

# Journal of **INFECTION CONTROL**

ISSN 2316-5324 | Ano VIII . Volume 8 . Número 1 . Jan/Abr . 2019

FILIADO:



**ABII**  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
DOS PROFISSIONAIS EM  
CONTROLE DE INFECÇÕES E  
EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR



**ibict**  
Instituto Brasileiro de Informação  
em Ciência e Tecnologia



# Journal of INFECTION CONTROL

*Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control  
and Hospital Epidemiology Professionals*

ISSN 2316-5324 . Ano VIII . Volume 8 . Número 1 . Janeiro / Abril . 2018

## *Executive Editor*

Marcelo Carneiro, RS, Brazil  
Adriana Cristina de Oliveira, MG, Brazil  
Andreza Francisco Martins, RS, Brazil

## *National Editorial Board*

Adão Machado, RS, Brazil  
Alberto Chebabo, RJ, Brazil  
Alessandro C. Pasqualotto, RS, Brazil  
Alexandre P. Zavascki, RS, Brazil  
Alexandre Marra, SP, Brazil  
Anaclara Ferreira Veiga Tipple, GO, Brazil  
Ariany Gonçalves, DF, Brazil  
Claudia Maria Dantas Maio Carrilho, PR, Brazil  
Claudia Vallone Silva, SP, Brazil  
Clovis Arns da Cunha, PR, Brazil  
Elisângela Fernandes da Silva, RN, Brazil  
Flávia Julyana Pina Trench, PR, Brazil  
Guilherme Augusto Armond, MG, Brazil  
Icaro Boscowski, SP, Brazil  
Isabela Pereira Rodrigues, DF, Brazil  
Iza Maria Fraga Lobo, SE, Brazil  
José David Urbaz Brito, DF, Brazil  
Julival Ribeiro, DF, Brazil  
Kátia Gonçalves Costa, RJ, Brazil  
Kazuko Uchikawa Graziano, SP, Brazil  
Lessandra Michelin, RS, Brazil  
Loriane Rita Konkewicz, RS, Brazil  
Luci Corrêa, SP, Brazil  
Luis Fernando Waib, SP, Brazil  
Luciana Maria de Medeiros Pacheco, AL, Brazil  
Maria Clara Padoveze, SP, Brazil  
Maria Helena Marques Fonseca De Britto, RN, Brazil  
Maria Tereza Freitas Tenório, AL, Brazil  
Marília Dalva Turch, GO, Brazil  
Marise Reis de Freitas, RN, Brazil  
Nádia Mora Kuplich, RS, Brazil  
Nirley Marques Borges, SE, Brazil  
Patrícia de Cássia Bezerra Fonseca, RN, Brazil  
Rodrigo Santos, RS, Brazil  
Rosângela Maria Moraes da Costa, RN, Brazil  
Thaís Guimaraes, SP, Brazil  
Wanessa Trindade Clemente, MG, Brazil

## *International Editorial Board*

Omar Vesga, Colombia  
Pola Brenner, Chile  
Suzanne Bradley, United States of America  
Ximena Castañeda Luquerna, Chile

## *Associate Editors*

Afonso Barth, RS, Brazil  
Ana Cristina Gales, SP, Brazil  
Anna Sara Shaffermann Levin, SP, Brazil  
Eduardo Alexandrino Sérvolo de Medeiros, SP, Brazil  
Rosana Richtmann, SP, Brazil

## *Graphic Design and Diagramming*

Álvaro Ivan Heming, RS, Brazil  
[aih.alvaro@hotmail.com](mailto:aih.alvaro@hotmail.com)

**The Journal of Infection Control (JIC)** the official journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology Professionals, publishes studies dealing with all aspects of infection control and hospital epidemiology. The JIC publishes original, peer-reviewed articles, short communication, note and letter. Each three months, the distinguished Editorial Board monitors and selects only the best articles. Executive Editor: Marcelo Carneiro, MD, ID, MSc. Frequency: Published 4 times a year.

**O Jornal de Controle de Infecção (JIC)** é a publicação oficial da Associação Brasileira de Profissionais em Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, publica estudos sobre todos os aspectos de controle de infecção e epidemiologia hospitalar. O JIC publica estudos originais, revisões, comunicações breves, notas e cartas. A cada três meses o corpo editorial, editores associados monitoram e selecionam somente os melhores artigos. Editor Executivo: Marcelo Carneiro, MD, ID, MSc. Frequência: Publicação 4 vezes ao ano.

[www.abih.net.br](http://www.abih.net.br)

CLIQUE AQUI E FAÇA O DOWNLOAD DAS OUTRAS EDIÇÕES DO JIC

## ÍNDICE

### EDITORIAL

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| <b>Influenza: o que você precisa saber? .....</b> | <b>04</b> |
|---------------------------------------------------|-----------|

### ARTIGO ORIGINAL

|                                                                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Outbreak of Pantoea agglomerans associated with contaminated parenteral nutrition in a Neonatal Intensive Care Unit .....</b> | <b>06</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

|                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Custos econômicos das infecções relacionadas à assistência em saúde adquiridas em uma Unidade de Terapia Intensiva .....</b> | <b>11</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

|                                                                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Experiência com a suspensão de culturas de vigilância em adultos em hospital universitário: impacto positivo .....</b> | <b>15</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

### ARTIGO DE REVISÃO

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Infecções por Candida spp em pacientes imunodeprimidos .....</b> | <b>20</b> |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|

|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Diminuição da Susceptibilidade à Clorexidina: revisão Sistemática .....</b> | <b>27</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|

### CASOS CLÍNICOS

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Identification of Mycobacterium fortuitum by MALDI-TOF mass spectrometry in blood culture .....</b> | <b>34</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

### COMUNICAÇÃO BREVE

|                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Própolis vermelha no combate à infecções na cavidade bucal: uma realidade .....</b> | <b>37</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

### RELATO DE EXPERIÊNCIA

|                                                                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Implantação do núcleo de segurança do paciente em um hospital público da região sul da Amazônia ocidental: avanços e desafios .....</b> | <b>39</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

## EDITORIAL

**Influenza: o que você precisa saber?***Influenza: What You Need to Know?**Influenza: ¿Qué necesita saber?*André Luiz Alvim<sup>1</sup><sup>1</sup>Enfermeiro. Doutorando em Enfermagem pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestre em Enfermagem pela UFMG. Especialista em Controle de Infecção Hospitalar. MBA Auditoria e Gestão da Qualidade. Professor da Faculdade UNA, Contagem, MG, Brasil.

Recebido em: 11/04/2019

Aceito em: 01/05/2019

Disponível online: 20/06/2019

Autor correspondente:

André Luiz Alvim / [ORCID](#)

andrealvim1@hotmail.com

Você teme o vírus da *Influenza*? Conhece os aspectos gerais sobre a patologia e os modos de prevenção? Pois bem, este breve editorial tem como objetivo esclarecer alguns pontos importantes sobre a infecção aguda do sistema respiratório.

*Influenza* é uma infecção respiratória de transmissão comunitária caracterizada por sinais e sintomas gripais como febre, tosse, coriza, mal estar e cefaléia. Geralmente, o período epidemiológico frequente da doença é o inverno, mas pode ser manifestada durante todo o ano.<sup>1,2</sup>

A intensidade dos sinais e sintomas decresce em torno de uma semana após início da infecção, com algumas exceções entre crianças e imunossuprimidos. Ampliando o acesso à vacinação de vulneráveis, os menores de 6 anos de idade (5 anos, 11 meses e 29 dias) foram incluídos na campanha 2019, lembrando que até 2018, estavam contemplados àqueles abaixo de 5 anos. Além dos idosos, os professores de instituições privadas e públicas, as gestantes, as pessoas com comorbidades, os profissionais da área da saúde e outros grupos de risco.<sup>3</sup>

Estima-se 3 a 5 milhões de casos graves da doença anualmente, com aproximadamente 650 mil mortes. A atividade do vírus permaneceu em níveis intersazonais na região do Hemisfério Sul, onde foram tipificados como *Influenza* A e B. O vírus do tipo C possui pouca associação às doenças graves. No Brasil, a cobertura vacinal alcançou 100% apenas nos estados do Amapá, Ceará e Goiás, mostrando a necessidade de intensificar as campanhas nacionais.<sup>2,3</sup>

O manejo clínico adequado exige uma avaliação médica criteriosa para diferenciação dos casos, que se divide em: Síndrome Gripal (gripe clássica) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave, definição anterior acrescida de sinais de gravidade e

piora laboratorial/radiológica. As doenças virais não têm cura, mas neste caso específico, podem ter os sintomas amenizados através do uso precoce do Oseltamivir (Tamiflu').<sup>1</sup>

Dentre as diversas complicações causadas pela patologia destacam-se as pneumonias, sinusites, otites e exacerbação acentuada de doenças crônicas não transmissíveis. A piora do estado clínico pode indicar uma internação hospitalar com monitorização hemodinâmica contínua, terapia medicamentosa e restauração dos níveis de oxigenação e ventilação. Fique atento aos sinais de gravidade!<sup>1</sup>

Algumas medidas preventivas são consideradas fundamentais para redução da transmissão aérea do vírus, tais como cobrir o nariz e a boca com lenço ao tossir ou espirrar, evitar aglomerações nos prontos atendimentos desnecessariamente e higienizar as mãos com água, sabão e/ou álcool 70% para redução da carga viral. Mas sem dúvidas, a melhor forma de evitar a infecção respiratória contra o vírus da *Influenza* é a vacina. Infelizmente, existem muitas *fakenews* sobre os aspectos gerais da imunização, sendo que alguns boatos chegam a ser alarmantes. Basta jogar no *Google* e confirmar a informação. Portanto, anualmente, vacine-se!<sup>1,4,5</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de *Influenza*: 2017. Brasília, 2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Informe técnico: 21ª Campa-

- nha Nacional de Vacinação contra a Influenza [Internet]. Brasília, 2019.*
3. World Health Organization. Seasonal influenza is an acute respiratory infection caused by influenza viruses which circulate in all parts of the world. Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). 6 November 2018.
  4. Bresee JS, Fry AM, Sambara S, Cox NJ Inactivated Influenza Vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM. Plotkin's Vaccines. Saunders Elsevier., 2018. p. 456-488.
  5. Falleiros Arlant LH, Bricks LF. Influenza B Burden in Latin America and potential benefits of the new quadrivalent vaccines. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2018;5(1):1-2.

## ORIGINAL ARTICLE

# Outbreak of *Pantoea agglomerans* associated with contaminated parenteral nutrition in a Neonatal Intensive Care Unit

## *Surto de Pantoea agglomerans associado à nutrição parenteral contaminada em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal*

## *Brote de Pantoea agglomerans asociado con nutrición parenteral contaminada en una unidad de cuidados intensivos neonatales*

Nagela Bernadelli Sousa Silva,<sup>1</sup> Ralciane de Paula Menezes,<sup>2</sup> Murilo de Oliveira Brito,<sup>1</sup> Sávia Gonçalves Oliveira Melo,<sup>3</sup> Felipe Flávio Silva,<sup>1</sup> Gabriel de Oliveira Faria,<sup>1</sup> Lara de Andrade Marques,<sup>1</sup> Priscila Guerino Vilela Alves,<sup>1</sup> Meliza Arantes de Souza Bessa,<sup>4</sup> Reginaldo dos Santos Pedrosa,<sup>2</sup> Mário Paulo Amante Penatti,<sup>2</sup> Denise von Dolinger de Brito Röder.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Health Sciences Postgraduate Program, Faculty of Medicine - FAMED, UFU, Uberlândia, MG, Brazil.

<sup>2</sup>Technical School of Health (ESTES - UFU) - Uberlândia, MG, Brazil.

<sup>3</sup>Graduate in Nursing, FAMED, UFU, Uberlândia, MG, Brazil.

<sup>4</sup>Graduation in Biology - Biology Institute (INBIO), UFU, Uberlândia, MG, Brazil.

<sup>5</sup>Biomedical Sciences Institute- ICBIM, UFU, Uberlândia, MG, Brazil.

Recebido em: 24/04/2019

Aceito em: 01/05/2019

Disponível online: 20/06/2019

**Autor correspondente:**

Nagela Bernadelli Sousa Silva

Street Felisberto Carrijo 697, Uberlândia, MG, Postal Code 38400-204, Brazil.

nagela\_bernadelli.mg@hotmail.com

**ABSTRACT**

**Background:** Contamination in the Parenteral Nutrition (PN) has been causing sepsis outbreaks. **Objectives:** The aim of this study was to describe an outbreak of *Pantoea agglomerans* detected during an epidemiological surveillance that was made in the unit, due to contaminated total parenteral nutrition in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of a tertiary care hospital. **Methods:** The study was conducted in the NICU of the Uberlândia University Hospital, Brazil. It was made a surveillance in the unit collecting clinical and epidemiological data from neonates hospitalized from January 2013 to December 2016. All Bacteriologic testing including clinical, parenteral nutrition, environmental samples and hand cultures was performed and microorganisms was identified by using automated biochemical identification system (Vitek 2; bioMérieux). **Results:** In the first year of the study, an outbreak of bloodstream infection was verified. The cause of this outbreak was contaminated parenteral nutrition. The administration

of PN was discontinued immediately. All neonates affected had been born prematurely, with gestational age less than 40 weeks. There were no deaths. **Discussion:** The time to control the outbreak was three months and each step was taken to avoid the recurrence of this outbreak through epidemiological surveillance, which is extremely important for the detection of outbreaks and risk of infection factors.

**Keywords:** Disease Outbreaks, *Pantoea*, Parenteral Nutrition, Epidemiological Monitoring.

**RESUMO**

**Justificativa:** A contaminação na Nutrição Parenteral (NP) tem causado surtos de sepse. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi descrever um surto de *Pantoea agglomerans* detectado durante uma vigilância epidemiológica realizada na unidade, devido à nutrição parenteral total contaminada em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de um

hospital terciário. **Métodos:** O estudo foi realizado na UTIN do Hospital Universitário de Uberlândia, Brasil. Foi realizada uma vigilância na unidade de coleta de dados clínicos e epidemiológicos de neonatos internados de janeiro de 2013 a dezembro de 2016. Todos os testes bacteriológicos incluindo nutrição clínica, parenteral, amostras ambientais e culturas de mão foram realizadas e identificados microrganismos através de sistema de identificação bioquímica automatizada (Vitek 2; bioMérieux). **Resultados:** No primeiro ano do estudo, um surto de infecção da corrente sanguínea foi verificado. A causa deste surto foi à nutrição parenteral contaminada. A administração de NP foi descontinuada imediatamente. Todos os neonatos afetados nasceram prematuramente, com idade gestacional menor que 40 semanas. Não houve mortes. **Discussão:** O tempo para controlar o surto foi de três meses e cada passo foi dado para evitar a recorrência deste surto através da vigilância epidemiológica, que é extremamente importante para a detecção de surtos e risco de fatores infecciosos.

**Palavras-chave:** Surtos de Doenças, *Pantoea*, Nutrição Parenteral, Monitoramento Epidemiológico.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Contaminación en la Parenteral de la nutrición (PN) se ha producido sepsis brote. **Objetivos:** El objetivo de este estudio fue describir un brote de *Pantoea agglomerans* detectado durante una vigilancia epidemiológica que se produjo en la unidad, debido a la contaminación total de la nutrición parenteral en la Unidad de cuidados intensivos de la unidad de cuidados intensivos (NICU) de un hospital hospitalario. **Métodos:** El estudio fue conducido en la NICU de la Universidad de Uberlândia Hospital, Brazil. Se realizó una vigilancia en la unidad de ensayo clínica y epidemiológica de los neonatos hospitalizados de enero de 2013 a diciembre de 2016. All Bacteriologic testing incluyendo la clínica, la preservación de la colonización, las muestras de muestras y los microorganismos fueron identificados por el sistema de diagnóstico biológico Vitek 2, bioMérieux). **Resultados:** En el primer año del estudio, se produjo un brote de la circulación sanguínea. La causa de este brote se ha contaminado la preservación de la nutrición. La administración del PN ha sido discontinued inmediatamente. Todos los recién nacidos afectados han sido post prematurely, con gestational age less than 40 weeks. En el momento. **Discussión:** El tiempo para controlar el brote fue de tres meses y cada paso fue para evitar los recurrentes de este brote a través de la vigilancia epidemiológica, que es muy importante para la detección de brotes y los riesgos de factores de deterioro.

**Palabras clave:** Brotes de Enfermedades, *Pantoea*, Nutrición Parenteral, Monitoreo Epidemiológico.

## INTRODUCTION

The first Neonatal Intensive Care Unit (NICU) was implemented in 1960 and since then the rate of neonatal mortality has fallen than 4-fold. This decline can be attributed to the highly specialized care provided to premature and sick infants by neonatologists and multidisciplinary teams working in NICU.<sup>1</sup>

The high risk of infection in neonates are lower gestational age, immature immune system as well as the use of invasive procedures like Central Venous Catheters (CVC), intravenous administration of medications and Parenteral Nutrition (PN). Surveillance is the best way to control infections in intensive care unit.<sup>2</sup>

Contamination in the PN has been causing sepsis

outbreaks. This contamination is the result of errors in the composition of PN in the pharmacy and manipulation done incorrectly in the ward. Contamination on parenteral nutrition prepared by compounding pharmacy was described by Gupta et al. (2014), that included 5 patients presenting *Serratia marcescens* bloodstream infections. Another report included an outbreak occurred in the neonatal pediatric unit due to contamination of parenteral nutrition in a Medical School Hospital in Turkey.<sup>3-5</sup>

*Pantoea agglomerans* known as *Erwinia herbicola* and *Enterobacter agglomerans*, is a facultative anaerobic gram-negative bacillus that has been isolated from the blood in the context of outbreaks caused by the use of contaminated intravenous products. Between 1st of January 1994 and 1st of June 2005, 125 of 6383 patients (2%) in a 24-bed level III NICU became colonized with *Pantoea agglomerans*. Three newborns exhibited late-onset *Pantoea agglomerans* septicemia and died.<sup>6,7</sup>

The objective of this study is describe an outbreak of *Pantoea agglomerans* detected during an epidemiological surveillance that was made in the unit, due to contaminated total parenteral nutrition in a NICU of a tertiary care hospital.

## METHODOLOGY

The study was conducted in the NICU of the Uberlândia University Hospital, Brazil. The unit has 15 beds, rated level 3, and admits an average of 350 infants each year. It was made a surveillance in the unit collecting clinical and epidemiological data from neonates hospitalized from January 2013 to December 2016. The surveillance was carried out in accordance to the *National Healthcare Safety Network (NHSN)*.

NHSN was created in 2005 with the purpose of estimating an occurrence of cycles associated with health as well as to make a shielding of the same, to facilitate an interface of comparisons of risk of each hospital so that it takes steps and assistants in the development in the hospital and an application of control measures.<sup>8</sup>

The following data were extracted from studies meeting inclusion clinical and infection data: birth weight, reason for hospitalization, use of invasive devices, parenteral nutrition, mechanical ventilation, drain and phlebotomy, need surgeries, length of hospitalization, microorganism, antimicrobial use and infection site. Specimens for culture were collected based on clinical criteria established by the medical staff. Microbiological data were obtained from the Microbiology Laboratory of the Uberlândia University Hospital.

An Nosocomial Infection (NI) was defined as an infection not present or incubating when the patient is admitted to hospital or other health care facility at the time of NICU admission, with onset after 48h of stay.<sup>9</sup>

An infection is defined as bloodstream infection at least one of the following criteria: One or more positive blood cultures by micro-organisms that do not contaminate the skin and that the microorganism is not related to infection elsewhere; At least one of the signs and symptoms: thermal instability, apnea, bradycardia, food intolerance, worsening of respiratory distress, glucose intolerance, hemodynamic instability or hypoactivity.<sup>10</sup>

During September to November 2013, eight neonates were diagnosed with *Pantoea agglomerans* in bloodstream infection that had no such infections in the previous year. The infected patients developed infections while receiving a parenteral nutrition. This outbreak occurred in the NICU of a tertiary teaching Hospital in Brazil and was the first outbreak by *Pantoea agglomerans* due to parenteral nutrition contaminated in unit and all hospital. The batch of parenteral nutrition

in unit are outsourced, therefore the contamination is resulted from errors during compounding. On November 2013, the unit stopped using the product and sent a batch of unopened parenteral nutrition to analysis. Additionally, environmental samples from unit were collected included swab samples of high-touch surfaces in the infusion bomb, faucet and drain of each sink. Hand cultures were obtained from healthcare professionals.

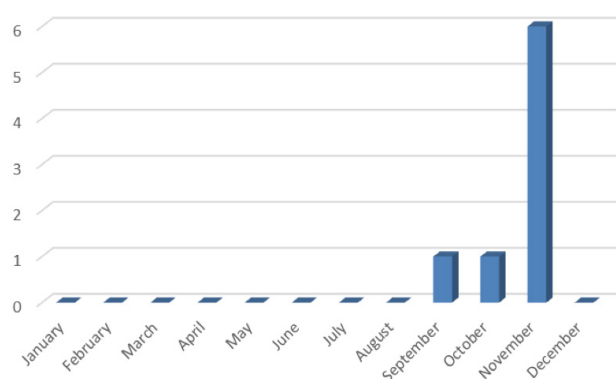
All Bacteriologic testing including clinical, parenteral nutrition, environmental samples and hand cultures was performed and microorganisms was identified by using automated biochemical identification system (Vitek 2; bioMérieux).

For the outbreak detection, only univariate logistic regression was used. The tests were performed using SPSS software v.2.0.

This research was approved by the Committee of Ethics in Research with Human Beings of the Federal University of Uberlândia with the opinion n 1.776.703. This research followed the recommendations of Resolution CNS 466/12 and complied with the ethical principles contained in the Declaration of Helsinki 2008 of the World Medical Association.

## RESULTS

The surveillance was extended for four years, from January 2013 to December 2016. In the first year of the study, an outbreak of bloodstream infection was verified. The initial identification by conventional biochemical reaction showed positive blood culture for *Pantoea agglomerans*. Eight neonates were infected as shown in figure 1.



**Figure 1.** Outbreak caused by *Pantoea agglomerans* in September to November of 2013 in NICU of HC-UFU.

All neonates affected had been born prematurely, with gestational age less than 40 weeks. Six neonates were very low birth weight (VLBW) and all were on parenteral nutrition. There were no deaths (Table 1).

The cause of this outbreak was contaminated parenteral nutrition. Since two babies developed signs of septicemia in a short time, a common source such as PN was suspected. On November 2013, the unit sent a batch of unopened parenteral nutrition to analysis and the result showed growth of *Pantoea agglomerans*. The usage of PN was stopped temporarily for all neonates. All staff involved in the care of babies, pharmacy staff and the infection control team were alerted to the outbreak. The affected neonates were cohorted, and dedicated instruments were assigned to each neonate. The importance of strict handwashing practice was re-emphasized among staff. Based on the rapid deterioration of the neonates, Gram-negative sepsis was suspected and, therefore, the babies were put on treatment with intravenous imipenem.

No other neonates in the NICU were infected or colonized by this microorganism. Environmental samples from unit and hand cultures from healthcare professionals were negative for *Pantoea agglomerans*.

## DISCUSSION

This study describes a bloodstream infection outbreak by *Pantoea agglomerans* occurred in September to November 2013. This is the first outbreak caused by this bacteria in the unit, as well as throughout the hospital, as a result contaminated parenteral nutrition with eight infected neonates in 2013.

*Pantoea agglomerans* are Gram negative opportunistic pathogens that infect vulnerable immune system patients. It's primarily an environmental and agricultural organism that inhabits plants, soil and water, causing urinary infections and blood sepsis. This is an unusual microorganism in the etiology of neonatal infection sepsis, but mainly *Pantoea agglomerans* has been associated to several outbreaks in neonatal unit.<sup>11,12</sup> In this study, all *Pantoea agglomerans* isolated have similar phenotypical characteristics, as showed by automated biochemical identification profile and by antimicrobials susceptibility results.

*Pantoea agglomerans* infection in neonates in outbreaks is caused by contaminated parenteral nutrition solutions due to its ability to grow in commercial infusion fluids. Preterm neonates are highly susceptible patient group for bacterial infections and fast detection of blood sepsis and identification of the causative agent are critical to a better treatment. However, even when the microorganism has a fast detection, the infections has a bad course, causing septicemic, shock

**Table 1.** Clinical characteristics of the eight neonates with bloodstream infections caused by *Pantoea agglomerans*.

| Neonate | Data of positive blood cultures | Weight (g) | Gestacional age (Weeks) | Antimicrobial susceptibility profile <sup>a</sup> | Diagnosis        | Use of parenteral Nutrition | Outcome  |
|---------|---------------------------------|------------|-------------------------|---------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|----------|
| 1       | 30.09.13                        | 1390       | 32                      | Sensitive                                         | RDS <sup>b</sup> | Yes                         | Survival |
| 2       | 03.10.13                        | 1840       | 31                      | Sensitive                                         | RDS              | Yes                         | Survival |
| 3       | 09.11.13                        | 2200       | 34                      | Sensitive                                         | RDS              | Yes                         | Survival |
| 4       | 11.11.13                        | 1282       | 34                      | Sensitive                                         | RDS              | Yes                         | Survival |
| 5       | 11.11.13                        | 1460       | 29                      | Sensitive                                         | RDS              | Yes                         | Survival |
| 6       | 13.11.13                        | 1138       | 23                      | Sensitive                                         | RDS              | Yes                         | Survival |
| 7       | 14.11.13                        | 1060       | 34                      | Sensitive                                         | RDS              | Yes                         | Survival |
| 8       | 14.11.13                        | 1390       | 37                      | Sensitive                                         | RDS              | Yes                         | Survival |

<sup>a</sup> Amicacin, Ampicillin, Cephalothin, Cefoxitin, Cefepime, Imipenem, Etapenem, Gentamicin, Ciprofloxacin.

