
Perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em pacientes onco-hematológicos de um centro de referência no norte do Brasil

Microbiological and antimicrobial resistance profile of Bloodstream Infections in onco-hematological patients from a referral center in northern Brazil

João Felipe Machado MeloORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8044-4869>

Universidade Paulista – UNIP, Brasil

E-mail: joao.felipecl16@gmail.com

Mayara Irmere da CostaORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1379-5566>

Universidade Paulista – UNIP, Brasil

E-mail: irmeremayara@gmail.com

Eliana de Oliveira CoelhoORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2686-7875>

Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – FHEMOAM, Centro Universitário Nilton Lins – UNILTON, Brasil

E-mail: eliana.nurse@hotmail.com

Claudia Maria MorenoORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3719-774X>

Farmacêutica Bioquímica da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - FHEMOAM, Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil

E-mail: calumoreno@yahoo.com.br

Ana Galdina dos Reis MendesORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7080-9138>

Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – FHEMOAM, Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Brasil

E-mail: ana_galdina@hotmail.com

Elaine Giovanna Souza de OliveiraORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4057-1104>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: elainegiovanna.o@gmail.com

Evilázio Cunha CardosoORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9608-1428>

Gerência de Enfermagem da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - FHEMOAM, Brasil

E-mail: evilazioam@hotmail.com

Fernanda Letícia Reis BandeiraORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0042-1502>

Centro Universitário do Norte - UNINORTE, Brasil

E-mail: flr.bandeira@gmail.com

Joseir Saturnino CristinoORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3225-2723>

Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – FHEMOAM, Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Brasil

E-mail: joseysaturnino@gmail.com

Myuki Alfaia Esashika CrispimORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8553-8699>

Farmacêutica Bioquímica da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - FHEMOAM, Universidade do Estado do Amazonas – UEA, Brasil

E-mail: myukiesashika@gmail.com

RESUMO

Objetivo: caracterizar o perfil microbiológico e a resistência antimicrobiana das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) em pacientes onco-hematológicos internados em um centro de referência do Amazonas nos anos de 2021 e 2022. **Metodologia:** Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo de abordagem quantitativa desenvolvido a partir de dados obtidos em prontuário eletrônico por meio da análise das hemoculturas e antibiogramas realizados em um período de dois anos (01 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro de 2022). **Resultados:** Os microrganismos isolados mais incidentes pertenceram ao grupo de bactérias Gram-Negativas, dentre as quais destacaram-se: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* e *Klebsiella pneumoniae*. O padrão de resistência antimicrobiana encontrado neste estudo revelou que a maioria das bactérias Gram-Negativas nos dois anos apresentou resistência significativa a Ciprofloxacino, Cefepime e Piperacilina com Tazobactam. **Conclusão:** O perfil microbiológico do paciente onco-hematológico é característico e exige uma maior atenção visto que se trata de infecções altamente patogênicas com potencial elevado para um desfecho negativo.

Palavras-chave: Sangue; Infecção Hospitalar; Hemocultura.

ABSTRACT

Objective: to characterize the microbiological profile and antimicrobial resistance of Primary Bloodstream Infections in onco-hematological patients admitted to a reference center in Amazonas in the years 2021 and 2022. **Method:** This is an epidemiological, descriptive study with a quantitative approach based on data obtained from electronic medical records through the analysis of blood cultures and antibiograms performed over a period of two years (January 1, 2021 to December 31, 2022). **Results:** The most frequent microorganisms isolated belonged to the group of Gram-Negative bacteria, among which the following stood out: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* and *Klebsiella pneumoniae*. The antimicrobial resistance pattern found in this study revealed that the majority of Gram-Negative bacteria in the two years showed significant resistance to Ciprofloxacin, Cefepime and Piperacillin with Tazobactam. **Conclusion:** The microbiological profile of the onco-hematological patient is characteristic and requires greater attention since these are highly pathogenic infections with a high potential for a negative outcome.

Keywords: Blood; Cross Infection; Blood Culture.

INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são definidas como toda e qualquer infecção que acomete o indivíduo, adquiridas em instituições hospitalares, atendimentos ambulatoriais na modalidade de hospital dia ou domiciliar, e que possa estar associada ou relacionada a algum procedimento assistencial, seja ele terapêutico ou diagnóstico (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Dependendo da complexidade do tratamento e das características do paciente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que entre 5% a 10% dos admitidos em hospitais adquiram uma ou mais infecções, sendo que no Brasil tal estimativa pode alcançar 14% (OMS, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). As unidades de internação principalmente as unidades de terapia intensiva são responsáveis por cerca de 5% a 35% de todas as IRAS, sendo também um dos principais fatores para altas taxas de mortalidade, variando entre 9% e 38%, com cerca de 60% relacionadas diretamente a presença de IRAS (OLIVEIRA e BETTCHER, 2007).

