

PREVALÊNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM HEMOCULTURAS DE RECÉM-NASCIDOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE FLORIANÓPOLIS-SC

CATERINE PATIA; CLEONICE MARIA MICHELON

RESUMO

A corrente sanguínea é caracterizada como um sítio com alta ocorrência de infecções graves em neonatos. Essas infecções podem evoluir rapidamente de forma desfavorável, necessitando da introdução de terapia antimicrobiana empírica, tornando imperativo o conhecimento acerca do perfil de sensibilidade das principais bactérias relacionadas. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo identificar os principais patógenos multirresistentes isolados de hemoculturas de recém-nascidos (RN) atendidos no HU/UFSC/EBSERH no período de junho/2020 a junho/2022. Para tanto, foi realizado um estudo transversal, retrospectivo com abordagem quantitativa com base nas informações do banco de dados do sistema eletrônico hospitalar. Foram analisados os resultados de 424 hemoculturas de recém-nascidos coletadas entre junho/2020 e junho/2022. Das 49 hemoculturas positivas, 19 (38%) dos isolados bacterianos foram classificados como multidroga resistentes (MDR), sendo 31,6% da espécie *Staphylococcus epidermidis*, 26,3% *Escherichia coli*, 21,1% *Staphylococcus capitis*, 10,5% *Staphylococcus aureus* e 5,3% *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus hominis*, havendo 2 isolados de MRSA e 4 produtores de ESBL. Os resultados evidenciaram a importância da identificação e avaliação do perfil de sensibilidade das bactérias isoladas de infecções em neonatos para a compreensão da epidemiologia local e garantia de terapias empíricas seguras e eficazes.

Palavras-chave: Neonatos; Resistência aos antimicrobianos; Infecções de corrente sanguínea;

1 INTRODUÇÃO

As infecções de corrente sanguínea (ICS) são consideradas as infecções mais graves em unidades pediátricas de terapia intensiva, apresentando altas taxas de mortalidade (Hadfield; Cantey, 2021). A sepse neonatal é a terceira principal causa de morte de recém-nascidos (RN), estando apenas atrás da prematuridade e de complicações relacionadas ao parto (Liu et al., 2012).

Os neonatos mostram-se mais suscetíveis a infecções bacterianas, devido à imaturidade no sistema imunológico nos primeiros estágios de vida, possibilitando a evolução para quadros mais complicados (Camacho-Gonzalez; Spearman; Stoll, 2013; Joubert *et al.*, 2022). Aliado a isso, a melhoria na qualidade da assistência aos RN observada nas últimas décadas, juntamente com o amplo uso de medidas de suporte de vida, ampliaram as possibilidades de aquisição de infecções relacionadas à assistência em saúde (Joubert *et al.*, 2022; Modesto; Brito, 2019).

Nos RN os quadros de bacteremia podem evoluir rapidamente de forma desfavorável, dificultando a abordagem clínica e requerendo a introdução de terapia antimicrobiana empírica rapidamente. Apesar da busca constante por novos tratamentos, as altas taxas de ICS

apresentam-se como um grande desafio no ambiente hospitalar, especialmente quando causadas por bactérias multirresistentes (MDR) (Mello; Oliveira, 2021).

O aumento na detecção de bactérias MDR em pacientes de UTI pediátrica, reportado por diversos autores (Le Doare *et al.*, 2015; Oliveira, P. *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2022), é um fator extremamente limitante na sobrevida de RN (Zhang *et al.*, 2022). Nesse cenário, o monitoramento contínuo do perfil de resistência das cepas isoladas no ambiente hospitalar torna-se fundamental. O presente estudo teve como objetivo identificar os principais patógenos multirresistentes isolados de hemoculturas de recém-nascidos atendidos no HU/UFSC/EBSERH no período de junho/2020 a junho/2022.

