDS: Multidrug-resistant pathogens; Antimicrobials; ESKAPE; *Enterococcus spp.*; *Staphylococcus aureus*.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos medicamentos pode ser compreendida como um grave problema de saúde pública, estando associada a altas taxas de morbimortalidade (Santos, 2004). Neste cenário, os principais patógenos associados às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), possuindo uma gama de mecanismos de virulência e resistência, gerando ainda mais dificuldade na escolha terapêutica a ser empregada, são os chamados de patógenos do grupo “ESKAPE”, que inclui os microrganismos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* (Boucher *et al.* 2009).

Embora tais patógenos não possuam mecanismos de resistência em comum, contém capacidade similar de “escaparem” dos efeitos do tratamento antimicrobiano, seja pela aquisição, e expressão, de genes de resistência e virulência (Rice, 2010).

Aliado a isso, a taxa de resistência aos antimicrobianos vem crescendo, de maneira alarmante, entre as espécies pertencentes ao grupo “ESKAPE” (Nordmann *et al.*, 2012). Tal ocorrência afeta, especialmente, três espécies: *Methicillin Resistant S. aureus* (MRSA), *Vancomycin Resistant Enterococcus* (VRE) e bactérias gram-negativas com resistência aos carbapenêmicos, tais como – *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (Silva, 2016; Macedo *et al.*, 2014).

Com o advento da pandemia de COVID-19, as condições para disseminação desses patógenos foram incrementadas. Outro ponto relevante, é o maior risco a que o paciente em cuidados críticos está submetido, seja pelo uso de dispositivos invasivos ou pelo maior risco de colonização por microrganismos do ambiente hospitalar. Sabe-se que pacientes positivos para o coronavírus, frequentemente, necessitam de internação prolongada, utilização de procedimentos invasivos, como a intubação orotraqueal, cateter venoso central, sonda vesical de demora, entre outros. Tais dispositivos aumentam as portas de entrada para o surgimento de infecções, além de servirem como possíveis reservatórios de microrganismos que possam se alojar nos fômites (Lima *et al.*, 2022).

Infecções bacterianas, conjuntas com a COVID-19, como pneumonia, Infecção do Trato Urinário (ITU) ou de Infecção de Corrente Canguínea (ICS), além de desempenharem um papel crucial na morbimortalidade dos pacientes, aumentam, de forma substancial, o período de internação, elevando os custos para o sistema de saúde e gerando preocupação epidemiológica quanto a dispersão de possíveis microrganismos multirresistentes (Pournajaf *et al.*, 2014).

Diante de uma situação caótica, com mais dúvidas do que certezas, o uso de agentes antimicrobianos, muitas vezes, foi empregado de forma equivocada, por vezes, com recomendações vigentes contradizendo tal emprego. Contrárias vigentes. O aumento do consumo desses agentes gera efeitos adversos para a saúde de pacientes, muitas vezes já debilitados, e aumenta a frequência e dispersão de mecanismo de resistência, aumentando os custos para o sistema de saúde, de forma geral, aumentando o número de mortes e inutilizando antimicrobianos (CDC, 2019; Patel *et al.*, 2021).

Segundo Adebisi e colaboradores (2021) pacientes em vigência de infecções virais podem ter o quadro agravado quando co-infectados com afecções bacterianas. Diante desse fato, o presente estudo teve por objetivo determinar a densidade incidência de colonização de *Enterococcus* spp. e *S. aureus* em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), no período pré e pandemia.

MATERIAL E MÉTODOS

Nesse estudo retrospectivo, transversal, observacional de culturas provenientes de pacientes internados em UTI de um hospital terciário da rede pública do sul do Brasil, no período pré-pandemia (julho de 2018 a março de 2020) e durante a pandemia (abril de 2020 a julho de 2021), foram avaliadas culturas de material clínico geral para investigação de colonização por microrganismos pertencentes ao grupo ESKAPE, com enfoque em MRSA e VRE.

Os resultados das culturas foram obtidos através de busca ativa no banco de dados do Sistema de Informação AGTA *Healthcare*, módulo LABHOS®, do Laboratório de Análises Clínicas (LAC/HU).

Os microrganismos foram identificados previamente por metodologia padronizada manual (Jorgensen *et al.*, 2015) e a sensibilidade aos antimicrobianos foi avaliada de acordo com os padrões descritos no documento *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI - 2020).

A densidade de incidência de colonização por 1000 pacientes-dia foi obtida pela razão entre o número de casos novos e o número de pacientes/dia que estiveram internados nestas unidades, no mesmo período, multiplicando-se por 1.000.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o CAAE número 43013315.8.0000.5231.