Nas internações hospitalares, as IRAS que são causadas por microrganismos como bactérias e fungos, estão associadas inicialmente à gravidade clínica dos pacientes, diagnósticos terapêuticos e intervenções como o uso de procedimentos invasivos, pacientes que fazem uso de imunossupressores e ainda com doenças crônicas como as onco-hematológicas. Esses pacientes quando colonizados por um microrganismo patogênico, que por vezes é multirresistente, tem seu tempo de permanência no hospital prolongado, elevando assim o risco de morbimortalidade (DE OLIVEIRA; KOVNER e DA SILVA, 2010).

As IRAS são classificadas de acordo com o foco infeccioso, dentre essas, quando há a presença de um ou mais microrganismo na corrente sanguínea, cuja origem do mesmo não está relacionada a nenhum outro foco conforme definido nos critérios diagnósticos nacionais, denominamos Infecção Primária de Corrente Sanguínea (IPCS) que geralmente está relacionada ao procedimento hospitalar de inserção de cateter sanguíneo (ANVISA, 2023). Esse tipo de infecção pode ser identificado e seu microrganismo causador isolado no exame de hemocultura (O'GRADY, 2002).

As taxas de IPCS relacionadas a cateter variam de acordo com o sítio e a técnica de inserção, número de lúmens, tipo de cateter, tempo de permanência, fatores intrínsecos do paciente, tipo de solução infundida e preparo da equipe. A incidência dessa infecção,

no Brasil, varia de 3,2 a 40,4 episódios por mil dias de cateter e a mortalidade atribuída a essa topografia varia de 6,7% a 75,0% (APECIH, 2005).

Os pacientes portadores de doença onco-hematológica apresentam uma maior propensão a infecções e ainda com um padrão microbiológico diferenciado. Em estudo que avaliou as características, etiologia, resistência a antibióticos e desfechos das infecções de corrente sanguínea em pacientes neutropênicos com neoplasias hematológicas e ainda naqueles com tumores sólidos, foi possível identificar diferenças significativas como, a prevalência dos Bacilos Gram Negativos multirresistentes (BGN) mais frequentemente e isolados em pacientes com neoplasias hematológicas, e que frequentemente receberam tratamento empírico inadequado com antibioticoterapia (FREIFELD *et al.*, 2010; GUDIOL *et al.*, 2013).

Os microrganismos responsáveis pelas infecções hospitalares têm variado ao longo dos anos, possivelmente devido ao uso indiscriminado de antibióticos, o que leva à resistência de certos tipos de bactérias. Por volta de 1950, as infecções criadas por bactérias Gram-Positivas eram as mais comuns, até o ano de 1970, passaram a ser por bactérias Gram-Negativas. As investigações sistemáticas da fonte de infecção (tanto para diagnosticar quanto para tratar a sepse), consideradas padrão-ouro, incluem culturas de sangue, urina, líquido cefalorraquidiano, lesões cutâneas ou outros locais e secreções suspeitos de infecção. A hemocultura, padrão-ouro para identificar infecções da corrente sanguínea, consiste em um exame simples e de baixo custo que deve ser colhido com técnica asséptica, preferencialmente em duas amostras antes do início da antibioticoterapia (DE ARAUJO, 2012).

O perfil dos agentes causadores de IRAS mais comuns varia de uma instituição para outra e dentro de um mesmo serviço ao longo do tempo, portanto, o uso correto dos antibióticos dependerá basicamente de três fatores: 1) conhecimento adequado e atualizado do perfil microbiológico da unidade, pois nem sempre são condizentes com os relatados na literatura respeitando a diversidade de cada local, por exemplo, a sensibilidade de bacilos Gram-Negativos e *Staphylococos* variam significativamente de um hospital para outro; 2) conhecimento do perfil de bactérias multirresistentes e seus fatores de risco e 3) avaliação correta de sinais de infecção e episódios febris (MONTEIRO; SOUZA e MENDES, 2019).

Destaca-se, portanto, a importância de se conhecer o perfil microbiológico das unidades hospitalares de referência para que sirvam de guia para as condutas de prevenção

e tratamento de infecções. Diante disto, o objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil microbiológico e a resistência antimicrobiana das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) em pacientes onco-hematológicos internados em um centro de referência do Amazonas nos anos de 2021 e 2022.

MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo de abordagem quantitativa desenvolvido a partir de dados obtidos em prontuário eletrônico por meio da análise de exames de hemoculturas e antibiogramas realizados em um período de dois anos (01 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro de 2022) sem interferência na rotina de coleta da unidade, que consistia na coleta de uma amostra do exame na suspeita de IPCS realizadas conforme protocolo operacional padrão com rigorosa antisepsia da pele antes da coleta, utilização de técnica asséptica e punção venosa periférica para obtenção da amostra disposta em frasco de hemocultura que posteriormente era enviado ao laboratório de microbiologia para análise automatizada.

A pesquisa foi realizada no centro de referência em assistência ambulatorial e hospitalar em doenças onco-hematológicas (leucemias, anemia falciforme, hemofilia e outros) localizado na região norte do Brasil em Manaus, capital do estado do Amazonas.

Foram incluídas neste estudo todas as hemoculturas positivas que contemplavam os seguintes critérios: antibiogramas realizados no período descrito; microrganismos patogênicos identificados em pelo menos uma hemocultura positiva. Foram excluídos neste estudo: hemoculturas que evidenciaram contaminação da amostra; microrganismos comensais (contaminante de pele) identificados em apenas uma única hemocultura e duplicatas que eram identificadas quando havia hemocultura positiva do mesmo paciente com o mesmo microrganismo em período inferior ou até 14 dias após a identificação da primeira hemocultura positiva (ANVISA, 2023).

Os antibiogramas do presente estudo consideraram um microrganismo resistente a algum antibiótico ou antifúngico quando o mesmo apresentava um valor de Concentração Inibitória Mínima (MIC) \geq que os valores de referência pré-estabelecidos pela *Brazilian Committee Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCAST, 2023).

A utilização de sangue como fonte de pesquisa microbiológica deve-se ao fato de a positividade em hemocultura ser o critério padrão ouro confirmatório de IPCS. Os dados obtidos foram dispostos de forma estatística descritiva e analítica, apresentados em tabela,

para isso, foram utilizados os softwares Microsoft Excel® e OpenEpi versão 3.01®. Esta pesquisa seguiu as recomendações previstas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde atendendo às exigências éticas e científicas fundamentais, sendo aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHMOAM), sob o parecer nº 6.001.243. Devido à utilização exclusiva de dados secundários de resultados de exames encontrados em prontuário eletrônico foi solicitada e aprovada dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo mantido extremo sigilo em relação aos dados identificadores dos exames analisados.

RESULTADOS

Foram identificadas um total de 280 hemoculturas positivas no sistema de prontuário eletrônico da unidade hospitalar de referência em onco-hematologia nos anos de 2021 e 2022. Das 280 hemoculturas analisados foram efetivamente utilizados 191 (68,2%); onde 89 (31,7%) hemoculturas não puderam ser utilizados por não atenderem aos critérios de inclusão.

Ao analisarmos as 191 hemoculturas positivas restantes identificamos 86 (44,1%) no ano de 2021 e 105 (54,9%) no ano de 2022. Ao compararmos as culturas positivas com o total de hemoculturas realizadas por ano, identificamos um índice de positividade anual de hemoculturas respectivamente de 11,7% e 16,3%. Evidenciando um aumento na positividade de 4,6% no ano de 2022 em relação ao ano de 2021.

É importante ressaltar que ao analisarmos o perfil demográfico dos pacientes das hemoculturas positivas, estas correspondem a um total de 145 pacientes, ou seja, alguns pacientes ao decorrer dos dois anos de estudo obtiveram mais de uma cultura positiva, logo mais de uma IPCS. Houve uma maior prevalência do sexo feminino no ano de 2021 e do sexo masculino no ano de 2022, porém sem relevância estatística. As faixas etárias com maior prevalência foram as inferiores a 20 anos de idade. Esse achado foi significativo estatisticamente que mostra que os pacientes onco-hematológicos das faixas etárias mais baixas como criança e adolescentes estão mais suscetíveis a IPCS (Tabela 1).

Tabela 1- Características demográficas dos 145 pacientes com hemoculturas positivas em um centro de referência em pacientes onco-hematológicos do Amazonas nos anos de 2021 e 2022.

Características	2021		2022		p-valor
	n (63)	%	n (82)	%	
Sexo					
Feminino	33	52,3	38	46,3	0,29*
Masculino	30	47,7	44	53,7	
Faixa Etária					
0,1-10	31	49,2	39	47,5	<0,05**
11-20	15	23,8	14	17,0	
21-30	2	3,1	10	12,1	
31-40	5	6,0	8	9,7	
Maior que 40	10	15,8	11	13,4	

* teste exato de Fisher

**ANOVA

Fonte: Dados do estudo.