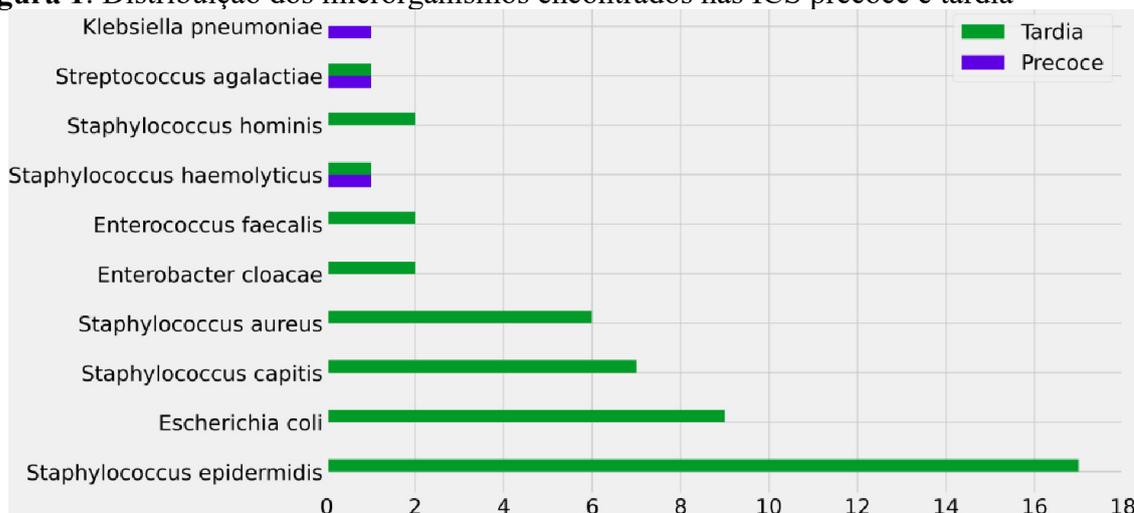
2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, retrospectivo com abordagem quantitativa referente à análise dos resultados das hemoculturas de RN, obtidos do banco de dados da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do HU-UFSC/EBSERH. Foram analisados dados referentes ao período de junho de 2020 a junho de 2022, considerando RN com idade entre 0 a 28 dias de vida. A amostra foi composta pelo total de hemoculturas acompanhadas de antibiograma, coletadas de RN recebidas na ULAC provenientes dos setores: Unidade de Internação Pediátrica (UIP), Emergência Pediátrica (EMG-Ped) e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-Neo). Para as hemoculturas positivas, foram classificados os pacientes com suspeita de infecção bacteriana até 72 horas de vida e após às 72 horas de vida, referente a Infecção de Corrente Sanguínea (ICS) precoce ou tardia, respectivamente. Os dados dos RN foram plotados em tabela do *Microsoft Excel* para posterior análise e elaboração de quadros e gráficos através da linguagem de programação *Python* (Rossum, 2022). Foram adotados como critérios de exclusão os registros que apresentaram dados insuficientes e/ou incompletos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH/UFSC), parecer nº 5.674.240.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período avaliado, foram realizadas 424 hemoculturas de RN, sendo 83,96% (356/424) das solicitações referentes à pacientes da UTI-Neo, 8,96% (38/424) da EMG-Ped e 7,08% (30/424) provenientes da UIP. Destas, 69 (16,3%) apresentaram crescimento bacteriano, não sendo identificado crescimento fúngico. Entretanto, 20 hemoculturas das 69 que apresentaram crescimento foram desconsideradas para este estudo, por apresentarem crescimento de microrganismos considerados contaminantes.