<sup>b</sup> RDS, respiratory distress syndrome.

and respiratory failure. In addition, is difficult to identify this microorganism as a result of the biochemical heterogeneity of the genus *Pantoea agglomerans*.<sup>3,11,13,14</sup>

A similar case of outbreak occurred one hospital of Campinas, São Paulo State, Country Brazil, notified the Municipal Secretary of Health. In that hospital, occurred an outbreak of bloodstream infection associated with contaminated parenteral nutrition by *Pantoea agglomerans*. Among 49 affected patients of this Municipality, 12 died (two adult and 10 neonates).<sup>15</sup> In our study no one neonates was died. The NICU personal conducted a timely comprehensive outbreak investigation, stopping using the product immediately on the suspicion of contamination.

Surveillance of Nosocomial Infections (NI) is an essential part of quality patient care.<sup>16</sup> For the effective control of infections, the hospital must have structure and maintain a system of epidemiological surveillance of NIs, especially in critical sectors such as NICU.<sup>17</sup> The surveillance is an important and necessary component of prevention programs, enabling burden of illness, trends and the improvement initiatives to be evaluated.<sup>18</sup> Outbreaks reported in the literature range from cases limited to colonization discovered through routine or active surveillance. The detection and investigation of an outbreak will depend mainly an active surveillance.<sup>19</sup>

In this study through surveillance, an outbreak by *Pantoea agglomerans* was detected caused by contaminated parenteral nutrition, with eight infected neonates in 2013. This control as well as intervention for NICU personal were fast and effective. Every step has been taken to prevent recurrence of the outbreak. Therefore, epidemiological surveillance becomes extremely important to detection of outbreaks and risk of factors for infection statistically significant as well as the most isolated microorganism and the most common nosocomial infection. Thus health professionals can have a direction for a better course to be followed, becoming the neonatal prognosis more positive.

## ACKNOWLEDGMENT

We thank Neonatal Intensive Care Unit of Uberlândia University Hospital for their collaboration during the surveillance performed at the unit and Coordination of Improvement of Higher Level Personnel (CAPES).

## REFERENCES

- Harrison W, Goodman D. Epidemiologic Trends in Neonatal Intensive Care 2007-2012. *JAMA Pediatr* 2015;169(9):855-62. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1305. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2381545>.
- Tekin R, Dal T, Pirincioglu H, et al. A 4-Year Surveillance of Device-associated Nosocomial Infections in a Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Neonatol* 2013;54:303-08. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.03.011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957213000478>.
- Habsah H, Zeehaida M, Van Rostenberghe H, et al. An outbreak of *Pantoea* spp. in a neonatal intensive care unit secondary to contaminated parenteral nutrition. *J Hosp Infect* 2005;61(3):213-18. doi:10.1016/j.jhin.2005.01.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670105000472>.
- Guducuoglu H, Gultepe B, Oflu B, et al. *Candida albicans* outbreak associated with total parenteral nutrition in the

neonatal unit. *Indian J Med Microbiol* 2016;34(2):202-7. doi:10.4103/0255-0857.180303. Disponível: <http://www.ijmm.org/article.asp?issn=02550857;year=2016;volume=34;issue=2;page=202;epage=207;aulast=Guducuoglu>.

- Gupta N, Hocevar SN, Moulton-Meissner HA, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition prepared by a compounding pharmacy. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):1-8. doi: 10.1093/cid/ciu218. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/59/1/1/402548>.
- Dutkiewicz J, Mackiewicz B, Kinga Lemieszek M, et al. *Pantoea agglomerans*: a mysterious bacterium of evil and good. Part III. Deleterious effects: infections of humans, animals and plants. *Ann Agric Environ Med* 2016;23(2):197-205. Disponível em: <http://www.aaem.pl/-Pantoea-agglomerans-a-mysterious-bacterium-of-evil-and-good-Part-III-Deleterious>,72400,0,2.html.
- Bergman K, Arends J, Schölvinck E. *Pantoea agglomerans* septicemia in three newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(5):453-454. doi: 10.1097/01.inf.0000261200.83869.92
- Crivaro V, Bogdanović L, Bagattini M, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy density of using 2006–2010 *BMC Infectious Diseases* 2015; 15:152. doi:10.1186/s12879-015-0909-9. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0909-9>.
- Dasgupta, S, Das S, Hazra A, et al. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med* 2015;19(1):14-20. doi: 10.4103/0972-5229.148633. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296405/>.
- Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *Am J Infect Control* 2016;12:1495-1504. doi: 10.1016/j.ajic.2016.08.007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655316308057>.
- Kropp KA, Lucid A, Carroll J, et al. Draft genome sequence of a *Pantoea* sp. isolated from a preterm neonatal blood sepsis patient. *Genome Announc* 2014;2(5):00904-14. doi: 10.1016/j.ajic.2016.08.007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655316308057>.
- Tiwari S, Beriha S. *Pantoea* species causing early onset neonatal sepsis: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9(1):188. doi: 10.1186/s13256-015-0670-0.
- Boszczowski Í, Nóbrega AJJ, Peixoto ME, et al. Nosocomial outbreak of *Pantoea agglomerans* bacteraemia associated with contaminated anticoagulant citrate dextrose solution: new name, old bug? *J Hosp Infect* 2012;80(3):255-8. doi: 10.1016/j.jhin.2011.12.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670111004804>.
- Bicudo E, Macedo V, Carrara M, et al. Nosocomial outbreak of *Pantoea agglomerans* in a pediatric urgent care center. *Braz J Infect Dis* 2007;11(2):281-4. doi: 10.1590/S1413-86702007000200023. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141386702007000200023&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141386702007000200023&script=sci_arttext&lng=pt).
- Gonçalves CV, Vaz TMI, Leite D, et al. Molecular epidemiology of a nosocomial outbreak due to *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter agglomerans* in Campinas, São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop*

- 2000;42(1):1-7. doi: 10.1590/S0036-46652000000100001. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003646652000000100001%094&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003646652000000100001%094&script=sci_arttext).
16. Urzedo JE, J Levenhagen MD, Pedroso RS, et al. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47(3):321-6. doi: 10.1590/0037-8682-0101-2014 Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S00386822014000300321&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S00386822014000300321&script=sci_arttext).
  17. Ferreira J, Bouzada MC, Jesus LA, et al. Evaluation of national health-care related infection criteria for epidemiological surveillance in neonatology. *J Pediatr* 2014;90(4):389-95. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.11.002. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572014000400389&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572014000400389&script=sci_arttext&tlng=pt).
  18. Worth L, Daley A, Spelman T, et al. Central and peripheral line-associated bloodstream infections in Australian neonatal and pediatric intensive care units: findings from a comprehensive Victorian surveillance network, 2008-2016. *J Hosp Infect* 2018;99(1):55-61. doi: 10.1016/j.jhin.2017.11.021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670117306485>.
  19. Johnson J, Quach C. Outbreaks in the neonatal ICU: a review of the literature. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30(4):395-403. doi: 10.1097/QCO.0000000000000383.

ARTIGO ORIGINAL

# Custos econômicos das infecções relacionadas à assistência em saúde adquiridas em uma Unidade de Terapia Intensiva

## *Economic costs of healthcare-related infections acquired in an Intensive Care Unit*

## *Costos económicos de las infecciones relacionadas con la asistencia en salud adquiridas en una Unidad de Terapia Intensiva*

Alberto Saraiva Tibúrcio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Municipal de Emergência de Resende, APECIH (Associação Paulista de Epidemiologia e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde), Resende, RJ, Brasil.

Recebido em: 31/03/2019

Aceito em: 06/04/2019

Disponível online: 20/06/2019

Autor correspondente:

Alberto Saraiva Tibúrcio

Rua Rodrigo da Silva Pimenta Martins Filho, 48 – Morada da Colina, Resende, RJ. CEP: 2723-336

ccihhospitaldeemergencia@gmail.com

## RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** Reduzida quantidade de publicações em países em desenvolvimento acerca do impacto econômico das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) adquiridas em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Avaliar a magnitude dos custos econômicos de pacientes que adquiriram IRAS durante suas internações em uma UTI. **Métodos:** Estudo retrospectivo, de pacientes que estiveram internados na UTI de um hospital da rede pública, com no mínimo 72 horas de permanência, no período de janeiro a março de 2018. **Resultados:** 78 pacientes estiveram internados na UTI. O tempo médio de internação foi de 26,4 dias (pacientes com IRAS adquiridas na UTI), de 8,4 dias (pacientes que já internaram com infecção), e de 6,4 dias (pacientes sem infecção). Os custos de internação foram respectivamente de 38,4%, 35,7% e 25,9% do total. **Conclusões:** a média de dias de internação no grupo de 12 pacientes com IRAS adquiridas na UTI foi 3,1 vezes maior em relação ao grupo de 33 pacientes que já apresentavam infecção à admissão, e 4,1 vezes maior em relação ao grupo de 33 pacientes que não apresentaram infecção. Essa média de permanência prolongada foi acompanhada por uma elevação nos custos com as internações, onde 15,4% dos pacientes (os doze com IRAS

adquiridas na UTI) corresponderam a 38,4% dos custos totais com os 78 pacientes do estudo.

**Descritores:** Custos econômicos, Unidade de Terapia Intensiva, Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde.

## ABSTRACT

**Justification and Objectives:** Small number of publications in developing countries about the economic impact of healthcare-associated infections (HAI) acquired in Intensive Care Unit (ICU). Evaluating the magnitude of the economic costs of patients who acquired HAI during their hospitalizations in an Intensive Care Unit. **Methods:** Retrospective study of patients who were admitted to the ICU of a public hospital with a minimum of 72 hours of stay from January to March, 2018. **Results:** 78 patients were admitted to the ICU. The mean time of hospitalization was 26.4 days (patients with HAI acquired in the ICU), 8.4 days (patients already hospitalized with infection) and 6.4 days (patients without infection). The hospitalization costs were respectively 38.4%, 35.7% and 25.9% of the total. **Conclusions:** the mean number of hospitalization days in the group of 12 patients with HAI acquired in the ICU was 3.1 times higher than in the group of 33 patients who

already had infection at admission and 4.1 times higher in the group of 33 patients who did not present infection. This prolonged average length of stay was accompanied by a rise in hospitalization costs, where 15.4% of the patients (the twelve with HAI acquired in the ICU) corresponded to 38.4% of the total costs with the 78 patients in the study.

**Keywords:** *Economic costs, Intensive Care Unit, Healthcare-Associated Infections.*

## RESUMEN

**Justificación y Objetivos:** Reducida cantidad de publicaciones en países en desarrollo acerca del impacto económico de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) adquiridas en Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI). Evaluar la magnitud de los costos económicos de pacientes que adquirieron infecciones relacionadas con la IRAS durante sus internaciones en una UTI. **Métodos:** Estudio retrospectivo, de pacientes que estuvieron internados en la UTI de un hospital de la red pública, con al menos 72 horas de permanencia, en el período de enero a marzo de 2018. **Resultados:** 78 pacientes estuvieron internados en la UTI. El tiempo promedio de internación fue de 26,4 días (pacientes con IRAS adquiridas en la UTI), de 8,4 días (pacientes que ya internaron con infección), y de 6,4 días (pacientes sin infección). Los costos de internación fueron respectivamente del 38,4%, 35,7% y 25,9% del total. **Conclusiones:** el promedio de días de internación en el grupo de 12 pacientes con IRAS adquiridas en la UTI fue 3,1 veces mayor en relación al grupo de 33 pacientes que ya presentaban infección a la admisión, y 4,1 veces mayor en relación al grupo de 33 pacientes que no presentaron infección. Esta media de permanencia prolongada fue acompañada por una elevación en los costos con las internaciones, donde el 15,4% de los pacientes (los doce con IRAS adquiridas en la UTI) correspondieron al 38,4% de los costos totales con los 78 pacientes del estudio.

**Palabras clave:** *Costos económicos, Unidad de Tratamiento Intensivo, Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria.*

## INTRODUCTION

The probability for being sick due to a healthcare-associated infection (HAI) in intensive care unit (ICU) is 5-10 times higher than the others in the same hospital.<sup>1</sup>

North American data says that HAI are the fifth cause of mortality on acute patients at Emergency Hospitals. Around two million people are affected by these infections annually in United States and 90,000 (4.5%) die. It was estimated that the annual US hospitality costs involved with diagnoses, treatment and prevention of these infections were US\$ 28-45 billion. According to this author, the most common hospital acquired infections are bloodstream infections (BSI), surgical site infections (SSI), urinary tract infections (UTI) associated with the use of bladder catheters and mechanical ventilator-associated pneumonias (VAP).<sup>2</sup>

In Brazil, there is still a lack of data regarding to the economic impacts of acquired infections in the ICU. Isolated data from an institutional survey carried out in a philanthropic hospital shows a higher hospitalization staying and a higher hospital costs in ICU.<sup>3</sup>

Owing to the longer hospitalization time due HAI acquired in ICU, prevention measures are too important, mainly in Brazil, where there are approximately 45,000 ICU beds distributed among 24% of country's hospitals.<sup>4,5</sup> Brazilian Intensive Care Medicine Association (AMIB) suggests that the

ideal amount is 1-3 beds/10,000 inhabitants. This shortage of ICU beds requires that the management of this sector of Brazilian hospitals has to be extremely efficient, specially due these hospital sector peculiarities.<sup>4</sup>

The hospital from which this case was raised, is a medium-sized public hospital, in Resende, Rio de Janeiro state, with 70 beds of which nine in ICU.

## METHODS

All patients were initially admitted to the ICU and were followed up by the hospital's epidemiological service during the 2018 year in the months of January, February and March. 44 patients were excluded because they were hospitalized for less than three days (or 72 hours). To be considered a ICU infection, HAI must be reported clinically and/or laboratorially after this time.<sup>6,7</sup> If a patient, for instance, had been hospitalized for a infection condition treatment and during this ICU stay, he or she developed another infection, his or her classification would be as HAI acquired in ICU.

For the diagnoses of SSI, BSI and healthcare-related pneumonia, associated or not with mechanical ventilation, the Anvisa's "Diagnostic Criteria for Healthcare-Associated Infection" were followed.<sup>8</sup>

Economic costs from HAI patients during ICU hospitalization will be compared to the same costs from patients who were already been presented infection before the ICU admission and compared to others who had not presented infections during ICU hospitalization.

## RESULTS

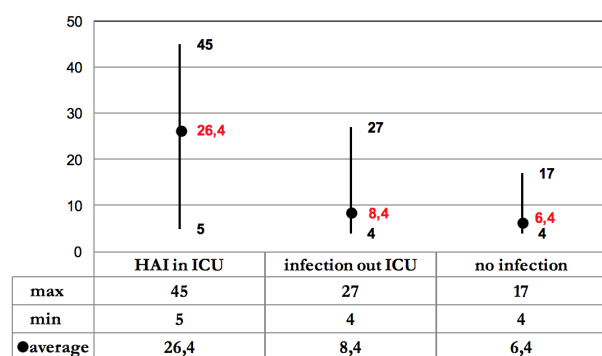
One hundred and twenty two patients were admitted to the ICU from January 1 through March 31, 2018. Forty four patients who stayed less than 72 hours (three days) in the hospital were not included in this study as outlined in study methodology.

The age of the 78 patients ranged from 16 to 83 years old, with a mean of 58 years old. The basic causes for ICU admission were clinical ones (30 infections, 23 cardiovascular, two pancreatitis, one acute respiratory failure, acute renal insufficiency and exogenous intoxication) and surgical illnesses (seven postoperative, four gunshot injuries, three polytrauma, three cranioencephalic injuries and a perforated gastric ulcer). It was not possible defining the basic cause for two patients because their medical records were not available.

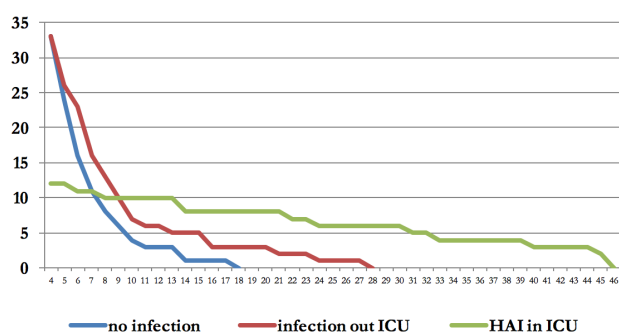
Twelve patients who developed some type of HAI in ICU were interchanged in a range of five to 45 days, with an average of 26.4 days. For 33 patients who already had an infectious condition before admission to the ICU, staying interval was shorter, from 4 to 27 days, with a mean of 8.4 days. To the 33 patients who did not present an infectious condition during the ICU stay, the residence interval was the lowest of the three groups, ranging from four to 17 days, with an average of 6.4 days (Graph 1).

Graph 2 shows the time periods in which patients from the three groups were discharged from ICU. It is possible observing that patients who acquired infection after admission to ICU, although they were in a smaller quantity, they were the ones who remained a longer hospitalization time.

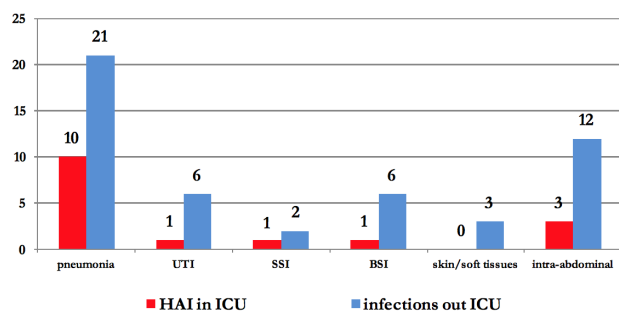
Pneumonia was the most common infection, whether it was acquired before or after admission to ICU. With lower frequencies, infections of the bloodstream, urinary tract, intra-abdominal or surgical site, skin or soft tissues occurred (Graph 3).



Graph 1. Dwell days in ICU.



Graph 2. Dwell time in ICU.

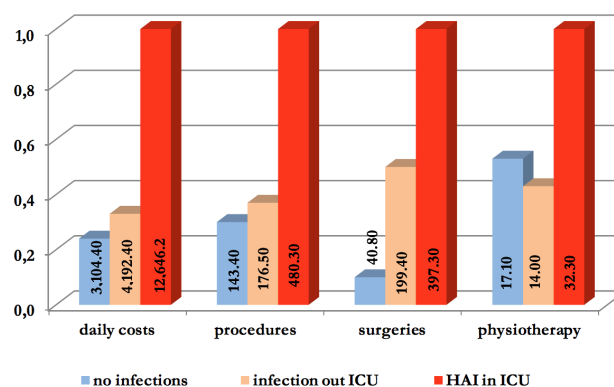


Graph 3. Infectious process topographies.

The ICU hospital admissions costs showed at this study had three componentes: hospital daily; diagnostic and therapeutic procedures and surgeries performed; and physiotherapy sessions.

Daily costs were US\$ 478,72 regardless mechanical ventilation use, medications (including antimicrobials) or disposable material, wich is the most relevant cost component. On the other hand, diagnostic and therapeutic procedures (eg, computadorized tomography, radiography, ecocardiography, lower members ecocardiography, endoscopy, obstetrical ultrasound, hemodialysis and surgeries) and physiotherapy corresponded to a lower participation in the costs. Daily costs with physiotherapy were, respectively R\$ 382,549.44; R\$ 29,506.97; R\$ 1,415.01; resulting in a total amount of R\$ 423,471.42.

Graph 4 shows the average costs of the three groups (HAI acquired in ICU, infections present at ICU admission and without infection) with each hospitalization costs componente (hospital stays, diagnostic procedures, surgeries and physiotherapy). For this grah construction, we considered the group of admitted ICU patients as a reference for 100% of average costs.



Graph 4. Average costs (R\$) of each group of patients with the cost components.

## DISCUSSION

Hospital infections are the most frequent hazards.<sup>7,9</sup> The incidence of these infections may vary from 4.5 to 15%.<sup>7,9,10</sup> ICU infection rate acquired in the presente study was 15.4%, similar to the others cited.

Several authors correlated HAI with increased hospital stay time, increased costs, and even increased morbidity and mortality. ICU infection acquired is significantly associated with the lenght os stay, wich is not verified with other variables related to the status of the disease evaluated by APACHE II, emergency surgeries, nor even with acquired conditions prior to admissions to this treatment unit.<sup>11</sup>

A prolonged ICU stay study through economic bias, one study pointed out that only reducing the staying length would be an adequate mesure to economize. Fixed costs correspond to 80% of total costs and, therefore, using the dwell time (wich is variable according to pacient) as the main cost measure would be erroneous.<sup>12</sup> Another study also showed similar values (84–89%) for fixed hospital costs.<sup>13</sup>

Three studies considered all topographies of infections in costs evaluation. The first study was based on three hospitals between 2006 and 2012, comparing patients with infections with non-infected patients (control group).<sup>14</sup> The second study was based on a meta-analysis in US hospitals between July 2011 and April 2013, the costs of each type of infection, and the overhead costs for each type of infection in the US.<sup>15</sup> The third study also used the control method, but just in a single hospital in India.<sup>16</sup> In all three studies, pneumonia and bloodstream infections were the most costly infections per person.

However, considering the affected patient group from a particular hospital infection, the infections wich produced the highest costs were firstly SSI, followed by VAP, BSI, *Clostridioi-des difficile* infections and UTI's, in this sequence order.<sup>15</sup>

Multidrug-resistant microorganisms (MDR) are independente factors for hospitalization time and hospital costs. These increases may be due to a delay in treatment with effective antimicrobials or also due to the need to perform surgeries and other procedures.<sup>17,18</sup> Three patients with a history case presented Staphylococcus aureus bacteremia. Two methicillin–sensitive agentes (MSSA) were from infections prior to admissions to the ICU, and the third, methicillin-resistant (MRSA) was from an ICU HIA. The two patients with MSSA remained for four and seven days in the ICU, while the MRSA patient was hospitalized for 39 days.

The acquired HIA during ICU stay are not the only fator for a hospitalization increasing time and, consequently,

costs. Invasive mechanical ventilation is also associated with prolonged hospital stay, and approximately 1/3 of ICU admitted patients require this mode of ventilatory support.<sup>19</sup> From the 76 patients in this study, 43 patients had used mechanical ventilation and remained in an average of 12.4 hospitalized days. The other 33 patients who did not use an invasive ventilatory prosthesis had an average of 7.2 hospitalized days.

Finally, it is important to note that several researchers have been working to directly or indirectly improve the clinical outcomes of nosocomial ICU acquired infections and thus, reducing their economic impact. Some researchers working with epidemiology, others with antimicrobial stewardship programs (ASP), others with improvements in techniques applied to laboratory diagnosis.<sup>1-3,7,9-25</sup>

## ACKNOWLEDGMENTS

To the Infection Control Service team for the support and storage of information, without which it would not be possible carrying out this study. The author has no interest conflict regarding the undertaken study.

Financial support: there was none.