Os microrganismos isolados mais incidentes pertenceram ao grupo de bactérias Gram-Negativas, dentre as quais destacaram-se: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* e *Klebsiella pneumoniae*. A segunda maior incidência pertenceu ao grupo das Leveduras, onde a *Candida parapsilosis* seguiu sendo a mais prevalente durante os dois anos de estudos realizados. Com relação a análise estatística entre os grupos de microrganismos, observou-se que houve relevância significativa no grupo de microrganismos Gram-Negativos, mostrando uma clara prevalência das infecções por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* nos pacientes deste estudo (Tabela 2).

Tabela 2- Perfil de incidência dos principais microrganismos isolados nas 191 hemoculturas positivas entre janeiro a dezembro dos anos de 2021 e 2022 em um centro de referência em pacientes onco-hematológicos do Amazonas.

Microrganismo isolado	2021		2022		p-valor**
	n	%	n	%	
Gram-positivo	3	3,49	9	8,57	0,99
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,33	6	5,71	
<i>Outros</i>	1	1,16	3	2,86	
Gram-negativo	71	82,56	69	65,71	0,03
<i>Escherichia coli</i>	18	20,93	13	12,38	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	12,79	23	21,90	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	13,95	4	3,81	
<i>Acinetobacter sp.</i>	12	13,95	9	8,57	
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3,49	3	2,86	

<i>Burkholderia cepacia</i>	2	2,33	2	1,90	
<i>Serratia marcescens</i>	2	2,33	10	9,52	
<i>Stenotrop. maltophilia</i>	2	2,33	5	4,76	
<i>Outros</i>	18	20,93	14	13,33	
Leveduras/Fungos	12	13,95	27	25,71	
<i>Candida parapsilosis</i>	7	8,14	12	11,43	
<i>Candida sp.*</i>	4	4,65	14	13,33	0,52
<i>Outros</i>	1	1,16	1	0,95	
Total	86	100	105	100	

Outros: incidência = 1.

** Outras subespécies de Candida exceto a Candida auris.*

*** teste exato de Fisher*

Fonte: Dados do estudo.

Ao analisarmos os resultados do antibiograma das hemoculturas positivas do ano de 2021, alguns microrganismos Gram-Negativos apresentaram uma alta prevalência de resistência aos seguintes antimicrobianos: Ciprofloxacino (58,66%) para *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*, Cefepime (66%) para *Enterobacter cloacae*, Meropenem (66%) *Enterobacter cloacae*, Levofloxacino (100%) para *Burkholderia cepacia* e a Piperacilina com Tazobactam (100%) para *Enterobacter cloacae*. Em adição o *Staphylococcus aureus* que foi o microrganismo Gram-Positivo mais prevalente analisado neste estudo, obteve uma alta prevalência de resistência aos antimicrobianos: Oxacilina (66%), Teicoplanina (66%) e o Sulfametoxazol com Trimetoprima (66%). Os microrganismos em ambos os grupos apresentaram uma baixíssima prevalência de resistência aos antimicrobianos: Ceftriaxona, Amoxicilina com Clavulanato, Amicacina, Vancomicina e Ertapenem (Tabela 3).

Tabela 3- Prevalência de resistência antimicrobiana dos principais microrganismos isolados nas 86 hemoculturas positivas entre janeiro a dezembro do ano de 2021 em um centro de referência em pacientes onco-hematológicos do Amazonas.

Antimicrobiano	Microrganismos								
	Gram-Positivo – n (%)	Gram-negativo – n (%)							
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
AMOXACILINA+CLAVULANATO	1 (33%)	1 (5%)	2 (16%)	.*	0 (0%)	.*	.*	.*	.*
AMICACINA	.*	1 (5%)	2 (16%)	1 (8%)	0 (0%)	3 (25%)	0 (0%)	.*	.*
CEFEPIMA	.*	3 (16%)	5 (41%)	4 (33%)	1 (50%)	1 (8,3%)	2 (66%)	.*	.*
CEFTRIAXONA	1 (33%)	.*	.*	.*	.*	.*	.*	.*	.*
CIPROFLOXACINO	.*	9 (50%)	7 (58%)	3 (25%)	1 (50%)	4 (33,3%)	2 (66%)	.*	.*