A partir dos 49 pacientes que apresentaram hemocultura positiva, foram obtidos 50 isolados pertencentes a 7 espécies de bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus epidermidis* (23,6%), *Staphylococcus capitis* (9,7%), *Staphylococcus aureus* (8,3%), *Staphylococcus hominis* (2,8%), *Enterococcus faecalis* (2,8%), *Staphylococcus haemolyticus* (2,8%) e *Streptococcus agalactiae* (2,8%) e 3 espécies de Gram-negativas, todas da ordem *Enterobacterales* (*Escherichia coli* (12,5%), *Enterobacter cloacae* (2,8%) e *Klebsiella pneumoniae* (1,4%)), conforme demonstrado na figura 1. Quanto à idade dos pacientes, a maioria das hemoculturas positivas foram classificadas como infecções tardias (figura 1). Em relação ao sexo, a maior positividade foi observada em amostras de pacientes do sexo feminino, representando 53,1%.

Figura 1: Distribuição dos microrganismos encontrados nas ICS precoce e tardia

A presença de crescimento em 16,3% das hemoculturas coletadas de RN encontrada em nosso levantamento inicial é semelhante à relatada por outros autores em estudos realizados com populações de faixa etária semelhante. Um estudo conduzido em uma UTINeo do Distrito Federal, que avaliou o perfil microbiológico de hemoculturas, identificou crescimento em 21,7% (46/212) das hemoculturas coletadas (Monteiro; Souza; Mendes, 2018). Outro estudo realizado no Rio Grande do Norte, demonstrou percentual de positividade de 12,68% (262/1805) (Lima, 2022). Mesmo considerando que, um percentual dos microrganismos isolados, possivelmente corresponda a contaminantes, esses resultados comprovam que a população de RN apresenta elevados índices de ICS, corroborando com a estimativa global de sepse apresentada pelo *Global Burden of Disease Study*, que mostrou que mais da metade dos casos de sepse ocorridos no mundo em 2017, ocorreu em crianças, com maior impacto nos RN (Rudd, 2020).

Dentre os isolados bacterianos identificados em nosso estudo, as espécies de *Staphylococcus* coagulase negativa (SCN) corresponderam a 38,9%, apresentando uma maior frequência relativa comparado aos outros microrganismos. Dentre essas bactérias, destaca-se a espécie *S. epidermidis*. Esse achado, condiz com os encontrados por Schwab *et al.*, onde os isolados de SCN foram os patógenos mais frequentes em uma UTINeo (Schwab *et al.*, 2007). Em outro estudo, conduzido por Oliveira e colaboradores, os isolados de *S. epidermidis* foram identificados com maior prevalência em recém-nascidos dentre o grupo dos SCN, concordando com nossos achados (de Oliveira *et al.*, 2011).

S. epidermidis são comumente encontrados na microbiota da pele e mucosas (Human Microbiome Project Consortium, 2012), entretanto, mostram grande capacidade de adaptação, podendo-se observar um repertório diversificado de fatores de virulência em isolados nosocomiais (Joubert *et al.*, 2022). São bactérias capazes de proliferar em dispositivos hospitalares como cateter e formar biofilmes, dificultando a penetração de antimicrobianos e favorecendo a ocorrência de infecções (Uçkay *et al.*, 2009).

Prematuridade, baixo peso ao nascimento e hospitalização prolongada predispõe ao desenvolvimento de sepse tardia por *S. epidermidis*. Os principais fatores de risco apontados são a fragilidade da barreira da pele, procedimentos invasivos prolongados e disbiose intestinal (Joubert *et al.*, 2022). Importante pontuar ainda que, *S. epidermidis* com genes associados a virulência é encontrado em contagens mais altas no leite de mães de bebês prematuros (Soeorg *et al.*, 2017), refletindo em colonização intestinal do RN por cepas de maior patogenicidade.

Em relação ao perfil de sensibilidade, dos isolados Gram-positivos 84,2% mostraram resistência a pelo menos um dos antimicrobianos testados, sendo 36,8% classificados como

MDR. Já nos isolados gram-negativos 66,7% mostraram resistência, sendo 41,7% também classificados como MDR (Quadro 1).

