

Fatores de risco para colonização por bactérias hospitalares multirresistentes em pacientes críticos, cirúrgicos e clínicos em um hospital universitário brasileiro

Risk factors for colonization by multiresistant hospital bacteria in critical, surgical and clinical patients in a Brazilian university hospital

Rosineide Marques Ribas¹, Paulo Pinto Gontijo Filho², Renata Cristina Cezário³, Patrícia Ferreira Silva⁴, Débora Regina Pena Langoni⁵, Anderson Silveira Duque⁶

RESUMO

Objetivos: avaliar os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos associados à colonização por microrganismos resistentes aos antibióticos em pacientes clínicos, cirúrgicos e críticos internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). **Casuística:** foi realizado um estudo em pacientes colonizados (n=78) e não-colonizados (n=155), incluindo pacientes clínicos (n=126), cirúrgicos (n=72) e críticos (n=35), com idade média de 56,5 anos e tempo de internação de 10,5 dias. A pesquisa de colonização foi realizada na narina e intestino a partir da coleta de material com auxílio de *swab* e o cultivo primário em meios de ágar MacConkey contendo 2 µg/mL de ceftazidima e ágar manitol salgado com 6 µg/mL de oxacilina. A multirresistência foi caracterizada pelo teste de difusão com disco. Foi preenchida uma ficha individual contendo dados demográficos, fatores de risco intrínsecos e extrínsecos e uso de antimicrobianos. **Resultados:** no total, aproximadamente 35,0% dos pacientes estavam colonizados; 39,7% estavam colonizados por estafilococos e 35,9% por bacilos gram-negativos (multirresistentes). Os pacientes críticos representaram 54,3% do total. Os fatores de risco associados à presença desses microrganismos incluíram: internação igual ou superior a sete dias (p<0,0001; OR=7,97; IC=3,54-18,47); uso de antibióticos (p=0,003; OR=2,38; IC=1,31-4,32), uso de ≥ 2 antibióticos (p=0,0004; OR=2,83; IC=1,54-5,21); e internação na Unidade de Terapia Intensiva (p=0,008; OR=2,80; IC=1,27-6,19). **Conclusão:** a taxa de colonização dos pacientes por *Staphylococcus aureus* e bacilos gram negativo resistentes foi alta e associada principalmente ao uso de antibióticos e internamento na UTI.

Palavras-chave: Infecções Bacterianas; Infecção Hospitalar; Fatores de Risco; Resistência Microbiana a Medicamentos.

ABSTRACT

Objectives: to evaluate the intrinsic and extrinsic risk factors related to the colonization by antibiotics resistant microorganisms in clinical, surgical and critical patients in the Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). **Casuistic:** a study was carried out in colonized (n=78) and non-colonized (n=155) patients, included clinical (n=126), surgical (n=72) and critical (n=35) patients, with average age 56,5 years and hospital treatment for 10,5 days. The colonization research was carried out in the nostrils and intestine from material collection with the aid of a "swab" and the primary cultivation in MacConkey agar environment containing 2 µg/mL of ceftazidime and Manitol agar salty with 6 µg/mL of oxacilina. The multiresistance was found by the diffusion test with disk. An individual card was filled in with demographic data, intrinsic and extrinsic risk factors and use of antimicrobials. **Results:** in the total, approximately

¹Doutora. Professora Adjunta. Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

²Professor Titular. Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas da UFU.

³Doutora em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, UFU. Professora na Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC, Campus Araguari).

⁴Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia-MG. Médica-Residente no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

⁵Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia. Médica-Residente no Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Catanduva-SP.

⁶Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia. Médico-Residente SUS-São Paulo.

Recebido em: 20/01/2008

Aprovado em: 24/06/2009

Endereço para correspondência:
R: Nordau Gonçalves Melo, nº 1.245
B: Santa Mônica
Uberlândia - MG
CEP: 38408-218
E-mail: rosi_ribas@yahoo.com.br

35,0% of the patients were colonized; 39,7% were colonized by *Staphylococcus* and 35,9% by gram-negative bacilli (multiresistant). The critical patients represented 54,3% of the total. The risk factors related to the presence of these microorganisms included: internment equal or over seven days ($p < 0,0001$; OR=7,97; IC=3,54-18,47); use of antibiotics ($p = 0,003$; OR=2,38; IC=1,31-4,32), use of ≥ 2 antibiotics ($p = 0,0004$; OR=2,83; IC=1,54-5,21); and internment in the Intensive Therapy Unit ($p = 0,008$; OR=2,80; IC=1,27-6,19). Conclusion: patients' colonization rate by resistant *Staphylococcus aureus* and gram negative bacilli was high and related mainly to the use of antibiotics and UTI internment.