ERTAPENEM	.*	0 (0%)	1 (8%)	.*	0 (0%)	.*	1 (33%)	.*	.*
LEVOFLOXACINO	1 (33%)	0 (0%)	2 (16%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	.*	1 (100%)	1 (50%)
MEROPENEM	.*	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)	1 (50%)	1 (8,3%)	2 (66%)	0 (0%)	.*
OXACILINA	2 (66%)	.*	.*	.*	.*	.*	.*	.*	.*
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	.*	3 (16%)	1 (8%)	2 (16%)	1 (50%)	2 (16%)	3 (100%)	.*	.*
TEICoplanina	2 (66%)	0 (0%)	.*	.*	.*	.*	.*	.*	.*
VANCOMICINA	0 (0%)	0 (0%)	.*	.*	.*	.*	.*	.*	.*
SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIMA	2 (66%)	4 (22%)	3 (25%)	.*	1 (50%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	3	18	12	12	2	12	3	2	2

* Antimicrobiano não testado

Fonte: Dados do estudo.

Em relação aos resultados do antibiograma das hemoculturas positivas do ano de 2022, alguns microrganismos Gram-Negativos apresentaram uma alta prevalência de resistência aos seguintes antimicrobianos: Ciprofloxacino (50%) para *Escherichia coli*, *Acinetobacter sp.* e *Burkholderia cepacia*, Cefepime (50%) para *Serratia marcescens* e *Burkholderia cepacia*, Amicacina (50%) para *Burkholderia cepacia*, Ceftriaxona (50%) para *Burkholderia cepacia*, Piperacilina com Tazobactam (50%) para *Burkholderia cepacia*. Em adição o *Staphylococcus aureus* que foi o Gram-Positivo analisado neste estudo apresentou uma alta prevalência de resistência antimicrobiana a: Oxacilina (83%), Teicoplanina (66%). Os microrganismos de ambos os grupos apresentaram uma baixíssima prevalência de resistência antimicrobiana a Amoxicilina com Clavulanato, Levofloxacino, Meropenem, Sulfametoxazol com Trimetoprima e Vancomicina (Tabela 4).

Tabela 4- Prevalência de resistência antimicrobiana dos principais microrganismos isolados nas 105 hemoculturas positivas entre janeiro a dezembro do ano de 2022 em um centro de referência em pacientes onco-hematológicos do Amazonas.

Antimicrobiano	Microrganismos								
	Gram-Positivo – n (%)	Gram-negativo – n (%)							
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
AMOXACILINA+CLAVULANATO	.*	1 (5%)	.*	0 (0%)	.*	.*	.*	.*	.*
AMICACINA	.*	1 (5%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (50%)	.*
CEFEPIME	.*	3 (16%)	2 (15%)	7 (31%)	2 (50%)	.*	0 (0%)	1 (50%)	.*
CEFTRIAXONA	.*	.*	.*	2 (9%)	.*	.*	0 (0%)	1 (50%)	.*
CIPROFLOXACINO	.*	9 (50%)	6 (46%)	9 (40%)	1 (25%)	5 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)

ERTAPENEM	.*	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)	.*	.*	1 (33%)	.*	.*
LEVOFLOXACINO	1 (16%)	0 (0%)	.*	.*	.*	.*	.*	.*	.*
MEROPENEM	.*	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	.*
OXACILINA	5 (83%)	.*	.*	.*	.*	.*	.*	.*	0 (0%)
PIPERACILINA/TAZOBAC TAM	.*	3 (16%)	2 (15%)	.*	0 (0%)	.*	1 (33%)	1 (50%)	0 (0%)
TEICOPLANINA	4 (66%)	0 (0%)	.*	.*	.*	.*	.*	.*	0 (0%)
VANCOMICINA	0 (0%)	0 (0%)	.*	.*	.*	.*	.*	.*	0 (0%)
SULFAMETOXAZOL/TRI METOPRIMA	0 (0%)	4 (22%)	.*	.*	.*	.*	.*	.*	0 (0%)
Total	6	18	13	22	4	10	3	2	5

*Antimicrobiano não testado

Fonte: Dados do estudo.

Com relação as Leveduras no ano de 2021 foi identificado uma *Candida famata* com prevalência de resistência de 100% a Anfotericina B. Em adição no ano de 2022 identificou-se que a *Candida parapsilosis* apresentou uma prevalência de resistência de 16,6% a Anfotericina B. Foram testados os seguintes fármacos antifúngicos também: Caspofungina, Fluconazol, Fluocitozina, Micafungina e Voriconazol onde todas as espécies apresentaram 0,0% de resistência configurando-se ótimas escolhas para o tratamento antifúngico a pacientes onco-hematológicos.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo as bactérias Gram-Negativas foram as maiores responsáveis pelas IPCS, seguidamente das Leveduras. Esses dados concordam com os estudos de Vijayvergia *et al.* (2016), Vaniya *et al.* (2016) e Singh *et al.* (2016) onde, as bactérias Gram-Negativas também foram as mais prevalentes. Porém, em estudo realizado por Mehta *et al.* (2014), houve uma maior prevalência de Gram-Positivos com uma frequência de 67,8%, Gram-Negativos (28,7%) e Leveduras (2,87%).