Quadro 1: Caracterização dos microrganismos isolados em hemoculturas dos recém-nascidos

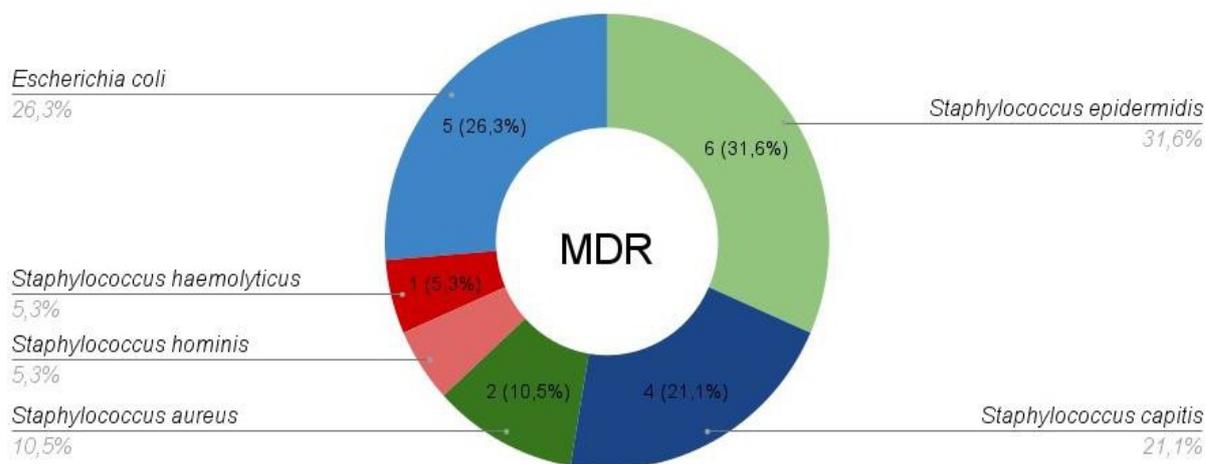
Microrganismos	n	%
Bacilos gram-negativos		
Multissensíveis	4	33,3
Resistentes	8	66,7
MDR	5	41,7
XDR	0	0
PDR	0	0
Total	12	100
Cocos Gram-positivos		
Multissensíveis	6	15,8
Resistentes	32	84,2
MDR	14	36,8
XDR	0	0
PDR	0	0
Total	38	100

Fonte: De autoria própria.

HU/UFSC/EBSERH

Dos microrganismos classificados como MDR, 31,6% pertenciam a espécie *S. epidermidis*, 26,3% *E. coli*, 21,1% *S. capitis*, 10,5% *S. aureus* e 5,3% *S. haemolyticus* e *S. hominis*, conforme a figura 2. Dos 19 isolados classificadas como MDR, 18 foram provenientes de pacientes internados na UTI-Neo e 1 de paciente da EMG-Ped e somente um isolado da espécie *S. haemolyticus* correspondeu a infecção precoce. Em relação aos mecanismos de resistência, foram identificados dois isolados de MRSA e quatro cepas de *Escherichia coli* produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL), não sendo identificada resistência aos carbapenêmicos em bacilos gram-negativos durante o período avaliado.