Key words: Bacterial Infections; Hospital Infection; Risk Factors; Microbial Resistance and Drugs.

INTRODUÇÃO

A utilização excessiva e inapropriada de antimicrobianos é mundialmente prevalente, entretanto, é particularmente trágica em países como o Brasil, que possuem, em comum, essa prática como responsável pela emergência de resistência bacteriana, recursos limitados para a aquisição de antimicrobianos¹, higiene precária e procedimentos de prevenção e controle de infecções pouco eficientes nos hospitais.^{2,3,4} A resistência antimicrobiana resulta em elevada morbidade, mortalidade e custos para os hospitais e o sistema de saúde.^{3,5,6}

Os pacientes colonizados com bactérias resistentes, embora possuam menos probabilidade de representar a fonte de transmissão, apresentam, epidemiologicamente, a mesma importância dos clinicamente infectados.⁵

O propósito deste estudo foi avaliar os fatores de risco para a aquisição de bactérias multirresistentes, *S. aureus* e bacilos gram negativo, por pacientes críticos, cirúrgicos e clínicos internados em hospital universitário mineiro.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), instituição universitária, pública, com 503 leitos e que oferece assistência de nível terciário.

Desenho do estudo: foram realizados três inquéritos de prevalência pontual em intervalos de quatro meses, de maio/2003 a maio/2004. Os dados foram coletados por intermédio de vigilância ativa, seguindo o preenchimento de uma ficha individual contendo os seguintes dados: idade, tempo de hospitalização,

comorbidades, procedimentos invasivos (ventilação mecânica, uso de cateter vascular central, dreno, sonda vesical, entre outros) e uso de antibióticos.

A vigilância epidemiológica compreendeu as unidades de clínica médica, cirúrgica e terapia intensiva.

Para a **pesquisa de colonização**, materiais de narina, boca e intestino foram coletados com *swabs* estéreis e transportados para o laboratório de microbiologia em tubos contendo 1 mL de TSB (*Tripticase Soy Broth*).

As técnicas microbiológicas utilizadas constaram de cultivo primário dos espécimes clínicos, utilizando-se os meios ágar manitol salgado com 6 µg/mL de oxalina (para *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus coagulase-negativos*) e ágar MacConkey com 2 µg/mL de ceftazidime para bacilos gram negativo. Para a identificação do *Staphylococcus aureus*, utilizaram-se os seguintes testes: fermentação do manitol, morfologia celular a partir de características observadas na coloração de gram e produção de catalase e coagulase livre. As amostras de gram negativo foram caracterizadas como pertencentes à família *Enterobacteriaceae* e ao grupo dos bacilos não-fermentadores pelos testes de oxidação-fermentação (OF) e de oxidase.

A identificação de gênero e espécie foi feita pelos seguintes testes:

- Família *Enterobacteriaceae* - fermentação da lactose, produção de indol, motilidade, utilização de citrato, hidrólise de ureia, produção de gás sulfídrico, fenilalanina desaminase, lisina e ornitina descarboxilase e reação do vermelho de metila;
- Bacilos *gram-negativo* não-fermentadores: redução do nitrato, utilização do gluconato, produção de pigmento, atividade da lisina descarboxilase, urease, produção de indol, hidrólise de acetamida e de esculina.

Análise estatística: os dados epidemiológicos foram analisados por intermédio do programa *Statistic 4.5 for Windows* e *Epi-Info*, versão 5.0. O teste X^2 e exato de *Fisher* foram realizados para avaliar os fatores de risco para colonização. Esses aspectos foram comparados individualmente *versus* uma variável resposta (análise univariada) a partir de contingência do tipo dois por dois (2 x 2).

RESULTADOS

A população estudada constou de 233 pacientes com idade média de 56,5 anos e média de internação

de 10,5 dias. Desses pacientes, 33,5, 39,7 e 35,9%, respectivamente, estavam colonizados por patógenos multirresistentes, por *S. aureus* e por bacilos gram negativo (Tabela 1).

Tabela 1 - Característica dos pacientes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia de maio/2003 a maio/2004 para avaliação da prevalência de colonização bacteriana

Características	HCU ¹ N=233(%)
Taxa de Colonização	78 (33,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	31 (39,7)
Bacilos gram negativo	28 (35,9)
Ambos	19 (24,4)
Média de idade (anos)	56,5 anos
Gênero:	
Masculino/Feminino	128 (53,9)/ 105 (46,1)
Média do tempo de internação (dias)	10,5 dias

¹ Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

A maioria (54,2%) dos pacientes estava internada na unidade Clínica Médica, entretanto, entre os colonizados, 54,3% estavam nas unidades críticas. Esses valores foram considerados estatisticamente significantes (Tabela 2).