O perfil de prevalência das IPCS no presente estudo é preocupante pois, os quadros infecções por bactérias Gram-Negativas de origem intra-hospitalar são de difícil tratamento e terapêutica limitada. Observam-se, muitas vezes, hemoculturas positivas para cepas multirresistentes associadas à produção de beta-lactamase de espectro estendido. As beta-lactamases são enzimas com considerável atividade de hidrólise, que inativam uma grande variedade de antibióticos beta-lactâmicos como Oxacilina e Ampicilina. Um estudo que avaliou a mortalidade em casos de infecção neonatal mostrou uma mortalidade de 40% para microrganismos Gram-Negativos e 28% para infecções fúngicas (MIURA; SILVEIRA e PROCIANOV, 1999).

Entre os microrganismos Gram-Negativos, encontrou-se a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* e *Klebsiella pneumoniae* como os microrganismos isolados mais comuns. Esse achado foi semelhante a alguns outros estudos realizados por Sawhney *et al.* (2015) e Bhurle *et al.* (2004), podendo-se também destacar as espécies de *Enterobacter sp.* e *Serratia marcescens*.

Foi identificado nos pacientes onco-hematológicos do presente estudo o *Staphylococcus aureus* como o microrganismo Gram-Positivos isolado mais comum. Esta é uma bactéria coagulase-positivo. Além disso, houve uma baixa prevalência *Staphylococcus* coagulase-negativo como *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* e *S. hominis*. Em uma pesquisa realizada por Ruschel *et al.* (2016), que avaliou o perfil microbiológico de hemoculturas de um hospital do Rio Grande do Sul, foi mostrada a prevalência de bactérias Gram-Positivas, *Staphylococcus* coagulase negativa (45,6%), seguida do *Staphylococcus aureus* (14,9%). Para Os *Staphylococcus* coagulase negativa, é consenso a viabilidade da utilização de antimicrobianos da classe dos glicopeptídeos como: a Teicoplanina e a Vancomicina. Porém a presença de resistência relatada na literatura à essas drogas advertem sobre a necessidade de cautela na prescrição destas. Os dados acima mostram semelhança com a pesquisa de Tenório *et al.* (2010), que avaliou o perfil de um hospital terciário de Alagoas.

O padrão de resistência antimicrobiana encontrado neste estudo revelou que a maioria das bactérias Gram-Negativas nos dois anos consecutivos apresentaram uma prevalência alta de resistência aos antimicrobianos: Ciprofloxacino, Cefepime e Piperacilina com Tazobactam. O estudo de Bello *et al.* (2022), que avaliou o padrão de suscetibilidade antimicrobiana em pacientes onco-hematológicos na Colômbia, corrobora com nossos achados, pois o mesmo constatou uma resistência dos Gram-Negativos à Ciprofloxacino. Com relação a Piperacilina com Tazobactam, estudo de Calderón e Cercado (2021), também encontraram uma alta resistência aos Gram-Negativos.

No ano de 2022 foi identificado uma resistência antimicrobiana a Oxacilina de 83% para o *Staphylococcus Aureus*. Isso se deu pela presença de *Staphylococcus aureus* resistentes à *Meticilina* (MRSA) neste hospital. Ao comparar com Bello *et al.* (2022), vemos uma semelhança, constatada pela resistência da Oxacilina também em seu estudo com pacientes onco-hematológicos. Todas as cepas de *S. aureus* isoladas neste estudo apresentaram baixa resistência a Vancomicina. Esta é o tratamento de segunda linha no

escalonamento dos antimicrobianos, em caso de MRSA. Se houver resistência a esses fármacos, a Linezolida é uma outra opção terapêutica viável (LUNA et al., 2010).