RESULTADOS

Ao longo de todo período ocorreram 11.041 admissões nas UTIs, correspondendo a 47.506 pacientes/dia, sendo 12.675 do período pré- pandemia e 34.831 do período da pandemia. Foram identificados 9.026 patógenos do grupo ESKAPE, obtidos de materiais clínicos diversos, de pacientes internados nas UTI's no período de estudo. Dentre as amostras, 186 (2%) eram de *Enterococcus* spp. 458 (5%) e de *S. aureus*, dos quais 435 (95%) amostras foram coletadas de material clínico. Ainda, foram identificados 461 (39%) *K. pneumoniae*, 3400 (38%) *A. baumannii*, 1090 (12%) *P. aeruginosa* e 31 (4%) *Enterobacter* spp.

Foram incluídos, no estudo, apenas a primeira amostra identificada de cada paciente para que fosse feito o cálculo da densidade de Incidência. Entre 435 amostras de MRSA e das 458 de *E. faecium*, apenas 180 culturas foram consideradas como casos novos e 198 culturas foram classificadas como VRE.

Comparando-se a densidade de Incidência, por 1.000 pacientes-dia, dos microrganismos gram-positivos durante o período da pandemia de COVID-19 com o período pré-pandemia, observou-se que: no período pré-pandemia o valor da densidade de incidência média era de 2,3 VRE/1.000 pacientes-dia. Durante a pandemia tal número aumentou para 3,9 VRE/1.000 pacientes-dia, tendo variado de 1,1 em maio de 2020 para 6,9/1.000 pacientes-dia em fevereiro de 2021 (figura 1)

Com relação aos MRSA, no período pré-pandemia, o valor da densidade de incidência média era de 4,8/1.000 pacientes-dia. Em contrapartida, no período da pandemia, a densidade de incidência foi de 3,5/1.000 pacientes- dia, tendo variado de 10,6 em junho

de 2020 a 1,9 MRSA/1.000 pacientes- dia em julho de 2021 (figura 2).

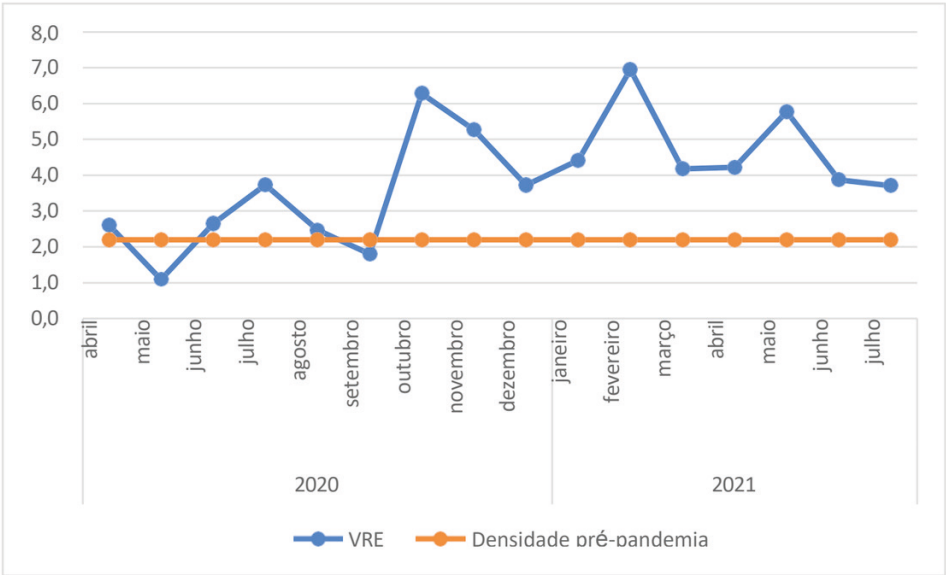


Figura 1 – Densidade de incidência de colonização por *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE) por 1.000 pacientes/dia, em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva de um hospital terciário da região sul do Brasil, entre os anos 2020 e 2021.