A frequência de pacientes colonizados por bactérias multirresistentes em uso de dois ou mais antibióticos foi de 66,7%, com diferença significativa quando comparados com o grupo de pacientes não-colonizados (Tabela 3).

Os seguintes fatores de risco foram detectados pela análise univariada como significativamente associados à colonização: internação igual ou superior a sete dias ($p < 0,0001$; OR = 7,97; IC = 3,54-18,47), dois ou mais procedimentos invasivos ($p = 0,0004$; OR = 2,83; IC = 1,54-5,21), uso de antibióticos ($p = 0,003$; OR = 2,38; IC = 1,31-4,32); uso de \geq dois antibióticos

($p = 0,0004$; OR = 2,83; IC = 1,54-5,21) e internação na Unidade de Terapia Intensiva ($p = 0,008$; OR = 2,80; IC = 1,27-6,19) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O uso abusivo de antibióticos é fator importante na emergência de fenótipos de resistência e colonização por microrganismos resistentes. A prescrição desses medicamentos é feita nas primeiras 24 horas da suspeita clínica em função do prognóstico negativo. A terapêutica empírica, quando essa intervenção não é feita, é adotada visando à melhor cobertura possível e, preferencialmente, com base em dados epidemiológicos. Há relatos na literatura de que o uso inapropriado dos antimicrobianos está entre 41 e 91%.⁷⁻¹⁵

A resistência antimicrobiana, embora seja considerada um problema crítico atual, especialmente entre microrganismos associados às infecções hospitalares nos países desenvolvidos¹¹, é mais grave em países em desenvolvimento, como o Brasil³, onde faltam recursos financeiros e humanos¹, laboratórios de microbiologia e qualidade desejável na maioria dos existentes¹². A falta de higiene e de controle de infecção constitui, ainda, fatores importantes observados nos países em desenvolvimento, o que contribui para facilitar a disseminação das bactérias resistentes entre os pacientes.¹³

O principal fator de risco associado à infecção é a colonização por bactérias potencialmente patogênicas¹⁴. O problema de resistência é mais significativo nas Unidades de Terapia Intensiva, onde se verifica frequência cada vez mais elevada de infecções causadas por patógenos resistentes¹⁵, principalmente porque sofrem alta pressão seletiva pelo uso excessivo de antibióticos, frequentemente com mais morbidade e mortalidade e custos mais altos¹⁴.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes colonizados e não-colonizados por unidade, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia de maio/2003 a maio/2004 para avaliação da prevalência de colonização bacteriana

Unidade	Pacientes		P ¹	OR (IC) ²
	Colonizados	Não-colonizados		
	N=78 (%)	N=155 (%)		
Clínica médica (126)	36 (28,6)	90 (71,4)	0,11	0,62 (0,34-1,11)
Clínica cirúrgica (72)	23 (31,9)	49 (68,1)	0,001	0,35 (0,18-0,70)
UTI (35)	19 (54,3)	16 (45,7)	0,008	2,80 (1,27-6,19)

¹ $p \leq 0,05$; ²Odds Ratio (intervalo de confiança)

Tabela 3 - Uso de antibióticos entre os pacientes colonizados e não-colonizados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia de maio/2003 a maio/2004 para avaliação da prevalência de colonização bacteriana

Antibiótico	Colonizados N = 78 (%)	Não-Colonizados N = 155 (%)	P ¹	OR (IC) ²
Sim	42 (53,8)	51 (32,9)	0,003	2,38 (1,31-4,32)
Número de antibióticos ≥ 2	28 (66,7)	23 (45,1)	0,06	2,43 (0,96-6,22)
Cefalosporinas 3 ^a /4 ^a geração	6 (14,3)	8 (15,7)	0,91	0,90 (0,25-3,20)
Vancomicina	1 (2,4)	-	0,45	ND ³
FlurorQuinolonas	2 (4,8)	4 (7,8)	0,68	0,59 (0,07-4,03)
Carbapenênicos	1 (2,4)	-	0,45	ND
Outros	4 (9,5)	8 (15,7)	0,56	0,57 (0,13-2,31)

¹p≤0,05; ²Odds ratio (intervalo de confiança); ³Não determinado

Tabela 4 - Fatores de risco de pacientes colonizados e não-colonizados internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia de maio/2003 a maio/2004 para avaliação da prevalência de colonização bacteriana