A escolha dos antimicrobianos para tratamento de infecções intra-hospitalares depende, também, da microbiota prevalente no ambiente. Portanto, deve ser direcionada conforme a flora de cada serviço, ressaltando assim a importância de estudos como este para se conhecer o perfil microbiológico de cada tipo de unidade hospitalar. No caso dos pacientes onco-hematológicos existe um protocolo de profilaxia para os neutropênicos afebris e ou febris. Nos pacientes neutropênicos afebril é feita uma profilaxia, ou seja, um tratamento prévio mesmo que não haja sinais de infecção, com Ceftriaxona com Fluconazol e para os neutropênicos febris, ou seja aqueles que apresentam sinais e sintomas de infecção, é feito um tratamento com Cefepime com Fluconazol ou Voriconazol. Essa associação é feita para agir bem nos dois tipos de Gram e incluindo as Leveduras, sendo as doses variáveis de acordo com o peso e idade do paciente (HEMORIO, 2014). Nesse estudo identificamos que no ano de 2021 apenas o Cefepime apresentou alta prevalência de resistência ao *Enterobacter cloacae*, no entanto no ano de 2022 ambos a Cefepime e Ceftriaxona tiveram alta prevalência de resistência a *Burkholderia cepacia*.

Das espécies de *Candida* isoladas, a mais prevalente foi a *Candida parapsilosis*, as quais, juntamente com outros subtipos de *Candida*, foram o segundo tipo de microrganismo que mais causaram IPCS aos pacientes onco-hematológicos. Segundo Krebs *et al.* (2000), um dos principais fatores de risco associados à infecção por *Candida* é o uso de antimicrobianos de amplo espectro, sendo a *Candida* componente da microbiota normal do trato gastrointestinal, pele e cavidade oral e seu crescimento pode ser favorecido com a supressão da flora bacteriana após o uso de antimicrobianos. Os estudos de Kossof, Buescher e Karlowicz (1998) e Saiman *et al.* (2000) mostraram uma alta mortalidade relacionada a infecções por *Candida*, com taxas de mortalidade variando entre 20% a 44%.

CONCLUSÃO

O perfil microbiológico do paciente onco-hematológico é característico e exige uma maior atenção visto que apresentam um padrão de microrganismos mais patogênicos devido à alta prevalência de bactérias Gram-Negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* e *Klebsiella pneumoniae*) e fungos (*Candida parapsilosis*).

O perfil de resistência antimicrobiana das IPCS no paciente onco-hematológico mostrou que o Ciprofloxacino, a Cefepime e a Piperacilina com Tazobactam foram os antibióticos com maior prevalência de resistência nos dois anos de estudo.

Como limitação para o presente estudo destaca-se que utilizamos apenas hemoculturas positivas, no entanto vale ressaltar que um resultado negativo não exclui a presença de infecção e o paciente deve ser avaliado como um todo levando em consideração a evolução clínica e demais exames laboratoriais que possam indicar uma possível infecção intra-hospitalar. Este estudo ainda abre margem para novas análises que possam correlacionar o perfil microbiológico com o desfecho clínico dos pacientes o que pode ser feito em pesquisas futuras para enriquecer a literatura científica quanto aos pacientes onco-hematológicos.

REFERÊNCIAS

APECIH. Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar. Infecção associada ao uso de cateteres vasculares, São Paulo:APECIH; 2005.

BHURLE, A.; SOLABANNAVARR, S. Neonatal septicemia isolates and antibiotic susceptibility pattern in a tertiary care hospital in North Karnataka. *Int. J Med Health Res*, 1:25-9, 2004.

BELLO, A.; CUESTA, M.; DÍAZ, M.; MENDOZA, L.; SARMIENTO, P. Microbiological characterization and antimicrobial susceptibility pattern of infections associated with febrile neutropenia in pediatric hemato-oncological patients. *Andes Pediatr*. Feb; 93(1): 65-77, 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA Nº 03 / 2023 - Critérios Diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de notificação nacional obrigatória para o ano de 2023. Anvisa, 2023. Acesso em 15 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Estratégias para Segurança do Paciente em Hospitais e Clínicas. Anvisa, 2010. Acesso em 15 jun. 2023.

BrCAST. Brazilian Committee Antimicrobial Susceptibility Testing. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos – 2023. Disponível em: <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Tabela-pontos-de-corte-BrCAST-15-03-2023.pdf>

CALDERÓN, J.; CERCADO, A. Etiología bacteriana y susceptibilidad antibiótica en adultos con leucemias agudas y neutropenia febril con factores de alto riesgo. *Oncología (Ecuador)*. Abr 30; 31(1): 74-85, 2021.

DE ARAUJO, M.R.E. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. *Journal of Infection Control*, v. 1, n. 1, p. 8-19, 2012.