## REFERENCES

- Lima ME, Andrade D, Haas VJ. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007;19(3):342-7. doi:10.1590/S0103-507X2007000300013
- Stone PW. Economic burden of healthcare-associated infections: an American perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9(5):417-22. doi:10.1586/erp.09.53
- Nangino GO, Oliveira CD, Correia PC et al. Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012;24(4):357-61. doi:10.1590/S0103-507X2012000400011
- Conselho Federal de Medicina. Menos de 10% dos municípios brasileiros têm leito de UTI pelo SUS, diz levantamento do CFM. [Internet]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br>
- Associação de Medicina Intensiva do Brasil. Censo AMIB 2016. [Internet]. Disponível em: <http://www.amib.org.br>
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2616, de 12 de maio de 1998. Diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília (DF), 1998 maio 13; Seção 1:133.
- Glance LG, Stone PW, Mukamel DB et al. Increases in mortality, length of stay, and costs associated with hospital-acquired infections in trauma patients. *Arch Surg* 2011;146(7):794-801. doi:10.1001/archsurg.2011.41
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde [Internet]. Brasília: Anvisa; 2017. 135 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>.
- Braga, MA. Influência das infecções relacionadas à assistência no tempo de permanência e na mortalidade hospitalar utilizando a classificação do diagnosis related groups como ajuste de risco clínico [tese]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
- Pradhan NP, Bhat SM, Ghadage DP. Nosocomial infections in the medical ICU: a retrospective study highlighting their prevalence, microbiological profile and impact on ICU stay and mortality. *J Assoc Physicians India* 2014; 62(10):18-21.
- Olaechea PM, Ulibarrena MA, Álvarez-Lerma F et al. Factors related to hospital stay among patients with nosocomial infection acquired in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(3):207-13. doi:10.1086/502191
- Kerlin MP, Cooke CR. Understanding costs when seeking value in critical care. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(12):1733-4. doi:10.1513/AnnalsATS.201510-660ED
- Graves N. Economics and preventing hospital-acquired infection. *Emerging Infectious Diseases* 2004;10(4):561-6. doi:10.3201/eid1004.020754
- Glied S, Cohen B, Liu J et al. Trends in mortality, length of stay and hospital charges associated with healthcare-associated infections, 2006-2012. *Am J Infect Control* 2016;4(9):983-9. doi:10.1016/j.ajic.2016.03.010
- Zimlichman E, Henderson D, Tamir O et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med* 2013;173(22):2039-46. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9763
- Tiwari P, Rohit M. Assessment of costs associated with hospital-acquired infections in a private tertiary care hospital in India. *Value in Health Regional Issues* 2013;2(1):87-91. doi:10.1016/j.vhri.2013.03.002
- Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 2):82-89. doi:10.1086/499406
- Swanson JM, Wells DL. Empirical antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Antibiotics* 2013;2(3):339-51. doi:10.3390/antibiotics2030339
- Rotta BP, Silva JM, Fu C et al. Relationship between availability of physiotherapy services and ICU costs. *J Bras Pneumol* 2018;44(3):184-9. doi:10.1590/s1806-37562017000000196
- Chaco B, Thomas K, David T et al. Attributable cost of a nosocomial infection in the intensive care unit: a prospective cohort study. *World J Crit Care Med* 2017;6(1):79-84. doi:10.5492/wjccm.v6.i1.79
- Karanika S, Paudel S, Grigoras C et al. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(8):4840-52. doi:10.1128/AAC.00825-16
- Mathai AS, Phillips A, Kaur P et al. Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit (ICU) in northern India. *J Infect Public Health* 2015;8(2):127-35. doi:10.1016/j.jiph.2014.07.005
- Nault V, Pepin J, Beaudoin M et al. Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay. *J Antimicrobiol Chemother* 2017;72(3):933-40. doi:10.1093/jac/dkw468
- Thomas K, Peter JV, Christina J et al. Cost-utility in medical intensive care patients: ongoing care and timing of discharge from intensive care. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(7):1058-65. doi:10.1513/AnnalsATS.201411-527OC
- McCauley LM, Webb BJ, Sorensen J et al. Use of tracheal aspirate culture in newly intubated patients with community-onset pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(3):376-81. doi: 10.1513/AnnalsATS.201506-368BC

ARTIGO ORIGINAL

## Experiência com a suspensão de culturas de vigilância em adultos em hospital universitário: impacto positivo

### *Experience with suspension of screening swabs in adults at university hospital: positive impact*

### *Experiencia con la suspensión de cultivos de vigilancia en adultos en un hospital universitario: impacto positivo*

Camila Bobato Lara,<sup>1</sup> Renan Pontes Petinelli,<sup>1</sup> Tomás Alvares Moreira,<sup>1</sup> Mariani de Lima Garcia,<sup>1</sup> Glória Vicente de Rezende,<sup>1</sup> Alexandre de Souza Narciso,<sup>1</sup> Jeisibel Camara Maroco,<sup>1</sup> Milena Cristina Outuki,<sup>1</sup> Lucienne Tibery Queiroz Cardoso,<sup>1</sup> Joseani Coelho Pascual,<sup>1</sup> Renata Aparecida Belei,<sup>1</sup> Vivian Biazon El Reda Feijó,<sup>1</sup> Marcos T Tanita,<sup>1</sup> Cintia Magalhães Carvalho Grion,<sup>1</sup> Claudia Maria Dantas de Maio Carrilho.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitário – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

Recebido em: 25/03/2019

Aceito em: 06/04/2019

Disponível online: 20/06/2019

**Autor correspondente:**

Cintia Magalhães Carvalho Grion

Rua Robert Koch 60, Vila Operária. Londrina, PR, Brasil, CEP: 86038-440

cintiagrion@hotmail.com

## RESUMO

**Justificativa e Objetivo:** A realização de culturas de vigilância é recomendada para aumentar a segurança do paciente hospitalizado, porém pode resultar em falta de leitos de isolamento e possivelmente aumento de custos do paciente hospitalizado. Este estudo pretende avaliar o impacto da suspensão da realização de culturas de vigilância em adultos na taxa de infecção hospitalar em hospital universitário com alta prevalência de bactérias multidroga resistentes. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo realizado em hospital universitário abrangendo todos os pacientes adultos internados de janeiro de 2014 a dezembro de 2017, comparando-se taxa de infecção hospitalar, densidade de incidência de infecção e consumo de antimicrobianos em período antes e depois a suspensão da coleta de cultura de vigilância. Os dados foram coletados a partir do banco de dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e do sistema eletrônico de registro de internações do Hospital Universitário. **Resultados:** Não foi observado aumento da média de densidade de incidência de infecção hospitalar. No que tange ao uso de antibióticos, a média de consumo de carbapenêmicos apresentou redução,

bem como a média de consumo de polimixinas. As taxas de mortalidade na saída da UTI e na saída do hospital foram menores no período “depois”. **Discussão:** A suspensão da coleta de cultura de vigilância em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva de hospital universitário não esteve associada a aumento na densidade de infecção hospitalar e se associou com redução do consumo de antimicrobianos e nas taxas de mortalidade.

**Descritores:** Infecção hospitalar, prevenção & controle, agentes antimicrobianos.

## ABSTRACT

**Background and Objective:** Screening swabs are recommended to increase hospitalized patient's safety but can result in lack of hospital beds and possibly higher costs of hospitalization. This study aims to evaluate the impact of the suspension of surveillance cultures in adult patients on the hospital infection rate in a university hospital with a high prevalence of multidrug resistant bacteria. **Methods:** A retrospective cohort study performed in a university hospital

including all hospitalized adult patients from January 2014 to December 2017, that compared hospital infection rate, incidence density of infection and antimicrobial consumption in the period before and after the suspension of surveillance culture. The data were collected from the database of the Hospital Infection Control Commission and the electronic system of registry of hospitalizations of the University Hospital. **Results:** No increase in the mean density of incidence of nosocomial infection was observed. Regarding the use of antibiotics, the average consumption of carbapenems presented reduction, as well as the average consumption of polymyxins. Mortality rates at ICU departure and at hospital discharge were lower in the "after" period. **Discussion:** Suspension of collection of surveillance culture in patients admitted to a university hospital intensive care unit was not associated with an increase in hospital infection density and was associated with a reduction in antimicrobial consumption and mortality rates.

**Keywords:** Cross infection, prevention & control, Antimicrobial Agents.

## INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares causadas por bactérias multirresistentes são um problema emergente de saúde pública, uma vez que aumentam a morbimortalidade dos pacientes, o tempo de internação e os custos. Dessa forma, as recomendações vigentes buscam a prevenção e controle destas infecções de diversas maneiras, sendo uma delas a cultura de vigilância.<sup>1</sup>

A importância da cultura de vigilância é demonstrada por estudos que relatam a associação da colonização e infecção por bactérias multirresistentes. Essa medida é preconizada como importante prevenção de infecção, indicando a precaução de contato e o isolamento de pacientes colonizados.<sup>2</sup> Segundo estudo de coorte realizado em um hospital universitário no período de março de 2011 a dezembro de 2012, 56,8% dos pacientes com infecções por enterobactérias resistentes a carbapenem (ERC) eram previamente colonizados.<sup>3</sup>

De forma similar, estudo brasileiro descreve associação entre colonização e posterior infecção por bactérias multirresistentes em pacientes de uma unidade de terapia intensiva. Esses autores relatam 61,2% dos pacientes inicialmente colonizados por um microorganismo multirresistente desenvolveram algum tipo de infecção.<sup>4</sup>

A Agência Nacional de Saúde (ANVISA), em seu plano nacional para a prevenção e controle da resistência microbiana nos serviços da saúde, sugere avaliar a necessidade de implantar coleta de culturas de vigilância, de acordo com o perfil epidemiológico da instituição.<sup>5</sup> A secretaria de saúde do estado do Paraná, em sua resolução nº096/2018, recomenda a coleta de cultura de vigilância nas seguintes situações: admissão de paciente em hemodiálise crônica; permanência maior que 72 horas em ambiente de enfermaria ou pronto socorro nos últimos 30 dias; transferência de outro serviço ou com permanência maior que 72 horas em ambiente de UTI; cirurgia prévia nos últimos trinta dias; necessidade de isolamento por pelo menos 72 horas. Quanto aos pacientes já internados, a nota aponta que as CCIHs devem estabelecer estratégias respeitando a epidemiologia do próprio estabelecimento.<sup>6</sup>

Entretanto, a realização de culturas de vigilância implica em aumento de custos hospitalares e pode gerar dificuldades na alocação de pacientes que deverão ser agrupados em não colonizados, colonizados, infectados e muitas vezes com necessidade de isolamento de contatos de pacientes colonizados e infectados até o resultado de novas culturas de vigilância, além dos contatos em cada uma dessas situações. Essas medidas são tomadas para

aumentar a segurança do paciente hospitalizado, porém geram problemas de fluxo de pacientes, podendo resultar em falta de leitos de isolamento e possivelmente aumento de custos.

O objetivo do presente estudo é avaliar o impacto da suspensão da realização de culturas de vigilância em adultos na taxa de infecção hospitalar em hospital universitário com alta prevalência de bactérias multidroga resistentes.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local sob o parecer 1.058.883; CAAE 43013315.8.0000.5231. Estudo de coorte retrospectivo realizado em Hospital Universitário (HU), entidade sem fins lucrativos, que se dedica ao ensino, pesquisa e extensão de serviços à comunidade, pela prestação de atendimento universal. É um hospital terciário, composto por 315 leitos, distribuídos em unidade de pronto socorro, setor de internação clínico-cirúrgica, unidades de terapia intensiva (adulto, infantil, neonatal e queimado), enfermaria de atendimento especializado em queimados, doenças transmissíveis, setor de especializado em transplante de medula óssea e maternidade de atendimento às gestantes de alto risco. Centro de referência em alta complexidade para o Sistema Único de Saúde (SUS) na sua região geográfica, atende pacientes de cerca de 350 municípios com população estimada em 825.000 habitantes.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos hospitalizados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017. Foram excluídos os pacientes com dados incompletos e perda de acompanhamento. O estudo foi dividido em dois períodos, de janeiro a outubro de 2014 foi considerado fase "antes" da suspensão da coleta de culturas de vigilância e de novembro de 2014 a dezembro de 2017 considerado fase "depois". Na fase "antes", o HU seguia as recomendações de coletas de cultura de vigilância contidas na publicação MMWR de março de 2009, ou seja, pacientes de risco, pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI) (admissão e semanal), pacientes provenientes de unidades de risco e de locais com uso de antimicrobianos de largo espectro. Na época, a vigilância era realizada por coleta de cultura por *swab* de orofaringe e inguino-retal, semeados em meio específico para identificação de patógenos multidroga resistentes. Em outubro de 2014, devido à alta prevalência desses patógenos, após reuniões com a direção do HU, foi proposto um projeto de suspensão de coleta de culturas de vigilância em adultos e indicada precaução padrão para todos os pacientes e precaução de contato para os infectados. Os pacientes foram acompanhados durante a permanência hospitalar até o desfecho, considerado sobrevivente ou não sobrevivente.

Os dados foram coletados a partir do banco de dados da Comissão de Controle de Infecção hospitalar e do sistema eletrônico de registro de internações do HU. Foram coletados o número de internações anuais, a taxa de ocupação média dos leitos, o tipo de internação, clínica ou cirúrgica, e o tempo médio de permanência. No que tange a infecção hospitalar, foram analisadas a taxa global de infecção hospitalar, a densidade incidência de infecção, o número de microrganismos multirresistentes, o consumo de carbapenem, polimixina e tigeciclina, em gramas a cada mil pacientes. As infecções hospitalares foram classificadas segundo o agente etiológico identificado em microrganismos sensíveis, multirresistentes, carbapenem-resistentes ou polimixina-resistentes.

### Análise estatística:

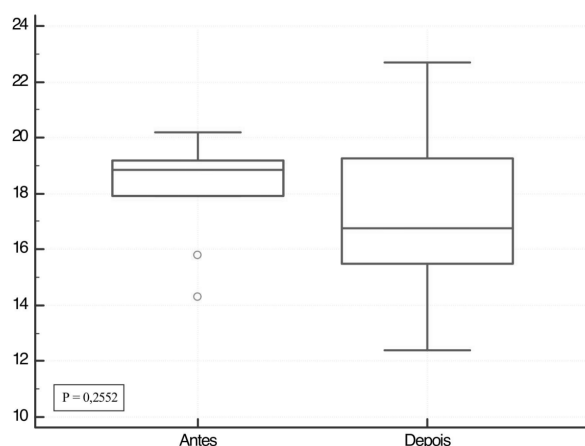
Os resultados das variáveis contínuas foram descritos pela média e desvio padrão (DP). O teste *t* de Student foi utilizado para comparação das médias das variáveis contínuas com distribuição normal e homogeneidade de variâncias, e

o teste não paramétrico (Mann-Whitney) foi aplicado para dados com distribuição não normal e/ou heterogeneidade de variâncias. Os dados categóricos foram apresentados como frequência. As variáveis categóricas foram analisadas com o teste de qui-quadrado. O nível de significância utilizado foi de 5% e as análises foram realizadas utilizando-se o programa MedCalc para Windows, versão 18.2.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

## RESULTADOS

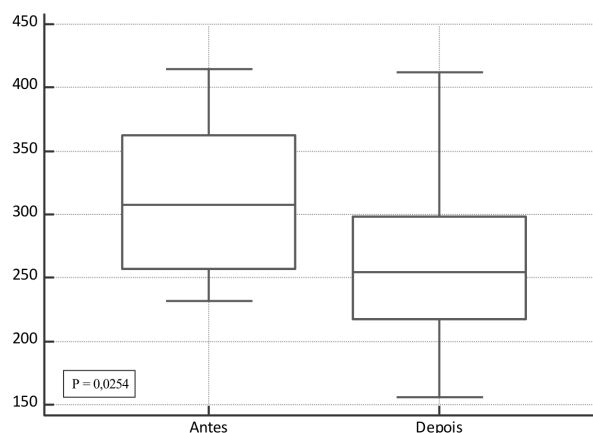
Durante o período de estudo foram analisados 1.909 pacientes adultos admitidos na unidade de terapia intensiva do hospital da pesquisa, sendo que 594 pacientes foram alocados no período “antes” e 1.315 pacientes no período depois. A tabela 1 mostra a comparação das características clínicas e desfechos dos grupos do estudo. Foi observada maior média de idade nos pacientes do período “depois” (58,88 DP: 18,34) comparado ao período “antes” (56,40 DP: 19,28;  $p=0,007$ ). Os pacientes apresentaram proporção semelhante de doença crônica e do sexo masculino. Os escores de gravidade e disfunção orgânica apresentaram médias semelhantes, porém com tendência a ser maiores no período “depois”. As taxas de mortalidade na saída da UTI e na saída do hospital foram menores no período “depois”.

Não foi observado aumento da média densidade de incidência de infecção hospitalar (17,21 DP: 2,59) no período “depois” do estudo comparado a essa média do período “antes” (18,21 DP: 1,81;  $p = 0,524$ ) (Figura 1).



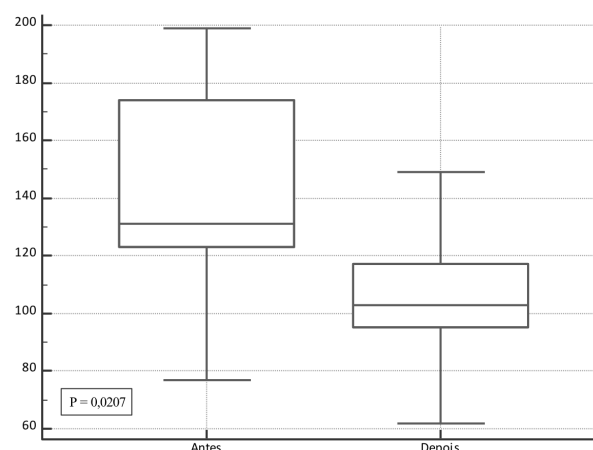
**Figura 1.** Comparação da densidade de incidência de infecção hospitalar antes e depois da suspensão da coleta de cultura de vigilância.

No que tange ao uso de antibióticos, a média de consumo de carbapenêmicos em doses de 1g para cada 1000 pacientes dia, apresentou redução do período “antes” (312,20 DP: 65,05, para o período “depois” (259,94 DP: 62,70;  $p = 0,808$ ) (Figura 2).



**Figura 2.** Comparação do consumo de carbapenêmicos antes e depois da suspensão da coleta de cultura de vigilância.

De maneira similar, a média de consumo de polimixinas em doses de 150mg a cada 1000 pacientes dia também apresentou uma redução do período “antes” (138,70 DP: 37,84) para o período “depois” (104,90 DP: 22,12;  $p=0,022$ ) (Figura 3).



**Figura 3.** Comparação do consumo de polimixinas antes e depois da suspensão da coleta de cultura de vigilância.

**Tabela 1.** Comparação dos dados clínicos e desfechos dos pacientes antes e depois da suspensão da coleta de cultura de vigilância.

| Neonate                    | Período antes<br>(n=594) | Período depois<br>(n=1.315) | Valor p |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------|
| Idade em anos*             | 56,40 (19,28)            | 58,88 (18,34)               | 0,007†  |
| Sexo Masculino             | 58,08%                   | 58,86%                      | 0,39‡   |
| Comorbidades               | 7,24%                    | 5,55%                       | 0,09‡   |
| SOFA (dia 1)*              | 7,18 (4,72)              | 7,61 (4,78)                 | 0,06†   |
| APACHE II*                 | 20,10 (9,79)             | 21,32 (10,31)               | 0,01†   |
| Tempo de UTI em dias*      | 10,99 (18,26)            | 9,09 (12,34)                | 0,007†  |
| Tempo de Hospital em dias* | 28,41 (32,22)            | 26,36 (28,85)               | 0,16†   |
| Mortalidade UTI            | 38,38%                   | 34,30%                      | 0,04‡   |
| Mortalidade Hospitalar     | 50,84%                   | 44,56%                      | 0,006‡  |

SOFA (dia 1): Sequential Organ Failure Assessment na entrada do estudo, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, UTI: Unidade de Terapia Intensiva  
\*Média (desvio padrão); †T teste t de Student; ‡Exato de Fisher

## DISCUSSÃO

A suspensão de coleta de cultura de vigilância em pacientes adultos hospitalizados não esteve associada a aumento na densidade de incidência de infecção hospitalar e foi observado menor consumo de antimicrobianos e redução das taxas de mortalidade.

O papel da vigilância de colonização por microrganismos multiresistentes apresenta resultados conflitantes na literatura. Alguns autores apontam a colonização nasal com *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina como um pobre preditor para ocorrência de infecções do trato respiratório baixo e infecções de correntes sanguínea que requerem o uso de antimicrobianos.<sup>7</sup> De maneira similar, em outro estudo, neonatos em unidade de terapia intensiva, foi demonstrado que a realização de cultura de vigilância não identificou os neonatos que desenvolveriam infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>8</sup> Por outro lado, outros autores descrevem colonização por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina como único fator preditor de infecção em adultos.<sup>9</sup> Recente metanálise não recomenda triagem de rotina para infecções de corrente sanguínea por bactérias gram negativas.<sup>10</sup> Por outro lado, em instituições de baixa prevalência para microrganismos resistentes, swabs negativos para *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina podem prevenir uso desnecessário de vancomicina.<sup>11</sup>

As características clínicas e de gravidade são semelhantes nos grupos de estudo, apesar de ter sido encontrada diferença estatística na média de idade, o aumento de dois anos de idade entre os grupos apresenta pequena relevância clínica. Da mesma forma as médias do escore de disfunção orgânica e do escore prognóstico apresentaram diferença estatística mas suas diferenças de pontuação refletem pouca relevância clínica. Os grupos podem ser considerados graves, com alta probabilidade de morte e apresentando disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.

No que tange à antibioticoterapia, a suspensão da coleta de cultura de vigilância esteve associada a redução do consumo de medicamentos, dado que se evitou o tratamento de pacientes que estivessem somente colonizados, mas não infectados. Foram analisados o uso de carbapenems e polimixinas, sendo que ambos apresentaram uma redução de consumo quando comparados os períodos do estudo.

A redução de consumo de antimicrobianos associada a redução da cultura de vigilância está em discordância com estudo de meta-análise que demonstrou a utilidade clínica da cultura de vigilância nasal para *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente a fim de descartar pneumonia por tal patógeno, diminuindo o uso de antibioticoterapia empírica de amplo espectro.<sup>12</sup>

Apesar disso, ambas as estratégias visam a otimizar o consumo de antimicrobianos, uma vez que, dessa forma, reduz-se também a pressão para resistência a antimicrobianos.<sup>13</sup> Assim, a intervenção de suspensão de coleta de cultura de vigilância, ao diminuir o consumo de antimicrobianos, deve também, potencialmente, diminuir a resistência bacteriana.

Com a suspensão da coleta de culturas de vigilância em adultos, não foi observado aumento na taxa de mortalidade, o que sugere que essa rotina deve ficar a critério da necessidade de cada instituição. Isso porque não incrementar a precaução padrão em instituição com alta prevalência de MDR não resultou em aumento da taxa de infecção relacionada a assistência, não elevou mortalidade e nem uso de antimicrobianos de largo espectro.

A redução nas taxas de mortalidade no período após a parada da cultura de vigilância pode estar relacionada à redução do uso desnecessário de drogas potencialmente tóxicas. Outra possibilidade seria a melhora do cuidado aos pacientes

ao longo do período de estudo, que durou cerca de 4 anos.

Em conclusão, a suspensão da coleta de cultura de vigilância em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva de hospital universitário não esteve associada a aumento na densidade de infecção hospitalar e se associou com redução do consumo de antimicrobianos e das taxas de mortalidade.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio através de bolsas de iniciação científica.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver.

## REFERÊNCIAS

1. Arcanjo RA. Monitorização de pacientes por microrganismos resistentes em uma unidade de terapia intensiva [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.
2. Savard P, Perl TM. Combating the spread of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a battle that infection prevention should not lose. Clin Microbiol Infect 2014 Sep;20(9):854-61. doi: 10.1111/1469-0691.12748
3. de Maio Carrilho CM, de Oliveira LM, Gaudereto J et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. BMC Infect Dis. 2016 Nov 3;16(1):629. doi: 10.1186/s12879-016-1979-z
4. de Oliveira AC, Silva RS, Díaz ME et al. Bacterial resistance and mortality in an intensive care unit. Rev Lat Am Enfermagem 2010;18(6):1152-60. doi: 10.1590/S0104-11692010000600016
5. Ministério da Saúde BR. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. Nota técnica nº 01/2013. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
6. Secretaria da Saúde (Paraná). Resolução SESA nº 096/2018 - Estabelece as ações de vigilância em saúde a serem desenvolvidas no controle de Microrganismos Multirresistentes (MMR) e Surtos decorrentes de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) em Estabelecimentos de Assistência à Saúde (EAS) no Paraná. Curitiba: Secretaria da Saúde; 2018.
7. Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. Crit Care Med 2010;38(10):1991-5. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eada3f
8. Nayar G, Darley ESR, Hammond F et al. Does screening neonates in the neonatal intensive care unit for *Pseudomonas aeruginosa* colonization help prevent infection? J Hosp Infect 2018;100(1):54-59. doi: 10.1016/j.jhin.2018.06.019
9. Butler-Laporte G, Cheng MP, McDonald EG et al. Screening swabs surpass traditional risk factors as predictors of MRSA bacteremia. BMC Infect Dis 2018;18(1):270. doi: 10.1186/s12879-018-3182-x
10. Folgori L, Tersigni C, Hsia Y et al. The relationship between Gram-negative colonization and bloodstream

- infections in neonates: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect* 2018;24(3):251-257. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.008
11. Butler-Laporte G, De L'Étoile-Morel S, Cheng MP et al. MRSA colonization status as a predictor of clinical infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2018;77(6):489-495. doi: 10.1016/j.jinf.2018.08.004
  12. Parente DM, Cunha CB, Mylonakis E. The Clinical Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Screening to Rule Out MRSA Pneumonia: A Diagnostic Meta-analysis With Antimicrobial Stewardship Implications. *Clin Infect Dis* 2018;67(1):1-7. doi: 10.1093/cid/ciy024
  13. Carr AL, Daley MJ, Givens Merkel K et al. Clinical Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Screening for Antimicrobial Stewardship: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy* 2018;38(12):1216-1228. doi: 10.1002/phar.2188

ARTIGO ORIGINAL

# Infecções por *Candida* spp em pacientes imunodeprimidos

## *Candida* spp infections in immunosuppressed patients

## *Infecciones por Candida spp en pacientes inmunodeprimidos*

Nathália Varano,<sup>1</sup> Michelle Franco Macedo de Lima,<sup>1</sup> Isabella Rodrigues Cardoso,<sup>1</sup> Geovana Gonçalves Barbosa,<sup>1</sup> Ana Laura Lima de Jesus,<sup>1</sup> Camila Rodrigues Prado,<sup>1</sup> Lara de Andrade Marques,<sup>1</sup> Nagela Bernadelli Sousa Silva,<sup>1</sup> Denise von Dolinger de Brito Röder.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Recebido em: 23/04/2019

Aceito em: 01/05/2019

Disponível online: 20/06/2019

**Autor correspondente:**

Denise Von Dolinger de Brito Röder

Av. Amazonas, Umuarama, Uberlândia, MG. CEP: 38405-317.

denise.roder@ufu.br

### RESUMO

**Justificativa:** Neste artigo, foi abordado as diversas infecções causadas pelas leveduras do gênero *Candida* em pacientes imunodeprimidos, como portadores de HIV, indivíduos que realizam quimioterapia e neonatos. **Objetivo:** Fazer uma revisão da literatura abordando as infecções por *Candida* spp em pacientes imunodeprimidos. **Método:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, na qual foi empregado um método de pesquisa que expõe a síntese de uma sequência de estudos publicados. A pesquisa foi feita no site da PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde, nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* e Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde. **Conteúdo:** Observou-se que a *Candida*, apesar de compor a microbiota normal de homens e outros animais, é causadora de micoses no momento em que ocorrem alterações no organismo do hospedeiro, o que a torna oportunista. **Conclusões:** É a levedura que tem gerado mais da metade das infecções fúngicas hospitalares e que conduz à morte ao menos um quarto dos pacientes que desenvolvem candidemia. O gênero *Candida* é naturalmente sensível a todos os antifúngicos de uso sistêmico, mas a resistência é adquirida quando há aumento do uso prolongado de antimicrobianos de amplo espectro.