Figura 2: Distribuição, em percentual, dos microrganismos classificados como MDR

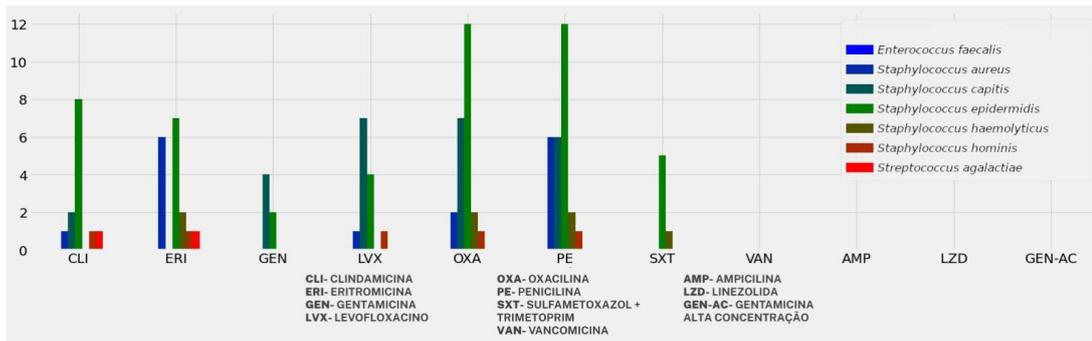


Em nosso estudo, *S. epidermidis* além de ser a bactéria mais frequente, foi também a espécie que correspondeu ao maior percentual de multirresistência. *S. epidermidis* apresentou maior frequência relativa de resistência a penicilina e oxacilina, seguida de clindamicina, eritromicina, sulfametoxazol + trimetoprim, levofloxacino e gentamicina, respectivamente (Figura 3). Considerando que, o microbioma de RN prematuros parece apresentar prevalência mais elevada de isolados nosocomiais e cepas multirresistentes, em comparação com bebês a

termo (Gasparrini *et al.*, 2019) e sendo a prematuridade apontada como a principal causa de internação em UTI (Balbi; Carvalhaes; Parada, 2016), o fato da maior parte das hemoculturas analisadas em nosso levantamento serem procedentes da UTIneo pode ter contribuído para esse achado. Segundo levantamentos prévios as espécies de *S. epidermidis*, *E. faecalis* e *K. pneumoniae* estão entre os principais microrganismos isolados de RN prematuros (Gasparrini *et al.*, 2019).

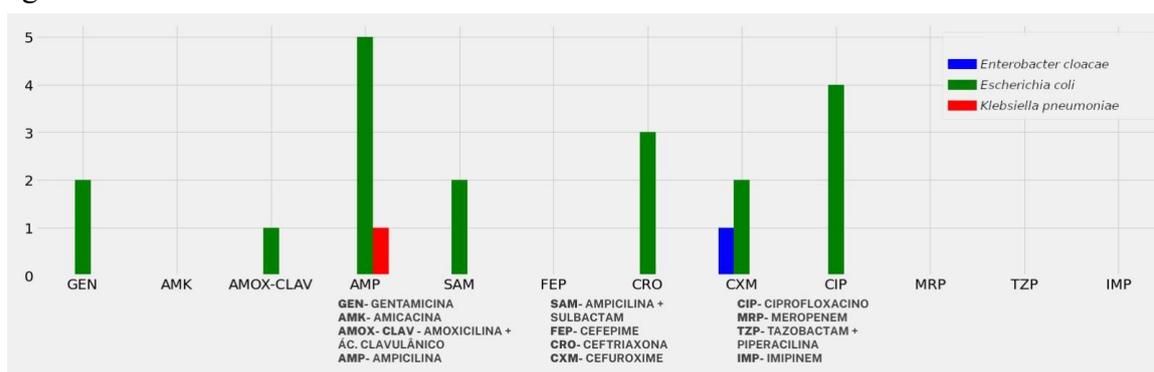
Em nossos achados, dos 32 isolados pertencentes ao gênero *Staphylococcus* spp., 24 (75%) apresentaram resistência a oxacilina (Figura 3). No estudo de Oliveira *et al.*, foram encontrados resultados semelhantes, onde 80% dos isolados das hemoculturas apresentaram patógenos que eram resistentes a oxacilina (Oliveira, W. *et al.*, 2019). Identificamos ainda, duas cepas MRSA, mecanismo relacionado a presença de uma proteína ligadora de penicilina (PBP) modificada, que confere resistência a todos os betalactâmicos, exceto cefalosporinas de quinta geração (Da Costa *et al.*, 2018). Esses achados evidenciam a importância da avaliação da suscetibilidade desses patógenos uma vez que os betalactâmicos são usados, em alguns casos, como primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus* spp.