- HEMORIO. Protocolo de tratamento Hematologia e Hemoterapia. 4ª ed, Rio de Janeiro – RJ. 2014. Disponível em: <http://www.hemorio.rj.gov.br/protocolo.pdf>.
- JYOTHI, P.; BASAVARAJ, M.C.; BASAVARAJ, P.V. Bacteriological profile of neonatal septicemia and antibiotic susceptibility pattern of the isolates. *J Nat Sci Biol Med*, 4(2):306-09, 2013.
- KOSSOF, E.H.; BUESCHER, E.S.; KARLOWICZ, M.G. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J*. Jun;17(6):504-8, 1998.
- KREBS, V.L.J.; DINIZ, E.M.A.; VAZ, F.A.C. Infecção fúngica em UTI neonatal. *Pediatr. Mod*. 36:188-191, 2000.
- LUNA, C.M.; NORIEGA, E.R.; BAVESTRELLO, L.; GOTUZZO, E. Tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na América Latina. *Braz J Infect Dis*, Dec;14 (Supl 2): 119-127, 2010.
- MEHTA, A.M.; NAVINCHANDRA, M.; TUKARAM, K. Microbial Profile of Neonatal septicaemia in a tertiary care hospital of Bhopal. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, v. 5, n. 10, p. 499-501, 2014.
- MIURA, E.; SILVEIRA, R.C.; PROCIANOY, R.S. Seps neonatal: diagnóstico e tratamento. *J. pediatr. (Rio J.)*; 75 (Supl.1):S57-S62., 1999.
- MONTEIRO, M.M.; SOUZA, T.M.D.; MENDES, T.P.L. Perfil microbiológico de hemoculturas em uma unidade de terapia intensiva neonatal do Distrito Federal. *Comunicação em Ciências da Saúde*, 2019.
- MUSTAFA, M.; AHMED, S.L. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility patterns in neonatal septicemia in view of emerging drug resistance. *J Med Allied Sci*, 4(1):02-08, 2014.
- MYTHRI, B.A.; PATIL, A.B; DIVYA, A.; MANSABDAR, P.; SHARON, V.A. Bacteriological profile and antibiogram of neonatal septicemia in a tertiary care Hospital. *Indian J Microbiol Res*, 3(2):136-40, 2016.
- O'GRADY, N.P.; ALEXANDER, M.; DELLINGER, E.P.; GERBERDING, J.L.; HEARD, S.O.; MAKI, D.G.; Guidelines for the prevention of intravascular cateter-related infections. *Clin Infect Dis*, 35:1281-307, 2002.
- OLIVEIRA, A.C. et al. Infecções relacionadas à assistência em saúde e gravidade clínica em uma unidade de terapia intensiva. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 33, p. 89-96, 2012.
- OLIVEIRA, A.C.D.; KOVNER, C.T.; SILVA, R.S.D. Nosocomial infection in an intensive care unit in a Brazilian university hospital. *Revista latino-americana de enfermagem*, v. 18, p. 233-239, 2010.
- RUSCHEL, D.B.; RODRIGUES, A.D.; FORMOLO, F. Perfil de resultados de hemoculturas positivas e fatores associados. *Rev Bras Anals Clin*. 2016. Publicação online: DOI: 10.21877/2448-3877.201600503.
- SAIMAN, L.; LUDINGTON, E.; PFALLER, M.; RANGEL-FRAUSTO, S.; WIBLIN, R.T.; DAWSON, J. et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J*. Apr;19(4):319-24, 2000.

SAWHNEY, N.; SHINU, P.; SINGH, V.A. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility pattern of neonatal septicaemia in a tertiary care hospital. *J Curr Microbiol App Sci* 015;4(10):977-84, 2015.

SINGH, H.K.; SHARJA, P.; ONKAR, K. Bacteriological profile of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit (NICU) in a tertiary care hospital: prevalent bugs and their susceptibility patterns. *Eur J Pharm Med Res*, 3(3):241-245, 2016.

TENÓRIO, M.T.F.; PORFÍRIO, Z.; LOPES, A.C.; CENDON, S. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in a tertiary hospital in Maceió, Alagoas, Brazil. *Braz J Infect Dis* v.14 n.2, 2010.

VANIYA, H.V.; PATEL, N.M.; AGRAWAL, J.M.; TRIVEDI, H.R.; DHANANI, J.V.; BALAT, J.D. Antimicrobial culture sensitivity pattern in neonatal sepsis in a tertiary care hospital. *Int J Med Sci Public Health*, 5(4):661-5, 2016.

VIJAYVERGIA, V.; GUPTA, S.; GOYAL, J. Neonatal Septicemia – Bacteriological spectrum and antibiogram - A study from a tertiary care center of north India. *J Curr Microbiol Appl Sci*, 5:741-50, 2016.

WHO. Patient Safety Curriculum Guide: Multi-professional Edition. World Health Organization 2011. Acesso em 25 jun. 2023.