**Palavras-Chave:** *Candida*, Infecção hospitalar, Hospedeiro imunocomprometido.

### ABSTRACT

**Background:** This study focused to analyse the infections caused by *Candida* spp. in immunosuppressed individuals: those who are HIV positive, patients who undergo chemotherapy and neonates. **Objective:** To review the literature addressing *Candida* spp infections in immunocompromised patients. **Method:** Integrative review, with a summary of published studies. The research was carried out on the site of PubMed and of the Virtual Health Library, in the databases Scientific Eletronic Library Online and Latin American Literature in Health Sciences. **Contents:** Although *Candida* composes normal microbiota of humans and other animals, it causes mycosis when there are changes in the host, making it an opportunist microorganism. **Conclusions:** This yeast is responsible for more than half of nosocomial infections caused by fungus, leading about a quarter of those with candidemia to death. *Candida* is naturally sensitive to antifungals, but resistance is acquired with prolonged use of broad-spectrum antimicrobials.

**Keywords:** *Candida*, Cross infection, Immunocompromised Host.

### RESUMEN

**Antecedentes:** En este artículo se abordaron las diversas infecciones causadas por las levaduras del género *Candida*

em pacientes imunodeprimidos, como portadores de VIH, indivíduos que realizam quimioterapia y neonatos. **Objetivo:** Hacer una revisión de la literatura abordando las infecciones por *Candida* spp en pacientes inmunodeprimidos. **Método:** Se trata de una revisión de literatura integrativa, en la cual se empleó un método de investigación que expone la síntesis de una secuencia de estudios publicados. La investigación se realizó en el sitio de PubMed y de la Biblioteca Virtual en Salud, en las bases de datos Scientific Eletronic Library Online y Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud. **Contenido:** Se observó que la *Candida*, a pesar de componer la microbiota normal de hombres y otros animales, es causante de micosis en el momento en que ocurren alteraciones en el organismo del huésped, lo que la hace oportunista. **Conclusiones:** Es la levadura que ha generado más de la mitad de las infecciones fúngicas hospitalarias y que conduce a la muerte al menos un cuarto de los pacientes que desarrollan candidiasis. El género *Candida* es naturalmente sensible a todos los antifúngicos de uso sistémico, pero la resistencia se adquiere cuando hay un aumento del uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro.

**Palabras clave:** *Candida*, Infección hospitalaria, Huésped de inmunocomprometido.

## INTRODUÇÃO

Bactérias e fungos são micro-organismos que compõem a microbiota normal de seres humanos, que se modifica conforma a idade, os hábitos alimentares e a localização geográfica, conferindo variedade à mesma. Eles são comuns em determinados locais do corpo, como na pele, nos tratos gastrointestinal, respiratório e genitourinário.<sup>1</sup>

Pacientes com o sistema imune deprimido tendem a ser mais suscetíveis às infecções fúngicas. Dentre eles, estão incluídos os transplantados e os HIV positivos. Nesse sentido, a incidência e severidade dessas infecções estão relacionadas aos fatores de risco, como o estado imunodeprimido, a localização geográfica do próprio indivíduo e também o acometimento por doenças, o que propicia o surgimento de uma micose causada por um fungo oportunista, como pode acontecer com *Candida* spp.<sup>2</sup>

A infecção relacionada a assistência à saúde (IRAS), se dá a partir de um processo infeccioso adquirido pelo paciente após sua entrada nos ambientes dos serviços de saúde. Pode ser decorrente de internações e também de procedimentos invasivos. Estudos realizados apontaram que a infecção de corrente sanguínea (candidemia) é uma das mais frequentes nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI).<sup>3</sup>

Os fungos do gênero *Candida* são a principal causa de infecções em seres humanos. Dentre elas, estão incluídas as infecções sistêmicas, caracterizadas por acometer a corrente sanguínea, comuns em pacientes com o sistema imune deficiente. Dentre as espécies, *Candida albicans* configura-se como o principal agente causador de candidemias. Entretanto, em virtude do aprimoramento dos métodos de diagnóstico, espécies de *Candida* não *albicans* têm sido registradas com maior frequência.<sup>4</sup>

Estudar as espécies desse gênero é de extrema importância, uma vez que estão entre os cinco principais causadores de infecções hospitalares e é o quarto causador das infecções sistêmicas registradas.<sup>4</sup>

Fatores intrínsecos e extrínsecos podem contribuir para a manifestação dessas infecções. Dentre os fatores extrínsecos, caracterizando as infecções exógenas, estão as superfícies de materiais, os instrumentos utilizados e até mesmo as mãos dos profissionais de saúde, bem como as pessoas que estabelecem contato direto com os pacientes. As infecções endógenas, por

sua vez, são decorrentes dos fatores intrínsecos, como a expressão patogênica dos micro-organismos da microbiota normal.<sup>5</sup>

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, na qual foi empregado um método de pesquisa que expõe a síntese de uma sequência de estudos publicados. A pesquisa foi feita no site da PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde, nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* e Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na pesquisa realizada em todos os portais de pesquisa, observou-se que *Candida*, apesar de compor a microbiota normal de homens e outros animais, é causadora de micoses no momento em que ocorrem alterações no organismo do hospedeiro, o que a torna oportunista.

Organismos oportunistas como os fungos estão presentes em matéria orgânica em decomposição, no solo, na água e até mesmo no ar, e se adaptam facilmente às condições em que não há presença de oxigênio, por exemplo. Fazem parte não apenas da microbiota patogênica, mas também podem ser encontrados na microbiota normal de homens e outros animais: no trato gastrointestinal, na uretra e na vagina.<sup>6</sup> Segundo Cunha, Souza e Gazola,<sup>7</sup> os fungos são descritos como potenciais causadores de infecções hospitalares, visto que são considerados micro-organismos oportunistas ao relacionarem-se a patogenias que pacientes já apresentavam e, muitas vezes, por agravarem o quadro clínico anterior.

A candidíase é uma infecção oportunista causada por fungos do gênero *Candida*, mais grave quando se manifesta em pacientes imunodeprimidos. Embora o fungo causador faça parte da microbiota normal humana, quando o sistema imunológico da pessoa se encontra deficiente, o estado dessa microbiota é alterado.<sup>8</sup>

Nesse sentido, o aparecimento da microbiota patogênica se dá no momento em que a relação dos micro-organismos com o hospedeiro deixa de ser harmônica. A vinculação entre a levadura e o hospedeiro ocorre de forma natural ao longo da vida do indivíduo, a menos que ocorram mudanças nos mecanismos de defesa deste, o que faz com que a relação se torne prejudicial, quando o fungo começa a manifestar-se infecciosamente.<sup>9</sup>

O gênero *Candida* compreende, aproximadamente, 150 espécies, das quais apenas 13 são patogênicas aos seres humanos.<sup>10</sup> Trata-se de micro-organismos que pertencem naturalmente à microbiota oral dos seres humanos, cuja colonização ocorre imediatamente após o nascimento e que mantêm o sistema imune e a integridade das barreiras teciduais.<sup>5</sup> Dentre as espécies patogênicas, estão: *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida famata*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida inconspicua*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis* e *Candida viswanathii*.<sup>10</sup> Segundo Colombo e Guimarães,<sup>11</sup> há outras espécies de relevância clínica, como: *Candida rugosa*, *Candida lipolytica* e *Candida norvegensis*.

No ano de 2009, foi registrada uma nova espécie do gênero: a *Candida auris*. Trata-se de uma levadura altamente resistente que foi protagonista em surtos de infecções. Inúmeros casos foram relatados pelo mundo, incluindo no Brasil. Os principais acometidos pelo micro-organismo oportunista foram pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), que são medicados com antifúngicos de amplo espectro. Devido à

alta resistência, *C. auris* tornou-se um motivo de preocupação dos profissionais da área da saúde, uma vez que é capaz de se disseminar rapidamente e requer tratamento especializado, dada a baixa suscetibilidade aos fármacos mais utilizados na clínica.<sup>12</sup>

Para Santos et al.,<sup>12</sup> os serviços de saúde só serão capazes de evitar tais infecções no momento em que for possível que as autoridades controlem as epidemias. Para isso, é imprescindível que os laboratórios desenvolvam mecanismos que possibilitem a identificação mais rápida e precisa da *C. auris*. As equinocandinas são os principais fármacos utilizados para o tratamento, entretanto, os profissionais permanecem em constante estado de alerta, pois a resistência pode ser desenvolvida pelos micro-organismos durante o processo.<sup>13</sup>

Os fungos do gênero *Candida* apresentam fatores de virulência, que, de acordo com Calderone e Fonzi,<sup>8</sup> são os mecanismos pelos quais as leveduras utilizam para estabelecer a infecção no organismo do hospedeiro. Dentre eles, os mais comuns são a propriedade de aderência aos tecidos e superfícies (como dentes, materiais restauradores e próteses), as enzimas hidrolíticas e a morfogênese.<sup>14</sup> A formação de biofilmes sobre células também é um dos principais fatores a serem considerados. Nessa estrutura, os micro-organismos encontram-se mais protegidos quanto ao uso de antimicrobianos e às ações do sistema imunológico do hospedeiro. Assim, infecções são estabelecidas e persistem muito mais tempo em um organismo.<sup>6</sup>

Um biofilme é composto por micro-organismos diferentes que se associam em determinado momento e permanecem revestidos por uma matriz extracelular. A maioria dos microrganismos não são encontrados na sua forma planctônica, ou seja, livre nos organismos, mas sempre em conjunto, formando uma comunidade.<sup>6</sup> A princípio, é necessária a adesão dos microrganismos à uma superfície, e essa etapa só é possível devido ao contato da levedura com o substrato, permitindo a ocorrência de processos físico-químicos. Posteriormente, o biofilme passa pela maturação.<sup>15</sup>

Dessa forma, enzimas como as fosfolipases e proteínases, que degradam os tecidos do hospedeiro, e a produção de substâncias tóxicas, que causam a lise celular, contribuem para a instalação da infecção. A produção de tubo germinativo por algumas espécies de *Candida ssp*, a produção de hemolisinas, a hidrofobicidade da superfície celular e a resistência ao peróxido de hidrogênio também são fatores de virulência significantes.<sup>6</sup>

Formadoras de colônias e protagonistas nas causas das mais variadas infecções por fungos, as leveduras do gênero *Candida* acometem, principalmente, pacientes imunodeprimidos. Uma vez que o indivíduo não é capaz de produzir uma resposta imunológica eficiente ao primeiro contato com o antígeno, como é o caso dos soropositivos, as candidemias (presença de *Candida* na corrente sanguínea) tornam-se mais recorrentes.<sup>6</sup>

Para Colombo e Guimarães<sup>11</sup>, as infecções via corrente sanguínea causadas por *Candida ssp* tornam-se ainda mais problemáticas ao se levar em consideração a alta frequência com que estas leveduras infectam e colonizam o ser humano. Sendo o gênero *Candida* responsável por cerca de 80% das infecções em hospitais, a situação torna-se mais problemática, pois o hospital é um ambiente que favorece o contato de muitas pessoas com o patógeno a partir de um indivíduo já infectado. Também, estima-se que 20 a 30% das mulheres sejam colonizadas por *Candida* vaginal. Tais infecções envolvem uma gama variada de doenças, sejam invasivas oportunistas ou não, o que acaba por acometer pacientes que são expostos a fatores de risco.

Segundo Vieira et al.,<sup>5</sup> em decorrência da imunidade baixa, alterações na cavidade oral e tratamentos intensos com o uso de medicamentos, o equilíbrio entre o homem e o micro-organismo pode ser afetado, comprometendo o sistema

imune e facilitando o surgimento de infecções oportunistas causadas por *Candida ssp*. Verifica-se, portanto, que tende a apresentar ação patogênica em indivíduos que exprimem resistência comprometida.

Como posto por Dignani et al.,<sup>16</sup> esse comportamento das leveduras ocorre também em virtude de algum tipo de lesão na pele, como as que são causadas por queimaduras, ou a partir da realização de procedimentos invasivos, como uma cirurgia. Assim, as vítimas de algum tipo de trauma comumente apresentam interrupção brusca do epitélio, situação que favorece o estabelecimento de infecções por vários patógenos, seja pelo meio ambiente, seja pela própria microbiota, como é o caso da *Candida ssp*.<sup>17</sup> Da mesma forma, diabéticos, pacientes que realizem quimioterapias e radioterapias ou hemodálises, estão mais suscetíveis.

A relação entre hospedeiro e fungo pode ser comensal ou parasitária. Dos tipos de *Candida*, a *Candida albicans* tem destaque por apresentar uma característica de resistência e atuação em microbiotas normais ou patogênicas. Isso significa dizer que esse micro-organismo está amplamente adaptado e, portanto, pode habitar o corpo humano e causar infecções. Logo, está relacionado à interferência ou manutenção das condições fisiológicas normais do corpo.<sup>18</sup> Estudos indicam que espécies de *Candida* invadem a corrente sanguínea do trato gastrointestinal como resultado de neutropenia (redução da contagem de neutrófilos no sangue) prolongada e de violação na integridade da mucosa.<sup>19</sup>

Tais leveduras são responsáveis por uma variedade de disfunções, desde comprometimentos limitados a infecções invasivas graves. A candidíase sistêmica (que atinge o corpo todo) tende a afetar, principalmente, pacientes submetidos a drogas imunossupressoras e a procedimentos invasivos.<sup>20</sup>

As infecções fúngicas são causas importantes da morbidade e mortalidade em indivíduos imunodeprimidos, como aqueles com diminuição severa de neutrófilos no sangue, com câncer e em pacientes submetidos a tratamentos em UTIs. Além disso, são relevantes nas unidades de tratamento intensivo neonatais e pediátricas.<sup>21</sup>

São riscos para o surgimento de micoses invasivas procedimentos como a quimioterapia, a inserção de cateter intravascular, prolongadas permanências em UTIs, tratamentos com medicamentos imunossupressores para os casos de transplante de órgãos, cirurgias abdominais. A colonização por *Candida*, em especial, além de ser caracterizada como um fator de risco, quando originada da própria microbiota e se desenvolve no trato gastrointestinal, é o estopim para o surgimento de infecção severa.<sup>21</sup>

Devido ao longo período de internação dos pacientes em UTIs, é comum que haja deficiência na higienização oral do paciente, resultando em um acúmulo de biofilme dental. Os patógenos respiratórios têm facilidade para colonizar o biofilme, o que permite dizer que a acumulação de biofilme nesses pacientes é causa das infecções. Outro fator de risco é que a *Candida* presente na cavidade oral pode agregar-se e se aderir a outras espécies existentes, como estreptococos, por exemplo.<sup>14</sup>

Outras explicações podem ser a constante reexposição e reinfecção por leveduras no ambiente hospitalar, a influência de terapia medicamentosa ou ainda a deficiência imunológica. A colonização por *Candida ssp* em pessoas saudáveis e o isolamento das leveduras da boca não implicam necessariamente um quadro de infecção.<sup>14</sup>

Mediante resultados de estudos já realizados, pacientes hospitalizados tendem a desenvolver maior predominância de candidíase oral, tanto devido às alterações do ambiente em que estão inseridos, quanto por causa das mudanças sistêmicas do próprio indivíduo. Com isso, altera-se sua microbiota natural,

favorecendo o surgimento desse tipo de infecção.<sup>5</sup>

Em se tratando de crianças infectadas por HIV, verificou-se a candidíase como a principal causa de lesões orais nas mesmas, sendo a *Candida albicans* o principal agente etiológico. Estudos revelaram, ainda, que a presença de *Candida* spp na cavidade bucal está intimamente relacionada ao desenvolvimento de cáries, problema com maior predominância nas crianças infectadas por HIV quando comparado com crianças não infectadas.<sup>22</sup>

As lesões bucais estão fortemente associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A principal característica patológica deste vírus é a diminuição progressiva da imunidade celular e o consequente aparecimento de infecções oportunistas. Há relatos demonstrando que o desenvolvimento de candidíase oral surge como uma das primeiras manifestações clínicas do HIV, além de ser um marcador de progressão da doença e um preditivo para o aumento da imunossupressão.<sup>9</sup>

De acordo com Colombo e Guimarães<sup>11</sup>, as infecções podem se manifestar de duas formas: via endógena ou exógena. Constituinte a principal forma de transmissão, a via endógena ocorre quando o hospedeiro se mostra vulnerável e a colônia age de maneira oportunista. A via exógena, por sua vez, dispõe de um contato prévio do indivíduo com uma pessoa já infectada ou alguma superfície que esteja contaminada.

Quando a candidíase é invasiva ou sistêmica, ocorre a invasão de *Candida* spp em um órgão humano e se a infecção ocorrer pela corrente sanguínea dá-se o nome de candidemia. Entretanto, se vários órgãos forem acometidos, como coração, fígado, entre outros, a condição é chamada de candidíase disseminada.<sup>23</sup>

Há a possibilidade de adquirir infecções de corrente sanguínea por *Candida* spp pela via exógena, isto é, por meio do contato entre profissionais de saúde e pacientes ou entre objetos contaminados e pacientes, por exemplo. Enfatiza-se que indivíduos com cateteres, implantes, próteses e possíveis alvos de contaminação têm maior tendência a desenvolver infecções hematogênicas.<sup>11</sup>

Segundo Colombo e Guimarães<sup>11</sup>, há a suposição de que grande parte dos casos de candidemia seja obtida pela movimentação do patógeno no trato gastrointestinal, devido à abundante colonização desse local por *Candida* spp. Esses autores expõem ainda que em ambientes hospitalares, *Candida* spp são uma barreira na busca de diagnósticos e tratamentos efetivos, afinal, são capazes de comprometer tecidos e órgãos, causando as infecções sistêmicas. Esse agravante dificulta a detecção da ação do fungo e, em muitos casos, o acometimento do corpo é grande para ser combatido, especialmente em pacientes portadores de doenças degenerativas e que estão em estado crítico.

No caso dos neonatos, a maioria dos casos de candidemia são de origem endógena, dada pela translocação do patógeno através da mucosa do trato gastrointestinal, local onde a colonização por este fungo ocorre em até 70% da população normal. Pode-se observar também que entre os fatores de maior incidência estão: imunossupressão, discrasias sanguíneas (composição anormal), alterações endócrinas e uso prolongado de medicamentos esteroidais, falta de saliva ou boca seca.<sup>24</sup>

Para Jacoby et al (2010) citado por Maciel e Cândido,<sup>25</sup> o paciente, quando submetido a procedimentos invasivos e ao uso de antimicrobianos de amplo espectro, sofre alteração da sua microbiota (colonização de orofaringe, da pele e trato digestivo), permanecendo colonizado por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos administrados. Por isso, pacientes imunodeprimidos, independente da faixa etária, são considerados mais vulneráveis e mais susceptíveis às infecções nosocomiais (hospitalares) quando comparados aos pacientes

com o sistema imunológico preservado.

De acordo com Cunha, Souza e Gazola<sup>7</sup>, o gênero *Candida* spp responde por grande parte das infecções hospitalares por fungos, além de serem importantes causas das candidemias. Dentre os fatores de risco das infecções por *Candida*, ressaltam-se os que estão associados à infecção da corrente sanguínea, pois são potencializadores da translocação entre os órgãos abdominais dos pacientes vitimizados. Como exemplos, o artigo de Colombo e Guimarães<sup>11</sup> cita: hemodiálise, tratamentos quimioterápicos, uso de antibióticos a longo prazo, obstrução intestinal, uso de cateteres e nutrição parenteral. Outros elementos agravantes diretamente ligados às ações dos pacientes são: o costume de utilizar roupas apertadas por longos períodos e consumir muitos alimentos ácidos frequentemente.<sup>18</sup>

É certo que o sistema imunodeprimido é um dos fatores facilitadores da ocorrência de infecção por *Candida* spp, mas existem outros fatores a serem levados em consideração: o rompimento das barreiras cutânea e mucosa, disfunção dos neutrófilos, defeito na imunidade mediada por células, desordem metabólica, exposição direta aos fungos, extremos de idade (recém-nascidos e idosos), desnutrição aguda, longo tratamento com antibióticos, quimioterapia, transplantes, resistência a antifúngicos, dentre outros.<sup>9</sup>

Em se tratando dos neonatos, além da prematuridade, inúmeros fatores de risco contribuem para infecção e colonização por *Candida*: extremo e muito baixo peso, estrutura imatura da pele, idade gestacional, tempo de internação, uso prolongado de antimicrobianos, inserção de cateter venoso central, nutrição parenteral, ventilação mecânica, uso de esteróides e colonização fúngica preexistente.<sup>26</sup>

Vários fatores são citados como responsáveis pela ocorrência das candidíases orais, sendo que alguns estão relacionados ao hospedeiro e outros à própria levedura. Os mais citados referentes ao hospedeiro são: diabetes mellitus, perda de dentes, restaurações, aparelhos (ortodônticos e protéticos), mudanças de hábitos alimentares, higiene oral, doenças sistêmicas, alterações hormonais, certas drogas sistêmicas e locais, imunodepressão, radiação e quimioterapia.<sup>19,27</sup>

O câncer é um fator de risco geral para infecções por *Candida*. Mesmo com o aumento das taxas de sobrevivência em relação à doença por conta da oferta de tratamentos como a radioterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea, complicações decorrentes de infecção grave acabam por diminuir as chances de sucesso do tratamento e intensificar os efeitos da própria doença.<sup>28</sup> As infecções podem ocorrer em vários tecidos e, assim, possuem efeito significativo no prognóstico.

Nos casos de candidíase oral, a melhor alternativa é o diagnóstico precoce e início do tratamento imediato, conforme apontado por Siqueira.<sup>14</sup> Para uma melhor resposta no tratamento da candidíase oral, a medicação antifúngica deve ser iniciada precocemente. A nistatina é um antifúngico tóxico de primeira escolha para este tratamento devido a sua eficácia, ausência de efeitos colaterais graves, baixa resistência e menor custo. Nos casos de candidíase oral associada à imunossupressão, é realizada a administração sistêmica de medicamentos, como fluconazol, cetoconazol, flucitosina e anfotericina-B. O tratamento intravenoso com anfotericina-B ou equinocandinas é indicado quando há casos sistêmicos graves ou resistentes aos azóis. Vale ressaltar a importância do uso racional destes fármacos no ambiente hospitalar, visando diminuir a resistência, ofertar a terapia adequada e, consequentemente, elevar a sobrevivência dos pacientes.<sup>14</sup>

Existem diversos processos capazes de facilitar a colonização e infecção por *Candida* spp. Por isso, é importante ressaltar que o gênero *Candida* é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência

adquirida a azólicas são conhecidos em pacientes que foram expostos prolongadamente a estes medicamentos.<sup>11</sup>

A introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) no tratamento da infecção pelo HIV causa uma redução na ocorrência de infecções oportunistas, como as candidíases. No Brasil, seis classes de medicamentos anti-retrovirais estão disponíveis: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não-nucleosídeos da transcriptase.<sup>27,29</sup>

Um estudo para a avaliação da suscetibilidade a antifúngicos apontou que, entre isolados de *Candida*, três *Candida glabrata* apresentaram suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol e resistência ao itraconazol, um isolado de *Candida krusei* apresentou suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol, e um isolado de *Candida pelliculosa* suscetibilidade dose-dependente ao itraconazol.<sup>29</sup>

Os testes de suscetibilidade a antifúngicos permitem determinar o melhor tratamento para cada micro-organismo e contribuem para o conhecimento da epidemiologia local e global das resistências fúngicas.<sup>27</sup> Esses testes exercem um papel cada vez mais importante na orientação da tomada de decisão terapêutica, auxiliando nos estudos de desenvolvimento de fármacos e como meio de acompanhar o desenvolvimento da resistência antifúngica em estudos epidemiológicos.

A anfotericina B é indicada no tratamento da candidíase, porém alguns efeitos colaterais podem limitar seu uso. Nos pacientes portadores de HIV, o tratamento e controle das lesões em decorrência da candidíase oral são baseados no grau e extensão das lesões. A nistatina em suspensão oral, o clotrimazol em comprimidos e o miconazol gel são usados quando as lesões se encontram em menor extensão. Já nos casos de resistência ou lesões de extensão mais graves, o tratamento sistêmico com fluconazol via oral torna-se o mais adequado devido a sua baixa toxicidade, boa absorção e disponibilidade para uso oral e endovenoso.<sup>9</sup>

Diante da gravidade das infecções, o descobrimento de fármacos eficientes se faz cada vez mais pertinente. Com a quantidade de micro-organismos resistentes aos medicamentos se multiplicando com frequência maior a cada dia, a probabilidade de uma infecção levar à morte é grande e, consequentemente, restringe as opções de tratamentos disponíveis.<sup>30</sup>

Os fármacos naturais apresentam grande importância, pois muitos dos tratamentos convencionais possuem resistência frente ao fungo, além de serem mais acessíveis ao paciente por serem menos tóxicos e de menor custo. As plantas medicinais são fontes para a descoberta de novos fármacos com ação antisséptica, antifúngica e antibacteriana.<sup>30</sup>

Os produtos naturais já estudados e relatados na literatura para o tratamento de candidíase bucal são os seguintes<sup>30</sup>: própolis, capim-limão, a planta erva do diabo (*Plumbago scandens*), *Aloe vera* (babosa), calêndula, *Schinus terebinthifolius* (Aroeira), óleos essenciais obtidos a partir das partes aéreas de diversas plantas, tais como, erva-cidreira-brasileira (*Lippia alba*), hortelã-japonesa (*Mentha arvensis*), guaco (*Mikania glomerata*), cidrão (*Aloysia triphyll*), camomila-romana (*Anthemis nobilis*), orelha-de-lebre (*Stachys byzantina*), arnica-brasileira (*Solidago chilensis*) palmarosa (*Cymbopogon martinii*), citronela (*Cymbopogon winterianus*), citronela-de-java (*Cyperus articulatus*), tiririca-do-brejo (*Cyperus rotundus*) e hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), hortelã (*Mentha sp.*).