Fatores de risco	Pacientes		P ²	OR (IC) ³
	Colonizados N=78 (%)	Não-colonizados N=155 (%)		
Média de idade	56,7 anos	50,9 anos	NC ⁴	NC
≥ 60 anos	32 (41,0)	58 (37,4)	0,69	1,16 (0,64-2,11)
< 60 anos	46 (59,0)	97 (62,6)		
Tempo de internação	16,6 dias	9,4 dias	NC	NC
≥ 7 dias	69 (88,5)	76 (49,0)	<0,0001	7,97 (3,54-18,47)
< 7 dias	9 (11,5)	79 (51,0)	-	-
Gênero: M/F ¹	42/36	84/71	0,92	0,99 (0,55-1,77)
Procedimentos invasivos				
No de procedimentos invasivos ≥ 2	40 (51,3)	42 (27,1)	0,0004	2,83 (1,54-5,21)
Cateter vascular central	5 (6,4)	8 (5,2)	0,76	1,26 (0,34-4,44)
Cateter vascular periférico	18 (23,1)	60 (38,7)	0,02	0,47 (0,24-0,92)
Ventilação mecânica	1 (1,3)	-	0,33	-
Sonda vesical	-	1 (0,6)	-	ND ⁵
Antibióticos				
Sim	42 (53,8)	51 (32,9)	0,003	2,38 (1,31-4,32)
No de antibióticos ≥ 2	28 (66,7)	23 (45,1)	0,06	2,43 (0,96-6,22)
Internação na UTI	19 (54,3)	16 (45,7)	0,008	2,80 (1,27-6,19)

¹Masculino/Feminino; ²p≤0,05; ³Odds ratio (intervalo de confiança); ⁴NC, não calculado; ⁵ND, não determinado

Este trabalho evidencia que o uso de antibióticos ocorreu em aproximadamente 54% dos pacientes colonizados, sendo administradas preferencialmente as cefalosporinas de amplo espectro. A maior densidade de prescrição de antibióticos e a presença desses pacientes em unidades críticas refletem taxas mais elevadas, neste trabalho, de pacientes colonizados.

A colonização bacteriana das mucosas e da pele é frequentemente o primeiro passo na patogênese das infecções hospitalares.⁵ Há numerosos estudos identificando os fatores de risco para colonização ou

infecção por patógenos multirresistentes, com destaque para *S. aureus*, *Enterococcus* spp, bacilos gram negativo e *Cândida* spp. Existem muitos trabalhos que identificam fatores de risco que são específicos para alguns microrganismos. Safdar e Maki¹¹, em revisão de 74 publicações sobre o assunto, utilizando análise multivariada, verificaram que os fatores predisponentes tradicionais são comuns, incluindo: idade avançada, tempo de permanência hospitalar, gravidade da doença de base, alimentação enteral¹, transferências entre hospitais e unidades, cirurgias,

exposição a procedimentos invasivos e utilização de antibióticos, especialmente cefalosporinas.⁵

A maioria dos fatores de risco analisados neste estudo associou-se à colonização bacteriana, excetuando-se a idade, apesar de aproximadamente 41% dos pacientes colonizados apresentarem idade igual ou superior a 60 anos.

Os dados aqui apresentados confirmam que a taxa de colonização por bactérias resistentes foi elevada quando comparada com as de outros estudos realizados nos Estados Unidos, associada principalmente ao uso de antibióticos e à internação do paciente na Unidade de Terapia Intensiva.

REFERÊNCIAS

1. Nettleman MD. Global aspects of infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993; 14: 646-8.
2. Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn TE, Woolson RF, Yankey JW, Ernst EJ, *et al.* Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 78-85.
3. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ; Sentry Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003; 44: 273-80.
4. Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7: 188-92.
5. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, *et al.* Society for healthcare epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997; 18: 275-91.
6. Casellas JM, Blanco MG, Pinto ME. The sleeping giant. Antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 1994; 8: 29-45.
7. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, *et al.* Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 760-6.
8. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000; 118: 146-55.
9. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997; 114: 676-5.
10. Goldmann DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis.* 1997; 24 (Supp 1): 139-45.
11. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 834-44.
12. Gontijo Filho PP. Problemas da vigilância epidemiológica de infecções hospitalares sem o uso de critérios microbiológicos no Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2006; 27(2): 97-102.
13. Filius PM, Gyssens IC, Kershof IM, Roovers PJ, Ott A, Vulto AG, Verbrugh HA, Endtz HP. Colonization and resistance dynamics of Gram-Negative bacteria in patients during and after hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 2879-86.
14. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet.* 2003; 361: 2068-77.
15. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 211-5.
16. Rello J, Borges MS, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of Ventilator-Associated Pneumonia across four treatment sites. *A J R Crit Care Med.* 1999; 60: 608-13.
17. Mettler J, Simcock M, Sendi P, Widmer AF, Bingisser R, Battegay M, *et al.* Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study. *Biomed Central Infect Dis.* 2007; 7: 1234-44.