Legenda: Vancomycin Resistant *Enterococcus* – VRE;

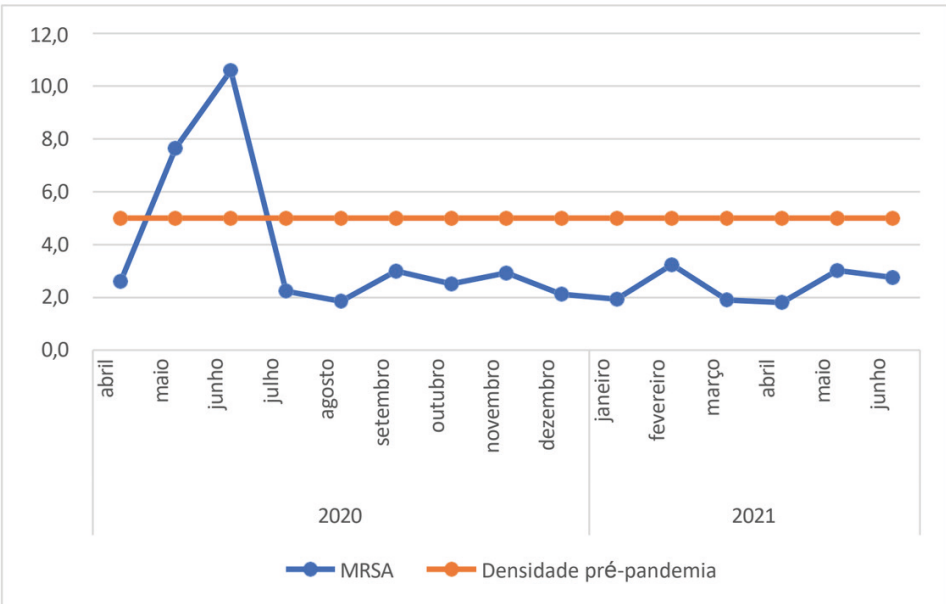


Figura 2 – Densidade de incidência de colonização por *Methicillin Resistant S. aureus* (MRSA) por 1.000 pacientes/dia, em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva de um hospital terciário da região sul do Brasil, entre os anos 2020 e 2021.

Legenda: *Methicillin Resistant S. aureus* – MRSA.

DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou uma elevada frequência de colonização de pacientes internados em UTI por patógenos do grupo ESKAPE. Dos microrganismos gram-positivos, em enfoque neste estudo, houve tendência de aumento na densidade de incidência apenas para VRE, cujo valor quase dobrou do período pré pandemia para o período pandemia.

Uma provável justificativa para esse aumento seria que: durante a pandemia de COVID-19 a utilização, em larga escala, de antimicrobianos pode ter sido responsável pelo aumento da resistência antimicrobiana. Além disso, COVID-19 e resistência antimicrobiana podem impactar um ao outro, pois pode haver um impulso clínico na utilização dos agentes antimicrobianos em pacientes com COVID-19, gravemente enfermos, na vigência de um de tratamento específico ausente (Mesquita *et al.*, 2022).

Diante do aumento da frequência de VRE em UTI's, é imprescindível a identificação precoce desse microrganismo, através das técnicas microbiológicas e dos serviços de vigilância em instituições de saúde para iniciar os devidos protocolos de prevenção, como isolamento desses pacientes, bem como orientações a cerca do tratamento adequado (Rodrigues *et al.*, 2022).

Em contrapartida, houve uma diminuição da densidade de incidência dos patógenos MRSA, cujo número de culturas aumentou de um período para o outro, porém foi desproporcional para o aumento de pacientes internados e a quantidade de pacientes/dia durante a pandemia de COVID-19. Sendo assim, para esse patógeno, a pressão seletiva não parece ter tido impacto importante, não havendo modificações nas escolhas de terapia empírica (Mesquita *et al.*, 2022).

Esse fato pode ser explicado por uma melhor adesão das medidas de prevenção e controle das infecções durante a pandemia de COVID19, como por exemplo, a lavagem de mãos e a desinfecção de rotina, com clorexidina, dos pacientes nas UTI's (Wee *et al.*, 2021).

Outro provável fator de redução da incidência de infecções por MRSA seria o uso de culturas de vigilância ativa (*Active Surveillance Cultures* - ASC), que representa a triagem dos pacientes no momento da internação hospitalar para identificar os portadores de MRSA, seguido de exames periódicos para identificar os pacientes que adquirem MRSA durante a internação (Alvarez *et al.*, 2010).

As políticas institucionais que visam o melhor controle da utilização de antimicrobianos durante a internação hospitalar de um paciente são de extrema importância, e devem ser, rigorosamente, cumpridas, pois, com elas, além de diminuir os custos efetivos durante a internação e uma possível disseminação de resistência bacteriana, o desfecho negativo mais preocupante, o aumento de mortalidade, pode ser prevenido (Mesquita *et al.*, 2022).