Identificar as espécies de micro-organismos é essencial para verificar os níveis de infecção hospitalar e também para averiguar precocemente a incidência de aumento dessas infecções e nesse caso, especificamente por *Candida* spp. Porém, um aspecto negativo consiste em não haver comprovação por meio de dados clínicos e ou laboratoriais que sejam capazes de reconhecer e afirmar o exato tempo em que ocorreu a invasão

pelos microrganismos, quais casos serão temporários e quais resultarão em quadros mais graves de candidíase.<sup>11</sup>

Portanto, considera-se que a candidíase ocorre, principalmente, em consequência de episódios curtos ou longos de imunodepressão e exposição a terapias invasivas. Logo, as medidas profiláticas baseiam-se na detecção desses aspectos e na busca do controle das patologias de início, além de diminuir a exposição dos pacientes aos fatores de risco citados. Em vista a isso, é recomendável prescrever racionalmente procedimentos médicos invasivos ou terapias medicamentosas, assim como a suspensão desses logo que possível.<sup>11</sup>

Estudos de surtos hospitalares já mostraram que profissionais de saúde e diversos instrumentos (como circuitos de ventilação, termômetros e estetoscópios, por exemplo) podem ser responsáveis pela manutenção da colonização/infecção – além da reconhecida implicação de dispositivos invasivos (caracteres venosos centrais, sonda urinária, caracteres arteriais, entre outros) no desenvolvimento de surtos, muitas vezes associados à quebra de normas básicas de manuseio.<sup>25</sup>

Dessa forma, algumas medidas de controle em relação à infecção hospitalar são tomadas, como a higienização das mãos e o uso equipamentos de proteção individual, podendo evitar as infecções cruzadas entre os pacientes do hospital. De maneira análoga, é de extrema importância realizar a reavaliação do uso de objetos invasivos juntamente com a equipe médica, tomar os devidos cuidados no que se refere aos curativos, uso seguro de antibióticos, medidas de controle de assepsia, racionalização de procedimentos, aprimoramento de normas e rotinas e, por fim, mas não menos importante, a questão da educação em saúde, tanto para os profissionais já atuantes, quanto para os que estão em formação acadêmica.<sup>31</sup>

## CONCLUSÃO

As leveduras que compõem o gênero *Candida* são de grande importância clínica. Fazem parte da microbiota humana normal e essa relação torna-se prejudicial quando há deficiência no sistema imunológico do indivíduo. São os casos em que os micro-organismos manifestam-se levando às infecções oportunistas. Essas infecções tendem a afetar e agravar o estado de saúde de pacientes imunodeprimidos, em especial. Acometem, portanto, indivíduos com câncer e em tratamento, pacientes submetidos a tratamentos em UTIs, sobretudo nas neonatais e pediátricas, e também aquelas que foram submetidos a procedimentos invasivos, o que evidencia a importância de se realizar os procedimentos de higienização das mãos dos profissionais de saúde e o cuidado em manter os objetos de uso hospitalar esterilizados, evitando-se a disseminação hematogênica no organismo. Não sendo capazes de produzir uma resposta imunológica eficiente ao contato com o antígeno, as candidemias tornam-se recorrentes. O sistema imunodeprimido facilita a ocorrência de infecções causadas por *Candida* spp, mas são relevantes também outros fatores como o rompimento das barreiras cutânea e mucosa, os extremos de idade, ou seja, o acometimento de recém-nascidos e idosos, longo tratamento com antibióticos e a resistência aos antifúngicos. Diversas são as espécies do gênero *Candida*, e recebem destaque a *Candida albicans*, responsável por maior parte dos casos de infecções, a *Candida parapsilosis*, encontrada nas mãos de profissionais da saúde, bem como em materiais hospitalares e a *Candida auris*, recém descoberta e responsável por surtos de infecções relatadas mundialmente. Responsáveis pelo aumento das estatísticas de morbimortalidade, as candidemias e as infecções causadas por leveduras são grandes desafios para os profissionais da saúde. A rapidez com que se alcança o diagnóstico e a prescrição do remédio mais eficiente para cada caso levam ao sucesso ou

não do tratamento. O comportamento e o cuidado dos profissionais em diminuir e evitar a exposição dos pacientes aos fatores de risco, o controle de assepsia e as medidas de segurança adotadas no ambiente hospitalar são princípios categóricos para a prevenção das infecções nosocomiais.

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Uberlândia pelo apoio na elaboração e desenvolvimento desse trabalho.

## REFERÊNCIAS

- Garcia CTP, Saleh DMFVB, Sasagawa SM, et al. Pesquisa de micro-organismos em canetas esferográficas utilizadas por estudantes universitários. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med* 2012;57(1):6-10. Disponível em: <http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/246/260>.
- Santos SB, Sabadin CES, Mario DN, et al. Presence of *Candida* spp. and candidiasis in liver transplant patients. *An Bras Dermatol* 2018;93(3):356-61. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186533. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001082/>.
- Jesus JS, Coelho MF, Luz RA. Cuidados de enfermagem para prevenção de infecção do trato urinário em pacientes com cateterismo vesical de demora (CVD) no ambiente hospitalar. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med* 2018;63(2):96-99. doi: 10.26432/1809-3019.2018.63.2.96. doi: 10.1590/1519-6984.169623. Disponível em: <http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/254/410>.
- Badieel P, Choopanizadeh M, Moghadam AG, et al. Antifungal susceptibility patterns of colonized *Candida* species isolates from immunocompromised pediatric patients in five university hospitals. *Iran. J. Microbiol* 2017;9(6):363-371. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29487735>.
- Vieira JN, Feijó AM, Bueno ME, et al. Evaluation of the frequency of *Candida* spp. in hospitalized and non-hospitalized subjects. *Braz. J. Biol* 2018;78(4):644-652. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-69842018000400644&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-69842018000400644&lng=en).
- Giolo MP, Svidzinski TIE. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *J. Bras. Patol. Med. Lab* 2010;46(3):225-234. doi: 10.1590/S1676-24442010000300009. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442010000300009&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000300009&lng=en).
- Cunha RMA, Souza EBA, Gazola HQGB. Qualidade microbiológica do ar em ambiente de um instituto de oncologia e radioterapia do município de Porto Velho. *Rev Saber Científico* 2017, v. 6, n. 2, p. 54 – 63 doi: <http://dx.doi.org/10.22614/resc-v6-n2-641>. Disponível em: <http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1633/Renata%20Maiara%20Afonso%20Cunha%20-%20Qualidade%20do%20ar%20em%20instituto%20de%20oncologia%20e%20radioterapia%20do%20munic%C3%ADpio%20de%20Porto%20Velho.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in Microbiol* 2001;9(5):327-335 doi: 10.1016/S0966-842X(01)02094-7
- Hartmann A, Missio R, Hammad MP, et al. Incidência de *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no município de Santo Ângelo-RS. *Rev. epidemiol. controle infecç* 2016 6(3):125-130 doi: 10.17058/reci.v6i3.6556. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/6556>.
- Oliveira LP. Avaliação da presença de *Candida* spp. e *Streptococcus* spp. na dentina cariada de crianças com cárie precoce da infância [Trabalho de Conclusão de Curso]. Londrina (SP): Universidade Estadual de Londrina; 2012. Disponível em: <http://www.uel.br/graduacao/odontologia/portal/pages/arquivos/TCC2012/LOANA%20PAULA%20DE%20OLIVEIRA.pdf>.
- Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 2003;36(5):599-607. doi: 10.1590/S0037-86822003000500010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822003000500010&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000500010&lng=en).
- Santos PS, Lana DFD, Mezzari A. *Candida auris*: emergence and epidemiology of a highly pathogenic yeast. *Clinical & Biomedical Research* 2017;37(3):247-254. doi: 10.4322/2357-9730.73982. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/73982>.
- Sears D, Schwartz BS. *Candida auris*: An emerging multidrug-resistant pathogen. *International Journal of Infectious Diseases* 2017;63:95-98. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.017.
- Siqueira JSS, Batista SA, Silva Jr. A, et al. Candidíase oral em pacientes internados em UTI. *Rev. Bras. Odontol* 2014;71(2):176-179. doi: 10.18363/rbo.v71n2.p.176Disponível em: [http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-72722014000200013&lng=pt](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722014000200013&lng=pt).
- Ramage G, Walle KV, Wickes BL, et al. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev. Iberoam Micol* 2001;18(4):163-170. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496122>.
- Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ. *Candida*. In: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA. 2003. *Medical Mycology*. Churchill Livingstone, Filadélfia, 1. ed. p. 195-239.
- Manolakaki D, Velmahos G, Kourkoumpetis T, et al. *Candida* infection and colonization among trauma patients. *Virulence*, [Internet] 2010;1(5):367-375. doi: 10.4161/viru.1.5.12796
- Álvares CA, Svidzinski TIE, Consolaro MEL. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. *J. Bras. Patol. Med. Lab* 2007;43(5):319-327. doi:10.1590/S1676-24442007000500004. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442007000500004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442007000500004&lng=en).
- Shkalim-Zemer V, Levi I, Fischer S, Tamary H, et al. Response of Symptomatic Persistent Chronic Disseminated Candidiasis to Corticosteroid Therapy in Immunosuppressed Pediatric Patients: Case Study and Review of the Literature. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2018;37(7):686-690. doi: 10.1097/INF.0000000000001844. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140934>.
- Aikawa NE, Rosa DTA, Del Negro GMB, et al. Infecção sistêmica e localizada por *Candida* spp. em pacientes reumatológicos em terapia anti-TNF. *Rev. bras. reumatol* 2016;56(6):478-482. doi: doi.org/10.1016/j.rbr.2015.03.010. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/rbr/v56n6/pt\\_0482-5004-rbr-56-06-0478.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbr/v56n6/pt_0482-5004-rbr-56-06-0478.pdf).
- Caggiano G, Puntillo F, Coretti C, et al. *Candida* colonization index in patients admitted to an ICU. *Int J Mol Sci* 2011;12(10):7038-47. doi: 10.3390/ijms12107038. Dis-

- ponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3211025/>.
22. Charone S, Portela MB, Martins KO, et al. Role of *Candida* species from HIV infected children in enamel caries lesions: an in vitro study. *J. Appl. Oral Sci* 2017;25(1):53-60. doi:10.1590/1678-77572016-0021. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1678-77572017000100053&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572017000100053&lng=pt).
23. Flevari A, Theodorakopoulou M, Velegaki A, et al. Treatment of invasive candidiasis in the elderly: a review. *Clin Interv Aging* 2013;8:1199-208. doi: 10.2147/CIA.S39120. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3772869/>.
24. Couto EMP, Carlos D, Machado ER. Candidíase em neonatos: uma revisão epidemiológica. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas Agrárias e da Saúde* 2011;15(4):197-213. doi: 10.17921/1415-6938.2011v15n4p%25p. Disponível em: <http://pgsskroton.com.br/seer/index.php/ensaio-ciencia/article/view/2871>.
25. Maciel CCS, Candido HRLF. Infecção hospitalar: principais agentes e drogas administradas. *Verdas favip revista eletrônica de ciências* 2010;3(1):34-43. Disponível em: <http://veredas.favip.edu.br/ojs/index.php/veredas1/article/view/107>.
26. Borges RM, Soares LR, Brito CS, et al. Fatores de risco associados à colonização por *Candida* spp em neonatos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal brasileira. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 2009;42(4):431-435. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822009000400014&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000400014&lng=en).
27. Menezes EA, Augusto KL, Freire CCF, et al. Frequência e atividade enzimática de *Candida* spp. na cavidade oral de pacientes diabéticos do serviço de endocrinologia de um hospital de Fortaleza-CE. *Bras Patol Med Lab* 2009;43(4):241-244. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541936004>.
28. Choi Y, Byeongyeo L, Sun-A P. Epidemiological Study on *Candida* Species in Patients with Cancer in the Intensive Care Unit. *Osong Public Health and Research Perspectives* 2017;8(6):384-388. doi: 10.24171/j.phrp.2017.8.6.05.
29. Goulart LS, Souza WW, Vieira CA, et al. Colonização oral por espécies de *Candida* em pacientes HIV positivo: estudo de associação e suscetibilidade antifúngica. *Einstein (São Paulo)* 2018;16(3). doi: 10.1590/S1679-45082018AO4224.
30. Barbosa MB, Faria MGI. Produtos naturais como nova alternativa terapêutica para o tratamento de candidíase bucal. *Revista UNINGÁ Review* 2014;20(1):103-107. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/download-710>.
31. Nakamura HM, Caldeira SM, Avila MAG. Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: uma abordagem retrospectiva. *Rev. SOBECC* 2011;18(3):49-58. Disponível em: [http://www.sobecc.org.br/arquivos/artigos/2014/pdfs/revisao-de-leitura/Ano18\\_n3\\_%20jul\\_set2013-2.pdf](http://www.sobecc.org.br/arquivos/artigos/2014/pdfs/revisao-de-leitura/Ano18_n3_%20jul_set2013-2.pdf).

ARTIGO ORIGINAL

# Diminuição da Susceptibilidade à Clorexidina: revisão Sistemática

## Decreased Susceptibility to Chlorhexidine: systematic Review

## Disminución de la susceptibilidad a la clorhexidina: revisión sistemática

Aldemara Ingrid da Silva Barbosa,<sup>1</sup> Bruna Helena Silva Rendall Évora,<sup>1</sup> Emília Sousa de Oliveira,<sup>1</sup>

Jessica da Silva Campos,<sup>1</sup> Jonas Ivan Nobre Oliveira.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil.

Recebido em: 22/01/2019

Aceito em: 01/05/2019

Disponível online: 20/06/2019

**Autor correspondente:**

Bruna Helena Silva Rendall Évora

Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Centro de Biociências – Departamento de Microbiologia e Parasitologia.

Laboratório de Bacteriologia Médica. Caixa Postal 1524 - Campus Universitário Lagoa Nova, Natal/RN, Brasil. CEP: 59078-970.

evorabrana@gmail.com

### RESUMO

**Objetivo:** Explorar a ocorrência adaptativa de espécimes bacterianos ao composto Clorexidina (CLX). Revisão sistemática a partir de artigos publicados no período de 2013 a 2017 e indexados nos bancos de dados Pubmed/MEDLINE, LILACS, ScienceDirect e SciELO, com a utilização dos termos chaves “chlorhexidine”, “antiseptic”, “bacteria”, “microorganisms” e “decreased susceptibility”. Informações referentes aos autores, ano da publicação, país de origem, espécies bacterianas, metodologia relacionada à CLX, resultados e conclusões foram obtidas dos estudos analisados. **Conteúdo:** A revisão incluiu 1.433 espécimes obtidas de 15 estudos. Sendo as espécies clínicas mais reportadas o *Staphylococcus aureus* e o *Acinetobacter baumannii*. Como metodologias adotadas para avaliação da susceptibilidade à CLX, destacam-se os métodos de diluição seriada para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e da Concentração Bactericida Mínima (CBM). Os estudos mostraram evidências significativas de redução de susceptibilidade à CLX na maioria das espécies investigadas. **Conclusão:** Foi constatado a resistência ou redução considerável da susceptibilidade à CLX na literatura explorada pelo método científico empregado. Contudo, há a necessidade de investigações adicionais que possam assessorar a vigilância epidemiológica da adaptação genética bacteriana a esse biocida.

**Descritores:** Revisão sistemática. Biocidas. Antissépticos.

Clorexidina. Susceptibilidade diminuída.

### ABSTRACT

**Objective:** Explore the adaptive occurrence of bacterial specimens to the compound Chlorhexidine (CLX). **Methods:** Systematic review of articles published in the period from 2013 to 2017 and indexed in the Pubmed / MEDLINE, LILACS, ScienceDirect and SciELO databases using the key terms "chlorhexidine", "antiseptic", "bacteria", "microorganisms" and "Decreased susceptibility". Information concerning the authors, year of publication, country of origin, bacterial species, CLX - related methodology, results and conclusions were obtained from the studies analyzed. **Contents:** The review included 1,433 specimens obtained from 15 studies. The most common clinical species are *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii*. As methodologies adopted to evaluate the susceptibility to CLX, we highlight the serial dilution methods for the determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Bactericidal Concentration (MBC). The studies showed significant evidence of reduced susceptibility to CLX in most of the species investigated. **Conclusion:** Resistance or considerable decrease of susceptibility to CLX was found in the literature explored by the scientific method employed. However, there is a need for additional investigations

that may assist the epidemiological surveillance of bacterial genetic adaptation to this biocide.

**Keywords:** *Systematic review. Biocides. Antiseptics. Chlorhexidine. Decreased susceptibility.*

## RESUMEN

**Objetivo:** Explorar la instancia adaptativa de las muestras bacterianas para el compuesto Clorexidine (CLX). Sistemáticos de artículos publicados en el período de 2013 a 2017 e indexados en los bancos de datos Pubmed / Medline, Lilacs, ScienceDirect y SciELO, utilizando términos clave "clorhexidina", antiséptico, bacterias y microorganismos evaluación "Susceptibilidad". Las informaciones referentes a los autores, año de publicación, país de origen, especies bacterianas, metodología relacionada a la CLX, resultados y conclusiones se obtuvieron a partir de los estudios analizados. **Contenido:** La revisión incluyó 1.433 especímenes obtenidos de 15 estudios. Las especies clínicas más relatadas son *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter baumannii*. Como metodologías adoptadas para evaluar la susceptibilidad al CLX, destacan métodos de dilución en serie para determinar la concentración inhibitoria mínima (MIC) y la Concentración Bactericida Mínima (MBC). Los estudios mostraron evidencias significativas de susceptibilidad reducida a la CLX en la mayoría de las especies investigadas. **Conclusión:** La resistencia o considerable reducción de la susceptibilidad a la CLX en la literatura explotada por el método científico utilizado fue confirmada. Sin embargo, hay necesidad de investigaciones adicionales que puedan orientar la vigilancia epidemiológica de la adaptación genética bacteriana a ese biocida.

**Palabras Clave:** *Revisión sistemática. Biocidas. Antisépticos. Clorhexidina.*

## INTRODUÇÃO

Os biocidas, incluindo antissépticos e desinfetantes, são utilizados extensivamente em hospitais e em outros ambientes de cuidados de saúde, para a esterilização de vários dispositivos e superfícies de equipamentos médicos, como também no processo de antisepsia do paciente.<sup>1,2</sup> Os antissépticos conceituam-se como produtos que aniquilam ou inibem o crescimento de microrganismos em tecidos bióticos.<sup>3</sup> Dentre esses compostos, a Clorexidina (CLX) ou Gluconato de clorexidina, é amplamente utilizada em hospitais, clínicas e laboratórios. Dispõe de um mecanismo de ação que se baseia na modificação da integridade da membrana lipídica bacteriana, por ser um cátion que se liga aos grupos fosfatos dos ácidos teicoicos em Gram positivas e aos lipossacarídeos em Gram negativas.<sup>4</sup> Classificada como uma biguanida catiônica, a CLX, possui amplo espectro de atividade bactericida e baixa toxicidade, contudo, existem relatos na literatura de resistência ou diminuição de susceptibilidade a esse composto. Esse evento é mediado, principalmente, pela perda ou redução da expressão de porinas que reduzem a permeabilidade da membrana externa e pela expressão de bombas de efluxo, uma vez que os biocidas são bons substratos para a maioria das bombas.<sup>5</sup> A resistência bacteriana aos biocidas, tal como ocorre em relação aos antibióticos, pode ser classificada como intrínseca, conferida por elementos genéticos inatos da bactéria, ou adquirida, mediada por mutações pontuais ou por plasmídeos ou transposons.<sup>3</sup>

Alguns estudos explicam que esse comportamento fenotípico está associado a evidências genéticas perante exposição a esses compostos, tal como a presença de genes que codificam proteínas de sistemas de bombas de efluxo da família SMR

(*Small Multidrug Resistance*) conferindo susceptibilidade reduzida à CLX, gerando assim uma nova problemática, para além da multirresistência aos antibióticos muito retratada em várias espécies bacterianas.<sup>6-8</sup>

Nesse contexto, a presente revisão sistemática objetivou pesquisar artigos científicos recentes sobre a resistência ou diminuição da susceptibilidade à CLX, visando melhorar a compreensão do assunto.

## MÉTODOS

O estudo retrata uma revisão sistemática de literaturas publicadas entre o período de 2012 a 2017 sobre organismos bacterianos e a possível diminuição da susceptibilidade ou resistência ao antisséptico CLX. Revisões nesta área não foram encontradas na Biblioteca Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews).

### Estratégia de Busca

Realizou-se, entre os meses de agosto a setembro de 2017, uma busca eletrônica nos bancos de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (*Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e ScienceDirect, limitando-se aos artigos originais de estudos empíricos, em inglês, publicados no quinquênio 2013-2017. As palavras-chaves utilizadas foram: "chlorhexidine", "antiseptic", "bacteria", "microorganisms" e "decreased susceptibility".

A fim do cômputo do número total de estudos encontrados, apurou-se, inicialmente, a existência de duplicatas entre os bancos de dados.

### Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada segundo as diretrizes da declaração PRISMA.<sup>9,10</sup> Os artigos foram submetidos a triagem mediante a leitura inicial dos títulos e dos resumos e, posteriormente, de todo o corpo textual. Foram eliminadas as pesquisas com mais de 5 anos de publicação, artigos de revisões e capítulos de livros. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso.

Os critérios de inclusão para esse estudo foram: [i] pesquisas com microrganismos bacterianos, [ii] que abordaram o biocida CLX e [iii], testaram a susceptibilidade à CLX por Concentração Inibitória Mínima (CIM) e/ou Concentração Bactericida Mínima (CBM). Como critérios de exclusão, publicações: [i] que não analisam a susceptibilidade à CLX, [ii] que investigaram a eficácia da CLX, [iii] que analisaram somente resistência aos antibióticos induzidas por CLX, [iv] cujos temas não apresentaram coerência com título, [v] não disponíveis na íntegra e [vi] com escrita em língua não-inglesa.

### Qualidade dos Estudos

A qualidade das referências foi averiguada por um dos revisores através da avaliação sugerida por Munn *et al.*, 2014.<sup>10</sup> Essa foi composta por dez perguntas com o intuito de garantir a representatividade da amostra, recrutamento adequado, validade dos métodos, interpretação dos dados, como também a aplicabilidade dos resultados. De acordo com o resultado, cada artigo foi classificado nos níveis de qualidade boa, média e baixa.

### Extração dos Dados

As informações selecionadas em cada uma das publicações foram: autores, ano da publicação dos artigos, amostra bacteriana, metodologia relacionada à CLX, resultados e conclusões. Nos casos dos estudos que analisaram outros

biocidas, somente a metodologia e resultados relacionados à CLX foram considerados.

## RESULTADOS

Um total de 894 referências foram identificadas, sendo 317 e 577 provenientes dos bancos de dados Pubmed/MEDLINE e ScienceDirect, respectivamente. As plataformas LILACS e SciELO não revelaram resultados relativos ao tema. Dessas referências, excluíram-se 3 duplicatas, 590 por se tratarem de estudos publicados há mais de 5 anos e 157 por tratarem-se de artigos de revisão e capítulos de livros. Selecionou-se 146 artigos das referências remanescentes após a realização de triagem a partir do título e resumo; desses, 117 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão. Após essa avaliação de elegibilidade e a subsequente leitura dos 26 artigos apurados, 2 foram rejeitados por falta de acesso ao texto na íntegra e 9 por apresentarem o foco divergente ao tema. A figura 1 esquematiza o processo de seleção das 15 referências discutidas no corpo dessa revisão.

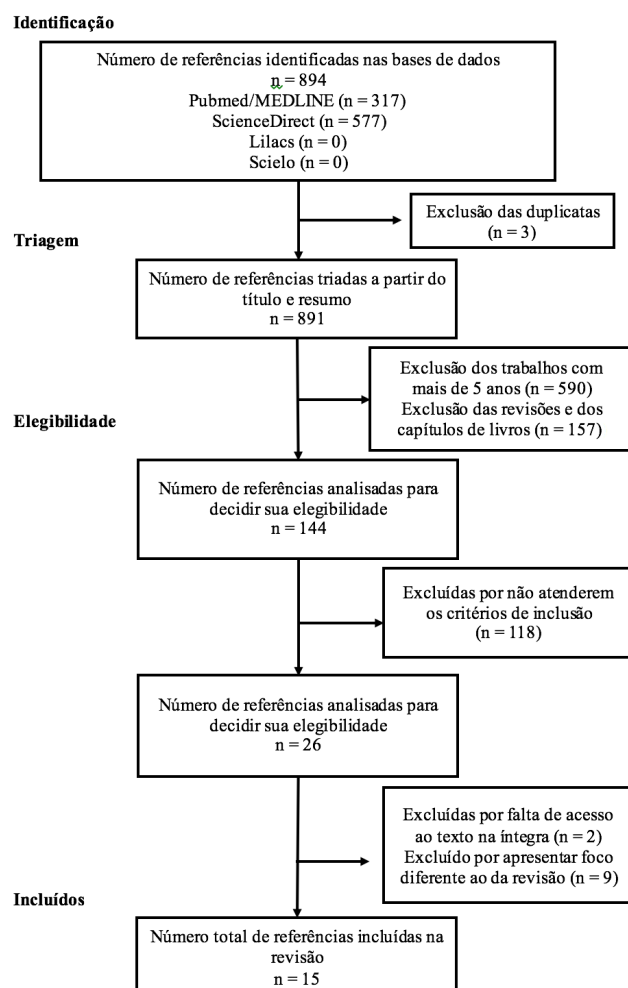
Esses estudos avaliaram um total de 1.433 espécimes bacterianos, com predominância das espécies *Staphylococcus aureus* (986/1433; 68%) e *Acinetobacter baumannii* (217/1433; 15%). Referente a essas cepas, um total de 45% dos isolados foram caracterizados como resistentes ou multirresistentes a antibióticos, com destaque ao *S. aureus* resistente a Meticilina (MRSA) e ao *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (CRAB), ambos recentemente classificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como organismos que representam grande ameaça à saúde humana.<sup>11</sup>

Uma parcela considerável dos estudos (7/15; 46%) empregou metodologias de avaliação da susceptibilidade à CLX baseadas em técnicas de diluição para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) - *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) - ou ainda ensaios de Concentração Bactericida Mínima (CBM) - *Minimal Bactericidal Concentration* (MBC). Esses dois procedimentos baseiam-se em parâmetros de avaliação *in vitro* que podem ser aplicados para classificar o microrganismo como sensível, intermediário ou resistente a um determinado composto farmacológico, permitindo monitorar o desenvolvimento de resistência aos agentes antimicrobianos utilizados na clínica.<sup>12</sup>

Os principais métodos de diluição aplicados na estipulação da CIM/CBM foram a microdiluição em caldo (9/15; 60%) e a diluição em meio sólido (3/15; 20%). A maioria dos estudos fez uso de técnicas da biologia molecular, como a Reação da Cadeia de Polimerase (PCR) (9/15; 60%), a fim de comprovar a nível genético a aquisição de genes da resistência

nos isolados. E uma minoria aplicou a técnica da Reação da Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) para análise da expressão dos genes relacionados com a resistência (3/15; 20%). No caso, os principais genes identificados, especificamente *qac's* (8/15; 53%) e *smr* (4/15; 26%), localizam-se em elementos genéticos móveis e sua presença em plasmídeos de resistência a antibióticos tem apontado para uma resistência cruzada entre biocidas e antibióticos.<sup>13,14</sup>

A síntese dos estudos identificados quanto à autoria, país de origem, metodologia aplicada, resultados obtidos e inferências estipuladas pode ser observada na figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma representando o processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.