Figura 3: Frequência relativa de cocos gram-positivos classificados como resistentes aos agentes antimicrobianos testados



Dos bacilos gram-negativos (BGN) isolados em nosso estudo, 41,7% (5/12) foram identificados como MDR, sendo *E. coli* o patógeno mais prevalente (9/12) e o que apresentou maior frequência relativa de resistência (Figura 4), com 4 isolados produtores de ESBL. Em investigação realizada na China por Zou e colaboradores, *E. coli* também foi o principal microrganismo gram-negativo associado a bacteremia neonatal, sendo também a bactéria com maior expressão de resistência antimicrobiana (Zou *et al.*, 2021). Entretanto, diversas outras enterobactérias foram reportadas por outros autores, como importantes agentes de ICS em neonatos (Lima, 2022; Monteiro; Souza; Mendes, 2018; Zhang *et al.*, 2022), com percentual significativo de isolados MDR, incluindo produtores de carbapenemases (Lima, 2022; Sekyere; Reta; Fourie, 2021; Zhang *et al.*, 2022).

Figura 4: Frequência relativa de bacilos gram-negativos classificados como resistentes aos agentes antimicrobianos testados



Bactérias pertencentes a ordem *Enterobacterales* foram classificadas pela Organização Mundial de Saúde como prioridade crítica para o desenvolvimento de novos antimicrobianos, devido a expressiva emergência de isolados resistentes aos antimicrobianos (Asokan *et al.*, 2019). Nesse grupo de bactérias, a produção de enzimas que hidrolisam os betalactâmicos é um dos principais mecanismos de resistência. Dentre as betalactamases de maior importância estão as ESBL, que hidrolisam penicilinas, quase todas as cefalosporinas e monobactâmicos, e as carbapenemases capazes de inativar penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e a depender do tipo também monobactâmicos (Dalmolin *et al.*, 2022).

De forma geral, em nosso levantamento, as bactérias apresentaram as maiores taxas de resistência para penicilina (27/28), além da oxacilina (24/32) e eritromicina (17/17). Ainda, 38% dos isolados foram classificados como MDR, sendo identificados isolados MRSA e produtores de ESBL. Outrossim, diferentes perfis foram relatados em estudos realizados em diversos países, demonstrando que o perfil de resistência bacteriana é regionalizado, o que evidencia a importância do monitoramento microbiológico local.

4 CONCLUSÃO

Os resultados nos mostram que a identificação e avaliação do perfil de sensibilidade das bactérias isoladas de infecções em neonatos é crucial para a compreensão da epidemiologia local e garantia de terapias empíricas seguras e eficazes. Portanto, as estratégias para o controle da resistência antimicrobiana devem ser personalizadas, considerando os dados do monitoramento microbiológico do hospital.

REFERÊNCIAS

- ASOKAN, G.V. *et al.* WHO global priority pathogens list: a bibliometric analysis of Medline-PubMed for knowledge mobilization to infection prevention and control practices in Bahrain. **Oman Medical Journal**, v. 34, n. 3, p. 184, 2019.
- BALBI, B.; CARVALHAES, M.A.B.L.; PARADA, C.M.G.L. Tendência temporal do nascimento pré-termo e de seus determinantes em uma década. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 233-241, 2016.
- CAMACHO-GONZALEZ, A.; SPEARMAN, P.W.; STOLL, B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. **Pediatric Clinics**, Elsevier, v. 60, n. 2, p. 367–389, 2013.
- DALMOLIN, J. *et al.* Mecanismos de expressão de resistência aos antibióticos e saúde pública. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 681-692, 2022.
- DA COSTA, T. M.; *et al.* PBP4: A new perspective on *Staphylococcus aureus* β -Lactam resistance. **Microorganisms**, Basileia, v. 6, n.3, p. 57-64, 2018.
- DE OLIVEIRA, A. *et al.* Risk factors for infection with coagulase-negative staphylococci in newborns from the neonatal unit of a brazilian university hospital. **Clinical Medicine Insights: Pediatrics**, v. 6, p.1-9, 2011.
- GASPARRINI A.J. *et al.* Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 12, p. 2285-2297, 2019.