Sugere-se que medidas de maior controle de antibióticos sejam instituídas nos ambientes promotores de saúde, e que as instituições façam registros precisos dos impactos no perfil dos patógenos que causam infecções dentro dos serviços. Dessa forma, haverá uma maior adesão e um monitoramento mais eficaz das ações de prevenção e

controle de agravos as infecções (Mesquita *et al.*, 2022).

Em conclusão, a densidade de incidência de colonização por VRE era baixa no início do período avaliado, mas aumentou gradativamente, com flutuações, ao longo do período pós pandemia estudado. Ainda, houve uma diminuição significativa da densidade de incidência de colonização por MRSA. Além disso, deve-se atentar ao monitoramento contínuo das Unidades de Terapia Intensiva para a identificação de microrganismos e realização de medidas de prevenção e controle de infecções relacionadas a assistência a saúde.

REFERÊNCIAS

ADEBISI, Y. A. et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, v. 14, p. 117863372110338, 31 jan. 2021.

ALVAREZ, Carlos, Labarca, Jaime e Salles, Mauro. Prevention strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. **Brazilian Journal of Infectious Diseases [online]**. 2010, v. 14, suppl 2, pp. 107-108. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000800006>>. Epub 05 Jan 2011. Acesso em: 18 sep. 2022.

BOUCHER, H. W. et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 1, p. 1–12, 2009.

CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. **Centers for Disease Control and Prevention**, v. 1, p. 1–113, 2019.

JORGENSEN, J. H. et al. Manual of Clinical Microbiology, 11th Edition. 11. ed. Washington: American Society of Microbiology, 2015.

LIMA, C. A. L. de O. ; MOREIRA, A. L. G. ; MESQUITA, R. F. ; LIMA, L. V. A.; AQUINO, B. P. ; MEDEIROS, M. S. . Clinical outcome of patients colonized and infected by multidrug-resistant bacteria in a private hospital in Fortaleza/Ceará, in 2021. **Research, Society and Development, [S. l.]**, v. 11, n. 2, p. e58611226032, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i2.26032.

MACEDO, C. F. C. E. et al. **149 2014**. Bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos: análise de 79 casos de uma Unidade de Terapia Intensiva de adulto. **Anais...Umuarama - PR**: 2014.

MESQUITA, R. F. ; LIMA, C. A. L. de O. ; LIMA, L. V. A. ; AQUINO, B. P. ; MEDEIROS, M. S. . Rational use of antimicrobials and impact on the microbiological resistance profile in times of pandemic by Covid-19. **Research, Society and Development, [S. l.]**, v. 11, n. 1, p. e58211125382, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i1.25382. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25382>. Acesso em: 19 sep. 2022.

NORDMANN, P. et al. Identification and screening of carbapenemase- producing Enterobacteriaceae. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 5, p. 432–438, 2012.

PATEL, P. R. et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Central Line-Associated Bloodstream Infections during the Early Months of 2020, National Healthcare Safety Network. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, 2021.

POURNAJAF, A. et al. PCR-based identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and their antibiotic resistance profiles. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, n. 1067, p. S293–S297, 2014. RICE, L. Progress and Challenges in Implementing the Research no ESKAPE Pathogens. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, p. 7-10, 2010.

RODRIGUES, J.L.N; MARTINS, R.M; SENA, M.I.E.D.O; REIS, H.P.L.C; SOUZA, M.D; AMARAL, G.P; FRAGOSO, L.V.C; GIRÃO, E.S; ARAÚJO, R.M.O.D; SANTOS, B.G.R; SOUSA, P.C.P. Identificação de bactérias multirresistentes em série histórica de 2017 a 2021 em um hospital universitário. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Volume 26, Supplement 1, 2022,101945, ISSN 1413-8670, <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101945>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867021004141>>. Acesso em: 19 sep. 2022.

SANTOS, N. S. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. v. 13, p. 64–70, 2004.

SILVA, D. M. DA. **Perfil de susceptibilidade e prevalência de bactérias do grupo ESKAPE em um hospital público do Distrito Federal**. [s.l.] UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA FACULDADE DE CEILÂNDIA, 2016.

WEE LEI, Conceicao EP, Tan JY, Magesparan KD, Amin IBM, Ismail BBS, Toh HX, Jin P, Zhang J, Wee EGL, Ong SJM, Lee GLX, Wang AE, How MKB, Tan KY, Lee LC, Phoon PC, Yang Y, Aung MK, Sim XYJ, Venkatachalam I, Ling ML. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. **Am J Infect Control**. 2021 Apr;49