**Tabela 1.** Sumarização dos estudos incluídos na revisão.

| Autor, ano, país (ref.)                                   | Espécimes bacterianos                                        | Metodologias                                                                                                                             | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                 | Inferências                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mombeshora; Mukanganyama, 2017. <sup>16</sup><br>Zimbabwe | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> | CIM <sup>a</sup> por microdiluição em caldo determinados com e sem os inibidores da bomba de efluxo ABC (CCCP <sup>b</sup> e reserpine). | Redução do CIM da CLX <sup>c</sup> de 6.3 µg/ml para 3.2 µg/ml na presença do reserpine.                                                                                                                                                                                   | Participação significativa de bombas de efluxo na expulsão da CLX em <i>P. aeruginosa</i> .                                                                                                         |
| Marolf et al., 2017. <sup>24</sup><br>EUA                 | <i>S. aureus</i>                                             | CIM por microdiluição em caldo e pesquisa dos genes <i>qac</i> pela técnica da PCR. <sup>d</sup>                                         | Elevado CIM de CLX (2 µg/mL) em 7/104 isolados; Ausência dos genes <i>qacA/B</i> em todos os isolados. Elevado CIM em 54.5% dos isolados; presença dos genes dos <i>qacE</i> e <i>qacΔE1</i> em 45.5% e 68% dos isolados respectivamente, e ausência do gene <i>cepA</i> . | CLX pode ser amplamente utilizado em pacientes hospitalizados sem selecionar <i>S. aureus</i> resistente à CLX.                                                                                     |
| Gomaa et al., 2017. <sup>14</sup><br>EUA                  | <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistentes             | CIM por microdiluição em caldo e pesquisa dos genes de <i>qac</i> e <i>cepA</i> pela técnica da PCR.                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                            | Restrição do uso de biocidas é necessária, visto que houve redução de susceptibilidade à CLX; podendo contribuir para a permanência no ambiente hospitalar e desencadeamento de IRAS <sup>e</sup> . |

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gadea et al., 2017. <sup>29</sup><br>Espanha           | <i>Chrysoeobacterium</i> sp., <i>Bacillus cereus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Enterococcus</i> sp., <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Enterobacter</i> sp., <i>Patocia</i> sp., <i>Salmonella</i> sp. | CIM e CBM <sup>†</sup> por microdiluição em caldo e pesquisa dos genes <i>qac</i> pela técnica da PCR.                                                                                    | Tolerância aumentada à clorexidina em 92% dos isolados após a exposição gradual a CLX e presença do gene <i>qacH</i> em 2 isolados do gênero <i>Enterococcus</i> .                     | Exposição repetitiva à CLX e cetrímid, diminui a susceptibilidade aos antibióticos e a outros biocidas nas bactérias.                                                               |
| Prag et al., 2014. <sup>27</sup><br>Suécia             | <i>S. epidermidis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                            | CIM por diluição em meio sólido e pesquisa e análise da expressão dos genes <i>qac</i> pelas técnicas da PCR e PCR-RT, respectivamente.                                                   | Elevado CIM da CLX em 13 isolados e 8 com susceptibilidade reduzida. Presença dos genes <i>qacA/B</i> em 43% (62/143) dos isolados e <i>smr</i> 6% (8/143) e <i>qacH</i> em 1 isolado. | <i>S. epidermidis</i> isolados de infecções clínicas apresentam diminuição da susceptibilidade à CLX em comparação com as estirpes comensais.                                       |
| McNeil et al., 2016. <sup>20</sup><br>EUA              | <i>S. aureus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | CIM e CBM de CLX por macrodiluição em caldo, pesquisa dos genes de resistência <i>qac</i> e <i>smr</i> .                                                                                  | Presença de um ou ambos os genes em 44.9% (111/147) dos isolados; diferenças significativas no CBM90 <sup>h</sup> entre os isolados com ambos os genes (> 256 µg/mL).                  | A tolerância genotípica aos antissépticos é comum entre as IRAS, e o impacto sinérgico no CIM/CBM da CLX deve-se a presença de genes de resistência.                                |
| Ferna; Vila; Marti, 2015. <sup>5</sup><br>Espanha      | <i>A. baumannii</i>                                                                                                                                                                                                                                                                              | CIM e CBM de CLX por microdiluição em caldo; análise da expressão de genes de bombas de efluxo (AdeB, AdeJ, AbeM, AbeS e AmvA) e porinas (OmpA, CarO, OprD e Omp) pela técnica da RT-PCR. | Valores variáveis do CIM da CLX e aumento na expressão gênica de <i>adeB</i> , <i>abeS</i> e <i>amvA</i> e diminuição na expressão do gene <i>ompA</i> .                               | <i>A. baumannii</i> mostra susceptibilidade reduzida à CLX e parece induzir co-resistência a alguns agentes antimicrobianos.                                                        |
| Liu et al., 2015. <sup>22</sup><br>China               | MRSA <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                | CIM e CBM por microdiluição em caldo; pesquisa e análise da expressão de genes <i>qac</i> e <i>smr</i> pelas técnicas da PCR e RT-PCR, respectivamente.                                   | Susceptibilidade reduzida à CLX, em 83% (44/53). Presença dos genes <i>smr</i> e <i>qac</i> em 77% e 83% dos isolados, respectivamente.                                                | A tolerância a biocidas pode contribuir para a persistência de MRSA no hospital e tornar a desinfecção uma tarefa difícil no controle de IRAS.                                      |
| Kim et al., 2015. <sup>28</sup><br>EUA                 | BCC <sup>‡</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | CIM e CBM por microdiluição em caldo.                                                                                                                                                     | BCC em água pode permanecer viável com baixa susceptibilidade aos antissépticos, como a clorexidina, por 14 dias.                                                                      | BCC sobrevive em soluções antissépticas, CLX inclusive e há necessidade de mais investigações sobre estratégias de sobrevivência quando expostas a diversas soluções antissépticas. |
| Mendoza-Olazarán et al., 2014. <sup>18</sup><br>México | <i>A. baumannii</i>                                                                                                                                                                                                                                                                              | CIM por diluição em meio sólido.                                                                                                                                                          | De outubro a dezembro os valores de CIM50 <sup>k</sup> diminuíram de 128 mg/L para 8 mg/mL e de 256 mg/L para 16 mg/mL para valores de CIM90.                                          | Diminuição significativa nas CIMs após exposição dos pacientes a banhos com CLX a 2%.                                                                                               |
| McNeil et al., 2014. <sup>21</sup><br>EUA              | <i>S. aureus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | CIM e CBM por macrodiluição em caldo e pesquisa do gene <i>smr</i> pela técnica da PCR.                                                                                                   | Presença do gene <i>smr</i> em 14% (56/200) das amostras. Os isolados que apresentaram o gene tiveram o CIM e CBM mais elevado quando comparado com as cepas sem o gene.               | Prevalência elevada de <i>smr</i> -positivo não foi clara, mas pode refletir a disseminação de cepas resistentes a drogas na comunidade e no ambiente de cuidados da saúde.         |
| Muñoz-Gallego et al., 2016. <sup>23</sup><br>Espanha   | MRSA                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CIM e CBM por microdiluição de caldo e pesquisa dos genes <i>qac</i> pela técnica da PCR.                                                                                                 | Os valores CIM50 e CIM90 foram de 1 mg/L e os valores CBM50 e CBM90 foram 1 e 2 mg/L, respectivamente.                                                                                 | Não houve prevalência de MRSA com susceptibilidade reduzida à CLX no hospital. CLX tem maior potencial para prevenir a infecção causada pelo MRSA.                                  |
| Lepointeur et al., 2013. <sup>26</sup><br>França       | SCN <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | CIM por microdiluição de caldo e pesquisa dos genes <i>qac</i> pela técnica da PCR.                                                                                                       | Diminuição da susceptibilidade à CLX em 12% (6/51) dos isolados e presença do gene <i>qacA/B</i> em 63% (32/53).                                                                       | Identificados níveis preocupantes de perda fenotípica de susceptibilidade a biocidas e genes de resistência em SCN isolados de recém-nascidos expostos a biocidas.                  |
| Tuon et al., 2017. <sup>30</sup><br>Brasil             | MRSA, CRAB <sup>m</sup> , CESP <sup>n</sup> , CRPA <sup>o</sup> , MSSA <sup>p</sup> , CSAB <sup>q</sup> , CSPA <sup>r</sup> , KPCs, <i>Proteus</i> sp., <i>Stenotrophomonas</i> e <i>Klebsiella</i> sp.                                                                                          | CIM e CBM por microdiluição de caldo.                                                                                                                                                     | CIM e CBM para clorexidina <0,039 mg/mL.                                                                                                                                               | Não houve redução da susceptibilidade dentre todos os isolados.                                                                                                                     |
| Hughes; Ferguson, 2017. <sup>24</sup><br>Austrália     | <i>S. aureus</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                               | CIM por diluição em meio sólido para CLX <sup>1</sup> e Triclosan.                                                                                                                        | Elevados valores do CIM em 10% (19/198) para a CLX.                                                                                                                                    | Os valores elevados do CIM para CLX e Triclosan foram iguais ou inferiores a outros países                                                                                          |

<sup>a</sup>CIM – Concentração Inibitória Mínima; <sup>b</sup>CCCP – Carbonyl Cyanide M-Chlorophenylhydrazone; <sup>c</sup>CLX – Clorexidina; <sup>d</sup>PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; <sup>e</sup>IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde; <sup>f</sup>CBM – Concentração Bactericida Mínima; <sup>g</sup>RT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real; <sup>h</sup>CIM90 – Concentração Inibitória Mínima letal para 90% dos isolados; <sup>i</sup>MRSA – *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina; <sup>j</sup>BCC – Complexo Burkholderia Cepacia; <sup>k</sup>CIM50 – Concentração Inibitória Mínima letal para 50% dos isolados; <sup>l</sup>SCN – *Staphylococcus Coagulase-Negativos*; <sup>m</sup>CRAB – *Acinetobacter baumannii* Resistente a Carbapenêmicos; <sup>n</sup>CESP – *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*; <sup>o</sup>CRPA – *Pseudomonas aeruginosa* Resistente à Carbapenêmicos; <sup>p</sup>MSSA – *Staphylococcus aureus* Suscetível à Meticilina; <sup>q</sup>CSAB – *Acinetobacter baumannii* Sensível à Carbapenêmico; <sup>r</sup>CSPA – *Pseudomonas aeruginosa* Sensível à Carbapenêmicos; <sup>s</sup>KPC – *Klebsiella pneumoniae* Produtora de Carbapenemases.

## DISCUSSÃO

CLX é considerada um biocida padrão ouro, usada tanto como antisséptico como desinfetante. É uma substância fundamental para prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), amplamente empregado em hospitais na desinfecção de equipamentos e na limpeza de superfícies bióticas, já que pode agir como bacteriostático ou bactericida, dependendo da concentração usada. Somando-se a isso, tem a capacidade de agir em bactérias Gram negativas e Gram positivas.<sup>15,16</sup>

Em relação aos principais microrganismos responsáveis por causar IRAS, destacam-se *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp., *Klebsiella* sp., *Acinetobacter* sp. e *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>17</sup> O uso incorreto de biocidas nos cuidados pessoais e na medicina humana tem levado, junto com outros fatores, à seleção de cepas menos susceptíveis, posto que há o aumento adaptativo de mecanismos de resistência a múltiplas drogas, e até mesmo aos biocidas.<sup>16,18</sup>

A fim de determinar a CIM capaz de inibir o crescimento dos microrganismos, os estudos utilizaram as técnicas de microdiluição em caldo e em meio sólido. Em adição, muitos também mensuraram CBM, que corresponde a concentração capaz de eliminar totalmente o crescimento do microrganismo.

Para aferição da susceptibilidade (CLX) de cepas das espécies *S. aureus* e *P. aeruginosa*, Mombeshora e Mukan-ganyama (2017) empregaram a metodologia da microdiluição em caldo, contudo a CIM foi determinada com e sem os inibidores da bomba de efluxo da superfamília ABC ("ATP-binding cassette"), especificamente *Carbonyl Cyanide M-Chlorophenylhydrazone* (CCCP) e *reserpine*. No caso, os autores observaram uma redução da CIM à CLX de 6.3 µg/ml para 3.2 µg/ml na presença de *reserpine*, porém nenhuma alteração significativa para o *S. aureus* com a utilização do CCCP.

Acredita-se que a alteração/indução da expressão de bombas de efluxo é um evento inicial no surgimento da resistência aos antibióticos e à CLX.<sup>16</sup> A *reserpina*, o *verapamil*, o *carbonil cianeto m-clorofenil-hidrazona* (CCCP) e a *clorpromazina* são exemplos de inibidores de bombas de efluxo capazes de aumentar a retenção intracelular e, consequentemente, a eficácia dos biocidas. A *reserpina*, por exemplo, age alterando a geração da força motriz de prótons necessária para o funcionamento de bombas de efluxo multidrogas. Já o CCCP afeta os níveis de energia da membrana bacteriana, abolindo o efluxo de uma ampla gama de moléculas.<sup>19</sup>

Mcneil et al. (2015) investigou a ocorrência de genes de resistência {*qacA* ou *qacB* (*qac A/B*) e *smr*} em espécies bacterianas de *S. aureus* que mostraram redução da susceptibilidade à CLX. Entre as duas mil e oitenta amostras coletadas no Hospital Infantil do Texas durante o período de 2007-2013, 247 demonstraram resistência à CLX com um CIM ≥ 512 µg/mL, usando o método da microdiluição em caldo. Nesses isolados foi verificada a presença de um ou ambos os genes em 111 cepas (44.9%), também como evidenciou diferenças significativas no CBM90s entre os isolados com ambos os genes (> 256 µg/mL).<sup>20</sup> Dessa forma, pode-se inferir que a tolerância genotípica aos antissépticos é comum entre *S. aureus* de proveniências hospitalar, e que o impacto sinérgico no CIM/CBM da CLX se deve à presença dos genes de resistência pesquisados.

Em um trabalho anterior, Mcneil et al. (2014), explorando esse mesmo microrganismo Gram positivo, *S. aureus*, encontrou resultados que agregam aos achados descritos a cima. Neste determinou a CIM e CBM por microdiluição em caldo e a pesquisa do gene *smr* pela técnica da PCR, e constatou a presença do gene *smr* em 14% (56/200) dos isolados, além disso as amostras que apresentaram o gene apresentaram o CIM e CBM

mais elevado quando comparado os isolados sem o gene.<sup>21</sup>

Colaborando com os resultados desses estudos, Liu et al. (2015) coletou e estudou 53 isolados de MRSA em seis hospitais Universitários na China durante o período de 3 anos. Eles efetuaram a pesquisa da CIM e CBM, por microdiluição em caldo, como também a pesquisa e análise da expressão de genes de bombas de efluxo pelas técnicas da PCR e PCR-RT. Preocupantemente, os autores observaram níveis de susceptibilidade à CLX em 83% (44/53) dos isolados com CIM ≥ 2 µg/ml, e sensibilidade em apenas 5 amostras (5/53; 9.4%).<sup>22</sup> *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MuH MRSA Isso demonstra mais um fato para se cientificar que tolerância a biocidas tem um grande papel para a persistência de MRSA no hospital, somando-se ao fato de tornar a eliminação de MRSA uma tarefa mais difícil no controle de IRAS.

Durante o período de 2012 e 2014, Muñoz-Gallego et al. (2016) investigaram MRSA em instalações de 1300 leitos do Hospital Universitario 12 de Octubre/Madri-Espanha. Nesse estudo observacional, os autores não encontraram resultados significativos em relação a prevalência de MRSA com susceptibilidade reduzida à CLX: CIM50 e CIM90 de 1 mg/L e CBM50 e CBM90 de 1 e 2 mg/L, respectivamente.<sup>23</sup> Dessa forma, foi demonstrado que cepas com resistência à CLX ainda não se encontram nesse hospital, consequentemente o biocida tem maior potencial preventivo contra o MRSA.

Hughes e Ferguson (2017) relataram que os valores elevados do CIM para CLX e triclosan na Austrália é igual ou inferior à encontrada em outros países. Para isso, avaliaram a CIM de 198 isolados *S. aureus* resistentes e sensíveis à metilina (161 MRSA e 37 MSSA) obtidos de 1.244 isolados clínicos de hemoculturas, *swabs*, aspirados, tecidos, suturas e urinas de enfermos hospitalizados em hospitais regionais. A partir do método de diluição em ágar e incorporando os antissépticos em concentrações de 0,06 mg/L até 256 mg/L, verificaram que 10% (19/198) apresentaram uma CIM aumentada (CIM ≥ 4 mg/mL) para à CLX.<sup>24</sup>

Em um Hospital Médico de Nebraska, Marolf et al. (2017) verificaram que a CLX pode ser amplamente utilizado em pacientes hospitalizados sem selecionar *S. aureus* resistente à CLX. No caso, observaram CIM elevada (CLX ≥ 2 µg/mL) em 7/104 isolados, o que representa menos de 8% das amostras. Além disso também relataram a ausência dos genes *qacA/B* em todos os isolados.<sup>25</sup>

Somando-se a esses achados, Lepainteur et al. (2013), fizeram um estudo fenotípico e molecular avaliando a prevalência de cocos Gram positivos e coagulase negativa, resistentes ao antisséptico CLX e mupirocina em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de referência francesa. Cinquenta e um (51) estafilococos coagulase negativa (SCN) - *S. epidermidis* (n=25), *S. capitis* (N=18), *S. haemolyticus* (N= 2) e outras espécies (N=6) - isolados de infecções sanguíneas associadas a cateter em neonatos prematuros tiveram a CIM determinada por microdiluição em caldo Müller-Hinton em triplicata. Desse total, 12% das amostras (6/51) apresentaram susceptibilidade reduzida (CIM ≥ 2mg/mL).<sup>26</sup> Embora a susceptibilidade à CLX ainda seja prevalente entre *Staphylococcus* sp., é preocupante a identificação de perda fenotípica de susceptibilidade a agentes tópicos e genes de resistência em SCN isolados de recém-nascidos expostos a concentrações mais baixas de agentes tópicos.

Também utilizando o método de diluição em ágar Müller-Hinton com CLX (0.0025, 0.005, 0.01, 0.04 e 0.08 µg/ml), Prag et al. (2014) avaliaram a expressão dos genes de resistência *qacA/B*, *smr*, *qacG*, *qacH* e *qacJ* em 143 isolados *S. epidermidis* através das técnicas da PCR e PCR-RT. A diminuição da susceptibilidade à CLX foi constatada com mais frequência em cepas que carregavam os genes *qacA/B* quando comparados

aos que não possuíam. Por fim, ao realçarem a concordância dos resultados obtidos pelos métodos fenotípicos e genotípicos aplicados, os autores concluíram que a presença de genes que codificam bombas de efluxo (especificamente *qac A/B* e *smr*) diminui a susceptibilidade à CLX.<sup>27</sup>

A respeito do coco-bacilo Gram-negativo não fermentador *Acinetobacter baumannii*, os trabalhos desenvolvidos por Gomaa et al. (2017), Ferna; Vila; Marti (2015) e Mendoza-Olazarán et al. (2014) aludiram a respeito da existência de susceptibilidade reduzida à CLX.<sup>5,14,18</sup>

Gomaa et al. (2017) analisaram a CIM da CLX de 56 isolados de *A. baumannii* por microdiluição em caldo, como também os genes de resistência *qacE*, *qacΔE1* e *cepA* pela técnica da PCR. Os genes *qacE* e *qacΔE1* foram detectados em 54,5% e 45,5% dos isolados respectivamente; além da ausência do gene *cepA* em 68% das amostras. Além disso 77% dos isolados tiveram redução da susceptibilidade à CLX.<sup>14</sup> Ferna; Vila; Marti, (2015), aferiram valores da CIM à CLX no intervalo de 2.4–39 mg/L, como também um aumento (diminuição) na expressão gênica de *adeB*, *abeS* e *amvA* (*ompA*). Ambos os trabalhos corroboram com o senso de que a susceptibilidade reduzida à CLX parece induzir co-resistência a alguns agentes antimicrobianos.<sup>5</sup> Apenas Mendoza-Olazarán et al., (2014) apresentou discordância com os achados anteriormente mencionados. No caso, os autores verificaram a diminuição significativa nas CIMs à CLX após exposição de 146 pacientes contaminados com *A. baumannii* a banhos de CLX-2%, o qual estava associado ao aumento da produção de biofilme.<sup>18</sup>

Analisando outro Gram negativo não fermentador - *Burkholderia Cepacia* (BCC) - KIM et al. (2015) investigaram a sobrevivência do BCC expostas a diversas soluções antisépticas; dentre elas a CLX. No primeiro dia de exposição, o BCC apresentou uma susceptibilidade duas vezes maior que as verificadas nos 40 dias subsequentes.<sup>28</sup>

Expondo a análise de várias espécies bacterianas - *Chrysoeobacterium* sp., *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus* sp., *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus* sp., *Enterobacter* sp. e *Patocia* sp., *Salmonella* sp. - isoladas a partir de alimentos classificados como orgânicos, Gadea et al. (2017) demonstraram um aumento de tolerância à CLX em 92% dos isolados (n =70) após a exposição gradual.<sup>29</sup>

Recentemente, Tuon et al. (2017) estudaram a incidência de espécimes patogênicas associadas à pneumonia por ventilação mecânica e à cobertura da placa dental de 16 pacientes internados em UTIs tratados com CLX. Para isso, avaliaram as concentrações inibitórias e bactericidas mínimas a esse antiséptico. Dentre as espécies bacterianas isoladas, destacam-se a *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Providencia* sp., *Proteus* sp. e *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas*, *S. aureus* susceptível e resistente à meticilina, *A. baumannii* e *P. aeruginosa* susceptíveis e resistentes à carbapenêmico. Concentrações inibitórias e bactericidas baixas para CLX (<0,039 mg/mL) foram encontradas em todas as amostras, o que demonstra que não houve redução da susceptibilidade nos dos isolados.<sup>30</sup> Apesar da quantidade de tipos diferentes de bactérias encontradas (n=117), a pequena amostragem de pacientes é um viés a ser considerado na validação das inferências apresentadas pelos autores.

A utilização da clorexidina é parte essencial das práticas atuais de controle de infecção no ambiente hospitalar, em especial, quando se objetiva limitar a disseminação de clones bacterianos multirresistentes. Assim, a redução da susceptibilidade a este composto aflige a capacidade médica de prevenir infecções durante cirurgias de rotina e emergência, e durante a internação em hospitais.

## CONCLUSÃO

Torna-se imprescindível vigiar a evolução dos perfis de susceptibilidade bacteriana aos biocidas, em particular à CLX, para que medidas preventivas sejam executadas com tempo hábil; evitando, pois, o surgimento de um problema global de saúde pública. Nessa perspectiva, a revisão sistemática de literatura se destaca como uma ótima ferramenta para o monitoramento (da susceptibilidade) nos diversos centros de saúde, bem como os possíveis fatores associados a expressão do fenótipo resistente.