HADFIELD, B.R.; CANTEY, J.B. Neonatal bloodstream infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, Londres, v.1, n. 34(5), p. 533-537, 2021.

Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, n. 486, v. 7402, p.207-214, 2012.

JOUBERT, I.A.; OTTO, M.; STRUNK, T.; CURRIE, A.J. Look Who's Talking: Host and Pathogen Drivers of *Staphylococcus epidermidis* Virulence in Neonatal Sepsis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 23(2), p.e860, 2022.

LE DOARE, K.; BIELICKI, J.; HEATH, P.T.; SHARLAND, M. Systematic Review of Antibiotic Resistance Rates Among Gram-Negative Bacteria in Children With Sepsis in Resource-Limited Countries. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 4, n. 1, p. 11-20, 2015.

LIMA, Camila Alfrida Cabral Nascimento Rocha Antunes de. Prevalência e perfil de resistência de isolados bacterianos de hemoculturas de recém-nascidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. 2022. Monografia (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

LIU, L. *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. **Lancet**, Elsevier, v. 379, n. 9832, p. 2151–2161, 2012.

MELLO, M.S.; OLIVEIRA, A.C. Overview of the actions to combat bacterial resistance in large hospitals. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.29, p:e3407, 2021.

MODESTO, E. N.; BRITO, D. V. D. DE. Infecções relacionadas à assistência à saúde em recém-nascidos de alto risco: perfil de resistência dos bacilos Gram negativos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 7, p. e517, 2019.

MONTEIRO, M.M.; SOUZA, T. M.; MENDES, T.P.L. Perfil microbiológico de hemoculturas em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Distrito Federal. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 29, n. 03, p. 163-170, 2018.

OLIVEIRA, P.M.N. *et al.* Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. e20190205, 2019.

OLIVEIRA, W.V. *et al.* Etiologia e perfil de susceptibilidade dos microrganismos isolados de hemoculturas no Hospital das Clínicas da UFPE no período de janeiro a dezembro de 2014. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 51, n. 1, p. 40–45, 2019.

ROSSUM, Guido Van. **Python Software**. Set. 2022. Disponível em: <https://www.python.org/>.

RUDD, K. E. *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet**, v. 395, n. 10219, p. 200–211, 2020.
SCHWAB, F *et al.* Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through

participation in a national surveillance system. *Journal of Hospital Infection*, Elsevier, v. 65, n. 4, p. 319–325, 2007.

SEKYERE, J.O.; RETA, M.A.; FOURIE, P.B. Risk factors for, and molecular epidemiology and clinical outcomes of, carbapenem-and polymyxin-resistant Gram-negative bacterial infections in pregnant women, infants, and toddlers: a systematic review and meta-analyses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1502, n. 1, p. 54–71, 2021.

SILVA, B.B.O.D.; SILVA-JÚNIOR, M.; MENEZES, F.G.; TROSTER, E.J. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in healthcare-associated infections: a pediatric intensive care unit case-control study. *Einstein (Sao Paulo)*, v. 20, p. eAO6704, 2022.

SOEORG, H. *et al.* Coagulase-Negative Staphylococci in Human Milk From Mothers of Preterm Compared With Term Neonates. *Journal of Human Lactation*, v. 33, n. 2, p. 329–340, 2017.

UÇKAY, I. *et al.* Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis*. *Annals of medicine*, v. 41, n. 2, p. 109–119, 2009.

ZHANG, X. *et al.* Epidemiology and Drug Resistance of Neonatal Bloodstream Infection Pathogens in East China Children's Medical Center From 2016 to 2020. *Frontiers in Microbiology*, v. 13, p. 820577–820577, 2022.