## REFERÊNCIAS

1. Kawamura-sato K, Wachino J, Kondo T, Ito H, Arakawa Y. Correlation between reduced susceptibility to disinfectants and multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* species. *J Antimicrob Chemother* 2010; 1975–1983.
2. Babaei MR, Sulong A, Hamat RA, Nordin SA, Neela VK. Extremely high prevalence of antiseptic resistant Quaternary Ammonium Compound E gene among clinical isolates of multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii* in Malaysia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015;1–5.
3. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:147–179.
4. Estrela C, Ribeiro RG, Estrela CRA, Pécora JD, Sousa-Neto MD. Antimicrobial effect of 2% sodium hypochlorite and 2% chlorhexidine tested by different methods. *Braz Dent J* 2003;14:58–62.
5. Ferna F, Vila J, Marti L. Reduced susceptibility to biocides in *Acinetobacter baumannii*: association with resistance to antimicrobials, epidemiological behaviour, biological cost and effect on the expression of genes encoding porins and efflux pumps. 2015;1–8.
6. Srinivasan VB, Rajamohan G, Gebreyes WA. Role of AbeS, a novel efflux pump of the SMR family of transporters, in resistance to antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5312–5316.
7. Rajamohan G, Srinivasan VB, Gebreyes WA. Molecular and functional characterization of a novel efflux pump, AmvA, mediating antimicrobial and disinfectant resistance in *Acinetobacter baumannii*. 2010;1919–1925.
8. Srinivasan VB, Venkataramaiah M, Mondal A. Functional Characterization of AbeD, an RND-Type Membrane Transporter in Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter baumannii*. 2015;1–17.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj* 2009;339:b2700–b2700.
10. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Heal Policy Manag* 2014;3:123–128.
11. WHO CD of. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017.<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/> (accessed 7 Jun2017).
12. Wiegand I, Hilpert K, Hancock REW. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances

- 2008;3:163–175.
13. Liu WJ, Fu L, Huang M, Zhang JP, Wu Y, Zhou YS et al. Frequency of antiseptic resistance genes and reduced susceptibility to biocides in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Med Microbiol* 2017;66:13–17.
14. Goma FAM, Helal ZH, Khan MI. and *qacE Δ 1* Genes and Their Association with Decreased Susceptibility to Antibiotics and Common Hospital Biocides in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. 2017;1–15.
15. Sun J, Deng Z, Yan A. Bacterial multidrug efflux pumps: Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;453:254–267.
16. Mombeshora M, Mukanganyama S. Development of an accumulation assay and evaluation of the effects of efflux pump inhibitors on the retention of chlorhexidine digluconate in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *BMC Res Notes* 2017;10:328.
17. Pfeifer Y, Trifonova A, Pietsch M, Brunner M, Todorova I, Gergova I et al. Clonal Transmission of Gram-Negative Bacteria with Carbapenemases NDM-1, VIM-1, and OXA-23/72 in a Bulgarian Hospital. *Microb Drug Resist* 2016;00:mdr.2016.0059.
18. Mendoza-olazarán S, Camacho-ortiz A, Martínez-reséndez MF, Martín J, Msp L, Pérez-rodríguez E et al. American Journal of Infection Control Influence of whole-body washing of critically ill patients with chlorhexidine on *Acinetobacter baumannii* isolates. *Am J Infect Control* 2014;42:874–878.
19. Askoura M, Mottawea W, Abujamel T, Taher I. Efflux pump inhibitors (EPIs) as new antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa*. *Libyan J Med* 2011;6:1–8.
20. McNeil JC, Kok EY, Vallejo JG, Campbell JR, Hulten KG, Mason EO et al. Clinical and molecular features of decreased chlorhexidine susceptibility among nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates at Texas Children's Hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:1121–1128.
21. McNeil JC, Hulten KG, Kaplan SL, Mason EO. Decreased susceptibilities to retapamulin, mupirocin, and chlorhexidine among *staphylococcus aureus* isolates causing skin and soft tissue infections in otherwise healthy children. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2878–2883.
22. Liu Q, Zhao H, Han L, Shu W, Wu Q, Ni Y. Frequency of biocide-resistant genes and susceptibility to chlorhexidine in high-level mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MuH MRSA). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:278–283.
23. Muñoz-Gallego I, Infesta L, Viedma E, Perez-Montarelo D, Chaves F. Chlorhexidine and mupirocin susceptibilities in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from bacteraemia and nasal colonisation. *J Glob Antimicrob Resist* 2016;4:65–69.
24. Hughes C, Ferguson J. Phenotypic chlorhexidine and triclosan susceptibility in clinical *Staphylococcus aureus* isolates in Australia. *Pathology* 2017;49:633–637.
25. Marolf CT, Alter R, Lyden E, Fey PD, Rupp ME. Susceptibility of Nosocomial *Staphylococcus aureus* to Chlorhexidine After Implementation of a Hospital-wide Antiseptic Bathing Regimen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;1–3.
26. Lepointeur M, Royer G, Bourrel AS, Romain O, Duport C, Doucet-Populaire F et al. Prevalence of resistance to antiseptics and mupirocin among invasive coagulase-negative staphylococci from very preterm neonates in NICU: The creeping threat? *J Hosp Infect* 2013;83:333–336.
27. Prag G, Falk-Brynhildsen K, Jacobsson S, Hellmark B, Unemo M, Söderquist B. Decreased susceptibility to chlorhexidine and prevalence of disinfectant resistance genes among clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *APMIS* 2014;122:961–967.
28. Kim JM, Ahn Y, LiPuma JJ, Hussong D, Cerniglia CE. Survival and susceptibility of *Burkholderia cepacia* complex in chlorhexidine gluconate and benzalkonium chloride. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2015;42:905–913.
29. Gadea R, Glibota N, Pérez Pulido R, Gálvez A, Ortega E. Adaptation to Biocides Cetrimide and Chlorhexidine in Bacteria from Organic Foods: Association with Tolerance to Other Antimicrobials and Physical Stresses. *J Agric Food Chem* 2017;65:1758–1770.
30. Tuon FF, Gavrillo O, Almeida S de, Sumi ER, Alberto T, Rocha JL et al. Prospective, randomised, controlled study evaluating early modification of oral microbiota following admission to the intensive care unit and oral hygiene with chlorhexidine. *J Glob Antimicrob Resist* 2017;8:159–163.

## CLINICAL CASES

# Identification of *Mycobacterium fortuitum* by MALDI-TOF mass spectrometry in blood culture

## Identificação de *Mycobacterium fortuitum* por espectrometria de massa MALDI-TOF em hemocultura

## Identificación de *Mycobacterium fortuitum* por espectrometría de masas MALDI-TOF en hemocultivo

Max Roberto Batista Araújo,<sup>1</sup> Luisa Ferreira Seabra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Núcleo Técnico Operacional, Setor de Microbiologia, Instituto Hermes Pardini, Vespasiano, MG, Brasil.

Recebido em: 24/01/2019

Aceito em: 06/04/2019

Disponível online: 20/06/2019

### Autor correspondente:

Max Roberto Batista Araújo

Instituto Hermes Pardini- Av. das Nações, 2448 – Santo Antônio. Vespasiano, Minas Gerais, Brasil. CEP: 33200-000.

max\_barau@hotmail.com

## ABSTRACT

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) belong to the genus *Mycobacterium* which comprises several species such as those of the *Mycobacterium fortuitum* group. Infections in post-surgical situations, as well as in hemodialysis patients, especially those with immunocompromising, are not uncommon. In spite of the diverse sites in which such microorganism can be isolated, the cases in which systemic infection occurs are not common. The aim of this study was to present a case report of *M. fortuitum* in blood culture. Identification was performed by MALDI-TOF mass spectrometry and Real-Time PCR-RFLP confirmation.

**Keywords:** *Mycobacterium* infections, Nontuberculous; *Mycobacterium fortuitum*; Spectrometry, Mass, Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization; Polymerase Chain Reaction.

## INTRODUCTION

The *Mycobacterium* genus is composed of several species, with emphasis on non-tuberculous mycobacteria (NTM) that form a group of more than 140 species identified through phenotypic tests (growth time, pigment production or not, biochemical tests, growth in presence of chemical inhibitors) and molecular tests.<sup>1</sup>

Among the NTMs is the *Mycobacterium fortuitum* group, which is known to be associated with reports of lung diseases in humans, as well as being responsible for the majority (60-80%) of cases of post-surgical infections, and catheter-related infections caused by NTM.<sup>2</sup>

*M. fortuitum* is known to be a ubiquitous environmental organism that has been isolated from soil, water and many other sources.<sup>2</sup> In spite of being a rare pathogen, due to the extensive application of immunosuppressant, there has been an increase in its incidence, with the main clinical manifestations being pulmonary disease, lymphadenitis, cutaneous disease, and disseminated disease.<sup>3</sup> There are documented cases of infection from peritoneal dialysis, associated with peritonitis, as well as septic arthritis and corneal keratitis.<sup>4</sup> Although several clinical manifestations have been reported, septicemia is still rarely reported.<sup>5</sup>

Usually, infections do not occur in healthy patients, and there is a correlation with surgical and post-traumatic wounds and immunocompromised patients.<sup>6</sup> The association with disseminated lesions in patients on dialysis has also been reported.<sup>7</sup>

In general, *M. fortuitum* presents good susceptibility to several antimicrobials, such as amikacin, ciprofloxacin, ofloxacin, Sulfonamides, and imipenem.<sup>4</sup>

Thus, because it constitutes a relevant infection and is not usually correlated with a systemic course, the aim of this

study was to present a case report of *M. fortuitum* in blood culture, through MALDI-TOF mass spectrometry, a fast, good assertiveness, and low-cost methodology.

## CASE REPORT

A 55-year-old female patient, a resident of a municipality in the country of the state of Minas Gerais, with chronic renal failure and periodically on hemodialysis. After a strong pyrogenic reaction, the patient was referred to ICU and started therapy with cefazolin and gentamicin.

Three blood culture sample was collected and incubated in BacT/ALERT® system (bioMérieux®, Brazil). After 30 hours of incubation, the automated system indicated that one blood culture vial presented growth. An aliquot of the blood vial was plated onto a BAP (bioMérieux®), which was incubated at 37 °C, presenting bacterial growth after 48 hours (Figure 1). The colonies were submitted to VITEK® 2 Compact (bioMérieux®) automated system, however, the microorganism was not identified.

This was a case report study. The identification was realized by MALDI-TOF MS (VITEK® MS - bioMérieux®) and patient data were obtained and discussed among the professionals involved. The identification score was provided by middleware MYLA (bioMérieux®, France). For MALDI-TOF MS analysis, protein extracts were prepared from bacterial isolates grown on a BAP (bioMérieux®) and suspended in 10% of formic acid (bioMérieux®). One microliter of the mixture was spotted onto a polished steel target plate (bioMérieux®) and air-dried. Then 1 µl of a saturated solution of α-cyano-4-hydroxycinnamic acid in acetonitrile 50% and trifluoroacetic acid 2.5% (bioMérieux®) was added and the mixture was allowed to cocrystallize at room temperature.

The colonies were assessed using the VITEK® MS (bioMérieux®) automated system, which identified them as *M. fortuitum* (99% of probability), as depicted by a characteristic protein fingerprint (Figure 2). The identification was further confirmed by PCR followed by an enzymatic restriction, called PCR-RFLP, evidencing the bands. From this banding profile (Figure 3) the specie was identified using an international database (<http://app.chuv.ch/prasite/index.html>). The primers used were TB11: ACCAACGATGGTGTGTCCAT and TB12: CTTGTCGAACCGCATACCCT coding for a toxic shock protein (hsp)

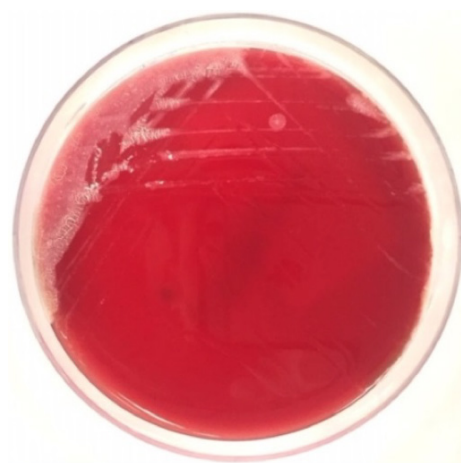


Figure 1. Colonies of *M. fortuitum* on a blood agar plate.

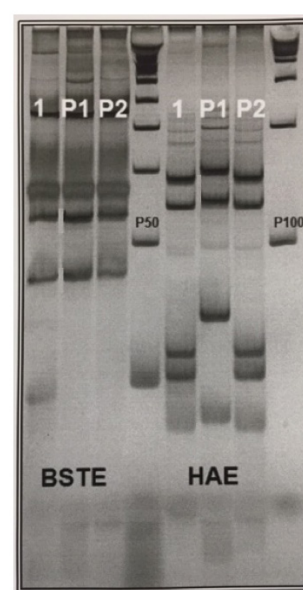


Figure 2. Representative single-PCR result for the clinical isolate amplified.

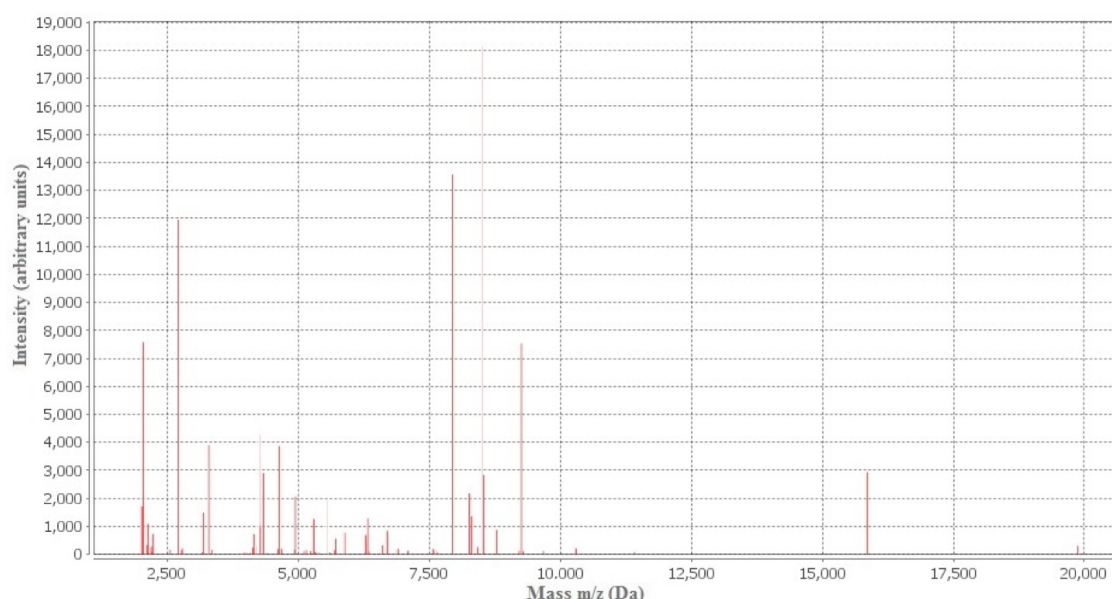


Figure 3. Representative PCR-RFLP result for the clinical isolate amplified, evidencing the use of the enzymes BSTE and HAE.

recommended for identification of microorganisms of the genus.

The result was immediately reported to the clinician in charge who changed the treatment to amikacin.

## DISCUSSIONS

Infection with *M. fortuitum* is more frequent in patients with immunosuppressive therapy, although there are reports of infection by *M. fortuitum* in immunocompetent patients, making their pathogenicity dependent on the opportunity for transmission and susceptibility of the host.<sup>8</sup>

Usually, species of the *M. fortuitum* group are not involved in cases of disseminated disease when compared to other species of pathogenic fast-growing mycobacteria, especially *M. chelonae* and *M. abscessus*.<sup>5</sup>

On the other hand, there are reports of NTM infections in hemodialysis patients, some of which have evolved into a widely disseminated disease, demonstrating the virulence potential of the disease.<sup>9</sup>

The infection reported in the present study may be justified by the characteristics of the patient in question. Due to chronic renal insufficiency and periodic hemodialysis sessions, it is expected that the patient has a certain immunological weakness and, therefore, greater risk of contamination, given that the venous accesses can act as a gateway to the microorganism. In addition, the conditions of the dialyzers used should be taken into account, since NTM infections have been reported in situations where the use of disinfectants has been inadequate.<sup>10</sup>

The initial treatment did not present a good response, however, due to the rapid identification of the microorganism and change of the treatment to amikacin, there was a good prognosis. This is in accordance with what has already been demonstrated in other studies which have reported the susceptibility of the *M. fortuitum* group to this antimicrobial at rates ranging from 86.6%<sup>11</sup> to 100%.<sup>4</sup>

Although antimicrobial susceptibility testing has not been performed, it is worth noting the importance of both microbiological tests and drug susceptibility investigations, avoiding unsuccessful and potentially harmful treatments, given that NTMs present higher incidence are resistant to the main drugs used.<sup>12</sup>

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(2):19-54. PMID: 12692101. doi: 10.1128/CMR.16.2.319-354.2003
2. Hamada S, Ito Y, Hirai T, et al. Impact of industrial structure and soil exposure on the regional variations in nontuberculous mycobacterial disease prevalence. *Int J Mycobacteriol* 2016;5(2):170-6. PMID: 27242228. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.02.006
3. Schnabel D, Esposito DH, Gaines J, et al. Multistate US outbreak of rapidly growing mycobacterial infections associated with medical tourism to the Dominican Republic, 2013-2014(1). *Emerg Infect Dis* 2016;22:1340-7. doi: 10.3201/eid2208.151938
4. Hamada A, Pozdzik A, Denis O, et al. Mycobacterium fortuitum and polymicrobial peritoneal dialysis-related peritonitis: a case report and review of the literature. *Case Rep Nephrol* 2014;2014:323757. PMID: 25028616. PMCid: PMC4083769. doi: 10.1155/2014/323757
5. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:716-46. PMID: 12364376. PMCid: PMC126856. doi: 10.1128/CMR.15.4.716-746.2002.
6. Serra C, Loi G, Saddi B, Pautasso M, Manzin A. Unusual Clinical Presentation of Mycobacterium fortuitum Infection in an Immunocompetent Woman. *J Clin Microbiol* 2007;45:1663-5. PMID: 17360837. PMCid: PMC1865902 doi: 10.1128/JCM.00119-07
7. Youmbissi JT, Malik QT, Ajit SK, al Khursany IA, Rafi A, Karkar A. Nontuberculous mycobacterium peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Nephrol* 2001;14(2):132-135. PMID: 11411016.
8. Ringuet H, Akoua-Koffi C, Honore S, Varnerot A, Vicent V, Berche P, et al. hsp65 sequencing for identification of rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1999;37(3):852-7. PMID: 9986875. PMCid: PMC84584.
9. Bolan G, Reingold AL, Carson LA, Silcox VA, Woodley CL, Hayes PS, Hightower AW, McFarland L, Brown JW 3rd, Petersen NJ, et al. Infections with Mycobacterium chelonae in patients receiving dialysis and using processed hemodialyzers. *J. Infect. Dis* 1985;152:1013-1019. PMID: 4045242. doi: 10.1093/infdis/152.5.1013.
10. Lowry PW, Beck-Sague CM, Bland LA, Aguero SM, Arduino MJ, Minuth AN, Murray RA, Swenson JM, Jarvis WR. Mycobacterium chelonae infection among patients receiving high-flux dialysis in a hemodialysis clinic in California. *J. Infect. Dis* 1990;161:85-90. PMID: 2295862. doi: 10.1093/infdis/161.1.85
11. Santos DRS, Lourenço MCS, Coelho FS, Mello FCQ, Duarte RS. Perfil de resistência de cepas de Mycobacterium fortuitum isoladas de espécimes clínicos. *J. bras. Pneumol* 2016;42(4):299-301. PMCid: PMC5063448. PMID: 27832239. doi: 10.1590/s1806-37562016000000073
12. Petrini, B. Non-tuberculous mycobacterial infections. *Scand. J. Infect. Dis* 2006;38(4):246-255. PMID: 16709525. doi: 10.1080/00365540500444652

## COMUNICAÇÃO BREVE

**Própolis vermelha no combate à infecções na cavidade bucal: uma realidade***Red propolis to fight oral cavity infections: a reality**Propóleo rojo para combatir las infecciones de la cavidad oral: una realidad*Marcela Lins Cavalcanti de Pontes<sup>1</sup><sup>1</sup>Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

Recebido em: 28/03/2019

Aceito em: 28/03/2019

Disponível online: 20/06/2019

**Autor correspondente:**

Marcela Lins Cavalcanti de Pontes

IPEFarM - Cidade Universitária, Castelo Branco João Pessoa, PB, Brasil. CEP: 58059-900

marcelalinspontes@gmail.com

**Descritores:** *Propolis vermelha; biofilme; microbiota*

Microorganismos da microbiota bucal não existem como entidades independentes, mas funcionam como uma comunidade microbiana coordenada, espacialmente organizada e metabolicamente integrada.<sup>1</sup> Biofilmes são definidos como uma comunidade diversificada de micro-organismos encontrados na superfície dental incorporada em uma matriz extracelular polimérica de origem hospedeira e microbiana.<sup>2</sup>

O biofilme dental é considerado o fator de maior importância dentro da etiologia das doenças bucais, como cáries, gengivites e periodontites, tendo uma relação muito grande com a higiene bucal deficiente. A sua formação ocorre através de um processo ordenado e dinâmico onde há necessidade da fixação e proliferação de bactérias sobre as superfícies dos dentes.<sup>3</sup> A aderência bacteriana à película adquirida representa um dos primeiros mecanismos envolvidos na iniciação do desenvolvimento do biofilme dental.<sup>2</sup>

Bactérias do grupo *Streptococcus* estão relacionadas à colonização inicial no processo de formação do biofilme dental. Estudos tem demonstrado que os primeiros colonizadores são *Streptococcus*, particularmente, *S. sanguis*, *S. oralis* e *S. mitis*. Já os *S. mutans*, micro-organismos Gram-positivos, são conhecidos como os mais representativos da microbiota cariogênica, responsáveis pela iniciação do processo de cárie. Sua capacidade de converter sacarose em dextranos faz com que aparentemente tenham maior habilidade para se estabelecerem e persis-

tirem formando um biofilme insolúvel na superfície do dente.<sup>1</sup> Além disso, a cavidade bucal pode ser ainda um reservatório de *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente em pacientes com periodonto comprometido, o que dificulta o tratamento e, em caso de infecções oportunistas, pode comprometer pacientes debilitados, como idosos e imunossuprimidos.<sup>4</sup>

A procura por medicamentos de origem natural tem sido alvo de consumidores e pesquisadores nas últimas décadas. Entre os produtos naturais, a própolis (produto resinoso derivado de abelhas), parece ser uma fonte de compostos ativos com alto potencial de atividade antibiofilme e anticárie. Trata-se de uma substância de aroma característico, cuja cor varia entre amarelada, esverdeada clara, vermelha e marrom escuro, dependendo de sua origem botânica. É coletada pelas abelhas a partir de exsudatos de brotos e botões florais de diversas plantas e se destaca por suas propriedades antiinflamatória, antimicrobiana, antitumoral e anticariogênica já consagradas na literatura.<sup>5</sup>

Na última década foi identificado o 13º tipo de própolis brasileira conhecido como própolis vermelha devido à sua coloração avermelhada. Além do Brasil, a própolis vermelha também tem sido descrita em Cuba, México e Venezuela. A sua origem botânica pode variar em diferentes países devido ao clima e flora específica de cada região. No Brasil, foi identificada como *Dalbergia ecastophyllum* (L.) Taud., uma espécie de leguminosa encontrada em regiões de manguezais da costa do nordeste brasileiro.<sup>6</sup>

Diferente dos demais tipos de própolis, ricas sobretudo em ácidos fenólicos e ésteres, a própolis vermelha possui uma composição química específica e apresenta novos componentes nunca antes reportados em outras variedades de própolis, a exemplo do vestitol e neovestitol,<sup>4,7</sup> 3,4,2',3'- tetrahydroxychalcone, C-glicosídeo, biochammina A, liquiritigenina, formononetina e medicarpina.<sup>5,7</sup> No entanto, esses constituintes e sua atividade farmacológica podem variar amplamente de região para região de acordo com a flora local, época de coleta e método de extração.<sup>6</sup>

Estudos indicam que os flavonóides apresentam diferentes mecanismos de ação na inflamação: podem agir inibindo a síntese de TNF- $\alpha$ , bloquear as enzimas fosfolipase, ciclooxigenase (COX) 1 e 2 ou as lipoxigenases.<sup>8</sup> Apigenina e quercetina inibem a COX-2 e a NOS. A quercetina também age reduzindo a adesão de células inflamatórias ao endotélio vascular, mesmo modo de ação da luteolina. Rutina, apigenina-7-O-glicosídeo e luteolina-7-O-glicosídeo, inibem a elastase neutrofílica humana (HNE) e as metaloproteinases da matriz, as quais estão associadas a processos anti-inflamatórios em estudos *in vitro*.<sup>6</sup> O flavonoide caempferol-3-O- $\beta$ -D-galactosídeo inibe a produção de TNF- $\alpha$  e a NOS, possuindo uma significativa atividade anti-inflamatória.<sup>8</sup>

A própolis vermelha brasileira pode ser considerada como potencial alternativa para o desenvolvimento de futuros medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Marsh, PD. 2004. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res*; May;38(3):204-11, doi: 10.1159/000077756
2. Marsh, PD. 2006. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. *BMC Oral Health*; Jun;15(6):14, doi: 10.1186/1472-6831-6-S1-S14
3. Pereira, JV., Pereira, MSV., Sampaio, FC., Sampaio, MCC., Alves, PM., Araujo, CRF., Higino, JS. (2006). Antibacterial and nonstick effect of the extract of *Punica granatum* Linn on microorganisms of the dental biofilm. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*; Jan;16(1):88-93. doi: 10.1590/S0102-695X2006000100016
4. Bueno-Silva, B., Franchin, M., Alves, CF., Denny, C., Colon, DF., Cunha, TM., Alencar, SM., Napimoga, MH., Rosalen, PL, 2016. Main pathways of action of Brazilian red propolis on the modulation of neutrophils migration in the inflammatory process. *Phytomedicine*, v.23, p.1583-1590. doi: 10.1016/j.phymed.2016.09.009
5. Lopez, BG., Schmidt, EM., Eberlin, MN., Sawaya, AC., 2014. Phytochemical markers of different types of red propolis. *Food Chem*; Mar;146(1):174-80. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.09.063
6. Pontes, MLC., Vasconcelos, IR., Diniz, MFFM., Pessoa, HLF. 2018. Chemical characterization and pharmacological action of Brazilian red propolis. *Acta Bras*; Feb; 2(1):34-38. doi: 10.22571/2526-433868
7. Piccinelli, AL., Lotti, C., Campone, L., Cuesta-Rubio, O., Campo Fernandez, M., Rastrelli, L., 2011. Cuban and Brazilian red propolis: botanical origin and comparative analysis by highperformance liquid chromatography-photodiode array detection/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem*; Jun; 59(12):6484-91. doi: 10.1021/jf201280z.
8. Cardoso, J.G., Iorio, NLP., Rodrigues, LF., Couri, MLB., Farah, A., Maia, LC. 2016. Influence of a Brazilian wild green propolis on the enamel mineral loss and *Streptococcus mutans*' count in dental biofilm. *Archives of Oral Biology*, 65(5):77-81. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.02.001

RELATO DE EXPERIÊNCIA

## Implantação do núcleo de segurança do paciente em um hospital público da região sul da Amazônia ocidental: avanços e desafios

*Implementation of the patient safety core in a public hospital of the southern region of the western Amazonia: advances and challenges*

*Implantación del núcleo de seguridad del paciente en un hospital público de la región sur de la Amazonia occidental: avances y desafíos*

Laurindo Pereira de Souza ORCID,<sup>1</sup> Regina Boscato ORCID,<sup>2</sup> Juliana Perin Vendrusculo ORCID.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Regional de Cacoal (HRC), Cacoal, RO, Brasil.

Recebido em: 30/04/2019

Aceito em: 01/05/2019

Disponível online: 30/06/2019

**Autor correspondente:**

Laurindo Pereira de Souza

Rua Santos Dumont, nº 3117, Novo Cacoal, Cacoal, RO - Brasil. CEP: 76962-176

laurindosorrisox@hotmail.com

### RESUMO

**Objetivos:** relatar a experiência dos profissionais, concernentes aos avanços e desafios na implantação do Núcleo de Segurança do Paciente-NPS em um Hospital público no Interior Sul de Rondônia. **Relato experiência:** Trata-se de uma pesquisa descritiva, exploratória, com abordagem qualitativa do tipo relato de experiência, acerca do percurso trilhado por uma equipe multidisciplinar, diante da implantação de um núcleo de segurança do paciente. Através da implantação do núcleo de segurança do paciente, pode-se implantar protocolos assistências que eram inexistentes, implantação de auditorias, vigilância e monitorização dos eventos adversos. **Conclusão:** Verificou-se por meio dos resultados desse estudo que avançamos, e estamos em constante ascensão, os desafios eles existem, porém é através deles que iremos cada dia mais avançar em busca de resultados exitosos.

**Palavras-chave:** Segurança do paciente. Equipe multidisciplinar. Cultura organizacional. Enfermagem.

### ABSTRACT

**Objectives:** To report the experience of the professionals, concerning the advances and challenges in the implementation of the Patient Safety Nucleus-NPS in a Public Hospital in the

South of Rondonia. **Experience report:** This is a descriptive, exploratory research, with a quantitative approach of the type of experience, about the path taken by a multidisciplinary team, before the implementation of a patient safety nucleus. Through the implementation of the patient's safety nucleus, protocols can be implemented that were non-existent, implementation of audits, monitoring and monitoring of adverse events. **Conclusion:** It was verified through the results of this study that we are advancing, and we are constantly on the rise, the challenges they exist, but it is through them that we will increasingly advance in search of successful results.

**Keywords:** Patient safety. Multidisciplinary team. Organizational culture. Nursing.

### RESUMEN

**Objetivos:** relatar la experiencia de los profesionales, concernientes a los avances y desafíos en la implantación del Núcleo de Seguridad del Paciente-NPS en un Hospital público en el Interior Sur de Rondônia. **Relato experiencia:** Se trata de una investigación descriptiva, exploratoria, con abordaje cualitativo del tipo relato de experiencia, acerca del recorrido trillado por un equipo multidisciplinario, ante la implantación de un núcleo de seguridad del paciente. A través de la implantación del núcleo de seguridad del paciente, se

pueden implantar protocolos asistenciales que eran inexistentes, implantación de auditorías, vigilancia y monitorización de los eventos adversos. **Conclusión:** Se verificó por medio de los resultados de ese estudio que avanzamos, y estamos en constante ascenso, los desafíos que existen, pero es a través de ellos que cada día más avanzar en busca de resultados exitosos.

**Palabras clave:** Seguridad del paciente. Equipo multidisciplinario. Cultura de la organización. Enfermería.

## INTRODUÇÃO

A necessidade e luta mundial por qualidade de cuidado e segurança do paciente tem sido discutida mundialmente<sup>1</sup>. A World Health Organization (WHO) destaca e reconhece que é um desafio constante a luta pela segurança do paciente, considerando que os riscos são inerentes aos processos e gestão de trabalho, com incidências e prevalências que podem contribuir com o tempo de internação, lesão infundável além, de um desfecho desfavorável como é o caso dos óbitos oriundos de “erros” por falhas nos processos.<sup>1,2</sup>

Destarte, a World Health Organization, em 2002 e 2005, em parceria com a The Joint Commission (TJC) e a Joint Commission International (JCI), alimentada pela necessidade de reduzir os riscos e danos evitáveis ao paciente, decorrentes dos processos assistenciais ligados à gestão e saúde, recomendou a todos os países que desenvolvessem políticas e estratégias para a promoção e melhoria do cuidado seguro.<sup>3,4</sup>

No Brasil, o Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (Icict) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), responsável por construir e disseminar informações e tecnologias em qualidade e segurança do paciente, criou em 2009 o Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e a Segurança do Paciente (Proqualis).<sup>5</sup>

Em 2013 a portaria ministerial (MS) nº 529 e a RDC nº 36, ambas visando contribuir para a qualificação e segurança do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional lançou o programa nacional de segurança do paciente-PNSP.<sup>6,7</sup>

O Brasil, como membro da Aliança Mundial de Segurança para o Paciente passou a adotar e seguir as metas e recomendações internacionais de segurança do paciente, “a identificação correta do paciente, melhoria na comunicação entre os profissionais de saúde, melhoria na prescrição, no uso de administração de medicamentos, assegurar cirurgia em local de intervenção, paciente e procedimento correto, higienização das mãos e reduzir o risco de queda e lesão por pressão”.

O Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) do Hospital Regional de Cacoal (HRC), foi criado e estruturado através da Lei Complementar nº 827/2015 e portaria nº 043/GAB/COHREC/SESAU de 21 de Fevereiro de 2017.

O Hospital Regional de Cacoal foi contemplado em dezembro de 2016, com o Projeto Reestruturação dos Hospitais Públicos (PRHP) - desenvolvido pelo Ministério da Saúde em parceria com uma instituição de excelência em qualidade em saúde, fomentada pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS).

O objetivo da pesquisa foi relatar a experiência dos profissionais concernentes aos avanços e desafios na implantação do NSP em um Hospital Público no Interior Sul de Rondônia.

## RELATO DE EXPERIÊNCIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva, exploratória, com abordagem qualitativa do tipo relato de experiência, acerca do percurso trilhado por uma equipe multidisciplinar.

O hospital envolvido na pesquisa é estadual e presta atendimento 100% conveniado ao Sistema Único de Saúde(SUS), está localizado na região sul do interior de Rondônia(Brasil).

Segundo pesquisadores, o relato de experiência é uma modalidade de pesquisa descritiva que apresenta uma reflexão sobre uma ação ou um conjunto de ações que abordam uma situação vivenciada no âmbito profissional de interesse da comunidade científica.<sup>8</sup>

Ante o exposto, o NPS é o protagonista no envolvimento de ações concernentes a qualidade e segurança da assistência do paciente nas instituições de saúde, através da implementação do plano de ação, no entanto o mesmo ainda está em fase de consolidação.

Assim, buscou sistematizar a apresentação dos resultados em gráficos e tabelas, propondo sobrepor saberes e articular as experiências vivenciadas, através dos avanços e desafios com a implantação do NSP.

O Núcleo de Segurança do Paciente foi implantado em fevereiro de 2017, constituído por uma equipe multiprofissional. Posteriormente implantou o Núcleo de Educação Permanente para dar apoio e fortalecer as ações de capacitações e treinamentos das equipes, buscando melhorar a cultura de segurança, criar e implantar os protocolos básicos de segurança do paciente estabelecido pelo Ministério da Saúde, através das Portarias ministeriais nº1377 de junho de 2013 e Portaria nº 2095 de setembro 2013, como: identificação do paciente; melhorar a comunicação entre profissionais da saúde; melhorar a segurança na prescrição, no uso e na administração de medicamentos; assegurar cirurgia em local de intervenção, procedimento e paciente correto; higienizar as mãos para prevenir infecções e reduzir o risco de quedas e lesão por pressão.<sup>9,10</sup>

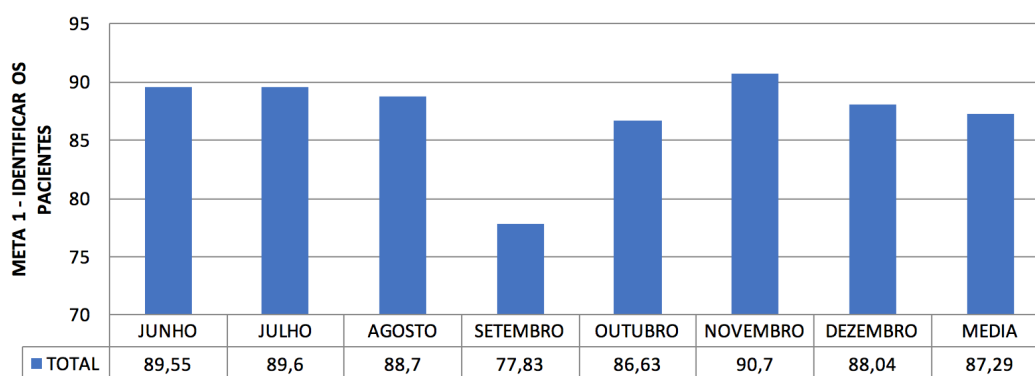
Em 10 meses, o NSP conseguiu implantar três das 6 metas de segurança do paciente, sendo elas: meta 01- identificação do paciente, meta 03 - melhorar a segurança na prescrição, no uso e na administração de medicamentos e meta 05 - higienizar as mãos para prevenir infecções, os demais protocolos envolvendo as outras metas foram construídos, porém ainda não implantados.

A implantação do NSP teve suporte através de auditoria e consultoria *in loco* do Projeto de Reestruturação dos Hospitais do SUS, pelo PROADI/SUS, que foi conduzido por uma Instituição de Excelência do estado de São Paulo. Foram aplicados dois questionários de cultura de segurança, treinamentos, capacitações, sensibilização, construção e implantação do formulário de notificação de eventos adversos do HRC.

A primeira meta a ser implantada foi a “Identificação correta do paciente”, através de dois identificadores estabelecidos conforme recomendação das legislações do Ministério da Saúde (nome completo e data de nascimento), as pulseiras adquiridas pela instituição são de material termoplásticos, e os dados são inseridos manualmente através de caneta esferográfica/ou caneta permanente de marcar CD, durante o preenchimento de cadastro do paciente através da ficha de admissão. No primeiro trimestre, após a implantação da Meta 1, observou-se através de auditoria *in loco* nas enfermarias e Centro de tratamento intensivo(CTI), uma média de 89,3% de conformidade de identificação dos pacientes através das pulseiras.

Após o primeiro trimestre, apesar de declínio e fragilidade no mês de setembro, no último quadriênio obteve-se uma média de conformidade de 85,8% de manutenção dos indicadores de identificação, conforme revela o gráfico 1.

A segunda meta instituída foi a Meta 3 que é “melhorar a segurança na prescrição, no uso e na administração de medicamentos”, assim foi padronizado a prescrição médica das enfermarias clínicas e da CTI (UTIs adulto e UTI infantil), com os indicadores “nome completo do paciente, data de



Fonte: NSP e NEP, 2018.

**Gráfico 1.** Distribuição dos resultados das auditorias no período de junho a dezembro de 2017, avanços e desafios 2018.

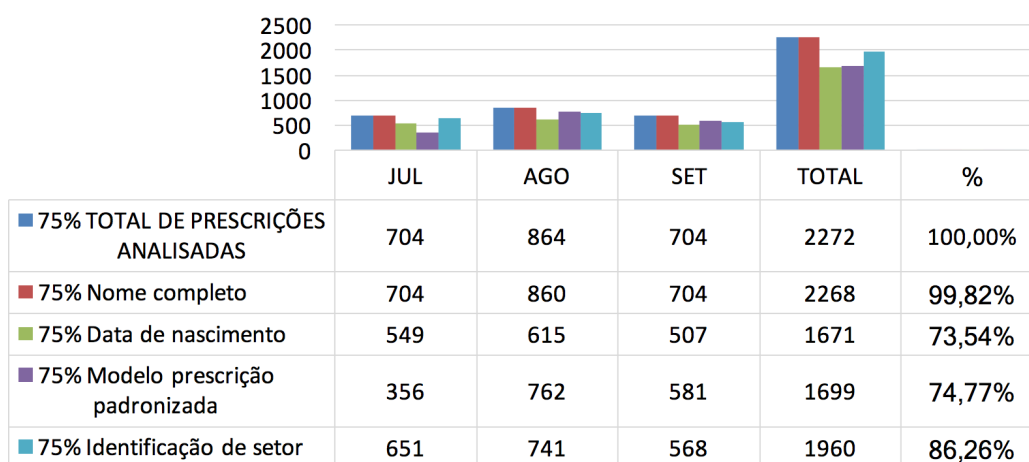
nascimento, nome da mãe, modelo de prescrição padronizada, identificação de setor”. No primeiro triênio as auditorias revelaram que quanto ao nome completo houve conformidade em 99,82%, já na data de nascimento obteve somente 73,54% de conformidade, a exequibilidade da nova prescrição médica padronizada em todas as enfermarias e CTI obteve somente 74,77% de conformidade, a identificação do setor na prescrição obteve somente 86,26% conforme revela o gráfico 2.

Outro avanço e desafio observado foi relacionado a segurança dos medicamentos, onde houve uma boa evolução e interação entre os profissionais da farmácia, com outras categorias desse nosocômio conforme mostra gráficos 3 abaixo.

A terceira meta instituída foi a meta 5 “higienização das mãos”, com apoio e suporte da Comissão de Controle de In-

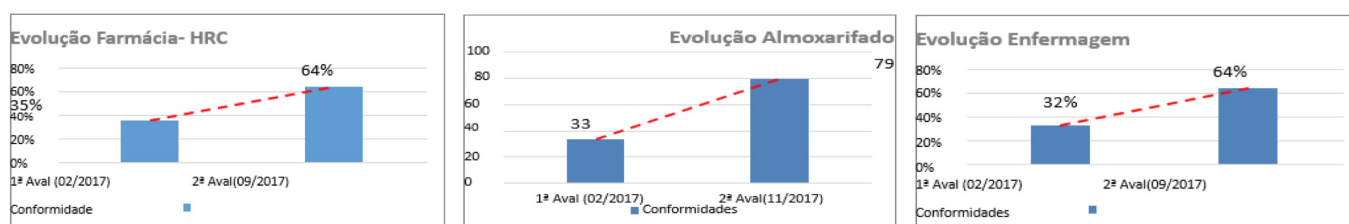
fecção Hospitalar – CCIH/HRC, foi realizado duas auditorias após a implantação utilizando de um formulário de observação elaborado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>3</sup> Após as auditorias realizou-se uma Semana de sensibilização para higiene das mãos, com divulgação dos resultados da auditoria através de cartazes e envio do relatório via correio eletrônico aos coordenadores, bem como atividades educativas de higienização das mãos em todos os setores, com orientações, brincadeiras, entrevistas, cruzadinhas, simulação de bactérias, entre outros.

Diante das auditorias realizadas percebeu-se uma melhoria na adesão à higiene das mãos nas categorias de técnico em enfermagem, de 39,7% para 55,6%, dos enfermeiros de 63,2% para 76% e dos fisioterapeutas que, na primeira auditoria apresentaram adesão zero, na segunda foi de 60%. Já entre os médicos a adesão



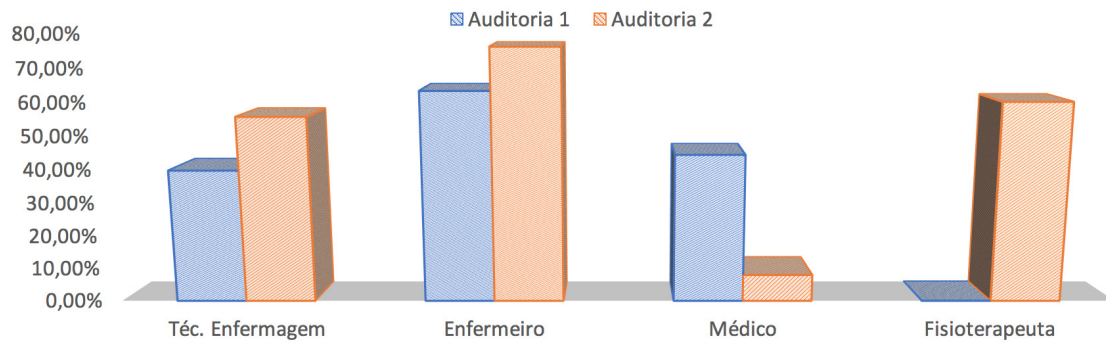
Fonte: NSP e NEP, 2018.

**Gráfico 2.** Distribuição e apresentação dos resultados das auditorias concernentes a implantação da Meta 3, avanços e desafios 2018.



Fonte: NSP e NEP, 2018.

**Gráfico 3.** Auditoria da distribuição segura dos medicamentos e a conformidade nas avaliações entre farmácia, enfermagem e almoxarifado, avanços e desafios 2018.



Fonte: NSP e NEP, 2018.

**Gráfico 4.** Distribuição dos resultados das auditorias concernentes a higienização das mãos, avanços e conquistas 2018.

que já era baixa, mostrou uma redução de 44,4% para 8%.

Na segunda auditoria, os técnicos de enfermagem, nas 106 oportunidades de higienização das mãos observadas, o fizeram em 59 delas; os enfermeiros foram observados em 25 oportunidades e realizaram 19 vezes; os médicos foram observados em 25 oportunidades, realizando a higiene das mãos apenas em dois momentos, e os fisioterapeutas foram observados em 10 oportunidades, realizando a higiene das mãos em seis delas, conforme revela o gráfico 4.

## DISCUSSÃO

Os resultados da atual pesquisa revelou que os desafios são vários, dentro de uma instituição pública, porém precisam ser enfrentados, apesar das fragilidades existente o plano de ação ainda está sendo ajustado e melhorado diante das dificuldades encontradas, porém cumprindo todas as recomendações nacionais e internacionais no que concerne a segurança do paciente, apesar de tudo isso os avanços são notórios relacionado a qualidade e segurança de uma assistência de saúde segura.

Assim reforçamos, que a identificação correta do paciente “Meta 1” é o princípio inicial para uma assistência segura, seja relacionado a execução de procedimentos, administração de medicamentos, quando essa meta 1 é falha uma cascata de erros pode acontecer e os processos precisam ser repensados e corrigidos desde o início até o percurso final. Portanto, a comunicação precisa ser assertiva, e hoje é considerado um dos maiores gargalos enfrentados pelos profissionais, o que acaba causando o evento adverso relacionado à assistência à saúde.

Destarte, é vital declarar que o plano de ação e todos os processos são rediscutidos em reuniões mensais com todos os profissionais e com a Gestão sendo adaptado a todas necessidades advindas a nossa realidade.

Segundo pesquisadores, uma assistência à saúde segura é influenciada, apesar dos avanços na área de saúde, pelas iatrogênias cometidas pelos profissionais, as quais refletem diretamente na qualidade de vida dos pacientes, provocando consequências desagradáveis tanto para os clientes como para a equipe profissional e para a organização hospitalar.<sup>11</sup>

Assim, com a criação de protocolos de assistência, a enfermagem tem direcionado o trabalho e registrado os cuidados executados na resolução ou prevenção de um problema.<sup>12</sup>

Um estudo, realizado em um hospital universitário do sul do Brasil, comprovou que 87,89% das higienizações das mãos não foram realizadas conforme a técnica preconizada e, quando sim, a maioria das higienizações ocorreu antes do preparo da medicação. Já em outra pesquisa, os resultados mostraram maior adesão à prática (44,52%) se deu depois do

contato com o paciente.<sup>13,14</sup>

É imperativo que para se construir uma assistência à saúde mais segura é necessário o empenho e dedicação dos profissionais, clientes e especialmente da Gestão, além do envolvimento de todas as comissões e demais componentes das instituições de saúde, os desafios são vários, porém já conseguimos avançar bastante.

## CONCLUSÃO

As instituições brasileiras enfrentam um problema sério de saúde pública devido à falta de planejamento em saúde; hierarquização e processos de trabalho ainda punitivos; alta rotatividade profissional e baixa qualidade humana. Assim, o país precisa repensar um novo modelo de formação profissional porque o atual já está obsoleto e as pesquisas vem apontando isso, as intuições precisam investir maciçamente em educação continuada, pois acreditamos que através dela pode mudar a cultura de pensar dos profissionais e assim os protocolos irão surgindo.

Entende-se por um outro lado que não só a implantação de diretrizes irá resolver o problema existente, é preciso criar meios de monitoramento e vigilância continua na instituição, e o HRC já vem fazendo essa vigilância e monitorização de forma ascendente.

Verificou-se por meio dos resultados desse estudo que avançamos, e estamos em constante ascensão, os desafios existem, porém, é através deles que iremos galgando dia, após dia, e assim avançando, pois entendemos que os mesmos são a mola propulsora para um caminho de sucesso e de vitórias dentro das instituições de saúde no que concerne um assistência em saúde de qualidade e segura.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Patient Safety. [Internet]. 2014 [cited 2018 jun 15].<Disponível em> <http://www.who.int/patientsafety/policies/en/>
2. Reis GAX dos, Hayakawa LY, Murasaki ACY. et al. Nurse manager perceptions of patient safety strategy implementation. Texto contexto - enferm. [Internet]. 2017 [cited 2018 May 19];26(2) doi: 10.1590/0104-07072017000340016
3. World Health Organization (WHO). The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety v1.1. Final Technical Report and Technical Annexes, 2009. Acesso em: 18 dezembro de 2018. Disponível em: <https://www.who.int/patientsafety/taxonomy/>

- icps\_full\_report.pdf
4. The Joint Commission, The Joint Commission International. WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions. [Internet]. 2007 [cited 2018 dez 20]. Available from: <https://www.jointcommissioninternational.org/assets/3/7/PreambleandSolutionsENGLISH.pdf>
5. Ministério da Saúde (BR). Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e a Segurança do Paciente (PROQUALIS). Sobre o PROQUALIS. [Internet]. 2013 [cited 2018 Sept 15]. Available from: <http://proqualis.net/sobre-o-proqualis>
6. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n.º 529 de 01.04.2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). [Internet]. 2013 [cited 2018 Sept 17]. Available from: <http://www.brasilsus.com.br/normas-mensais/legislacoes/gm/118487-529.html>
7. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 36 de 25.07.2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. [Internet]. 2013 [cited 2018 noven 18]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c36b1080407f1d07b6e9b647eaaed7e/RDC+n%C2%B0+36+de+25-07-2013.pdf>
8. Cavalcante BLL, Lima UTS. Relato de experiência de uma estudante de Enfermagem em um consultório especializado em tratamento de feridas. *Revista J Nurs Health, Pelotas (RS)*; jan/jun, v.1, n.2, p.94-103, 2012.
9. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 1.377, de 9 de julho de 2013. Aprova os Protocolos de Segurança do Paciente. [Internet]. 2013 [cited 2018 nov 03]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1377\\_09\\_07\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1377_09_07_2013.html)
10. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 1.377, de 9 de julho de 2013. Aprova os Protocolos Básicos de Segurança do Paciente. [Internet]. 2013 [cited 2018 nov 03]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt2095\\_24\\_09\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt2095_24_09_2013.html)
11. Miaso AI, Silva AEBC, Cassiani SHB. et al. O processo de preparo e administração de medicamentos: identificação de problemas para propor melhorias e prevenir erros de medicação. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2006 June [cited 2019 Jan 15];14(3):354-363. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692006000300008&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692006000300008&lng=en). doi: 10.1590/S0104-11692006000300008
12. Sousa MRG, Silva AEBC, Bezerra ALQ. et al. Eventos adversos em hemodiálise: relatos de profissionais de enfermagem. *Rev. esc. enferm. USP* [Internet]. 2013 Feb [cited 2019 Jan 15];47(1):76-83. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342013000100010&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342013000100010&lng=en). doi: 10.1590/S0080-62342013000100010
13. Silva FM, Padilha PT, Kuerten RP. et al. Higienização das mãos e a segurança do paciente pediátrico. *Cienc. enferm.* [Internet]. 2013 [citado 2019 Ene 15];19(2):99-109. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95532013000200010&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532013000200010&lng=es). doi: 10.4067/S0717-95532013000200010
14. Bathke J, Cunico PA, Maziero ECS. et al. Infraestrutura e adesão à higienização das mãos: desafios à segurança do paciente. *Rev. Gaúcha Enferm.* [Internet]. 2013 June [cited 2019 Jan 15];34(2):78-85. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-14472013000200010&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472013000200010&lng=en). doi: 10.1590/S1983-14472013000200010