

Infecções de corrente sanguínea polimicrobianas em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas

Daniele Eloya T. Araújo Rodrigues (mestranda)¹, Ianick Souto Martins (Conselheiro)^{2,3}

¹ Enfermeira do Centro de Transplante de Medula Óssea/Hospital do Câncer I/Instituto Nacional do Câncer

² Seção de Controle de Infecção/Hospital do Câncer I/Instituto Nacional de Câncer

³ Faculdade de Medicina/Seção de Doenças Infecciosas/Universidade Federal Fluminense

Colaboradores: membros da seção de controle de infecção da HCl.

INTRODUÇÃO

As infecções de corrente sanguínea polimicrobianas (ICSP) são frequentes nos pacientes com neoplasias e estão associadas a maior morbidade e mortalidade ao comparar com as infecções monomicrobianas^{1,2}. Apesar da sua relevância clínica, ainda existe pouca informação sobre a microbiologia dessas infecções. A maioria dos estudos descrevem com detalhe apenas as infecções da corrente sanguínea monomicrobiana¹. Não há uma definição estabelecida para as infecções de corrente sanguínea polimicrobianas (ICSP)¹, o que dificulta a realização de comparações entre os estudos.

OBJETIVO

Comparar o perfil microbiológico das ICSP nos pacientes com tumores sólidos (TS) e neoplasias hematológicas (NH) assistidos no hospital de referência no tratamento de pacientes com câncer no Rio de Janeiro, Brasil.

MÉTODOS

Desenho do estudo: trata-se de um estudo de coorte, de 01/10/2012 a 31/10/2017.

População: pacientes com idade >18 anos com TS e NH assistidos no HCl/INCA.

Crerios de inclusão: pacientes com TS e NH com ICSP com comprovação microbiológica (CM) assistidos no HCl/INCA durante o período de estudo. Todos os episódios de cada paciente foram incluídos.

Crerios de exclusão: pacientes ou episódios de ICSP sem dados suficiente para análises.

Definição de ICSP: foi definida como ICSP a presença de dois ou mais microrganismos isolados na mesma hemocultura, ou o isolamento de dois ou mais agentes microbianos detectados em hemoculturas diferentes no período de 7 dias, quando relacionados com a mesma topografia da infecção.

Dinâmica de detecção de casos e coleta de dados: paciente com hemoculturas positivas (potenciais casos de ICS) foi prospectivamente detectado pela vigilância laboratorial. Esses pacientes tinham dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos coletados por meio do Magpi (Mobile Data Collection), através de avaliação à beira do leito e revisão de prontuários. Durante esta avaliação, os pacientes foram classificados como apresentando ICS verdadeira ou falsa (contaminação da amostra de sangue com microbiota comensal da pele). O período de acompanhamento foi a partir da data de detecção da ICS até 30 dias depois.

As seguintes informações foram obtidas: demografia (sexo, data de nascimento, local e data de admissão); clínica (doença de base, presença de neutropenia, resultado clínico (morte ou não) nos 30 dias após à ICSP e data); sobre o episódio da ICSP (data da hemocultura positiva, ambiente de aquisição (adquirido na comunidade, hospital adquirido ou associado à assistência médica), origem anatômica da ICSP (primária ou secundária) e dados microbiológico (agente e susceptibilidade antimicrobiana).

Investigação de infecção e procedimentos microbiológicos

A investigação da infecção foi realizada através de hemoculturas, sendo uma decisão da equipe médica. Duas amostras de sangue foram obtidas de pelo menos dois locais diferentes de punção venosa de cada paciente, de acordo com as recomendações da Seção de Controle de Infecção. Em pacientes com suspeita de infecção associada a cateter em longo prazo, uma amostra adicional de sangue foi coletada simultaneamente através do respectivo dispositivo vascular. Cada uma das duas amostras de sangue (20 mL por amostra) foi colocada num frasco de cultura de sangue aeróbico (10 mL), frasco de cultura de sangue anaeróbico (10 mL). Quando houve suspeita de infecções por fungos, uma amostra adicional de 5 mL de sangue foram obtidas e colocados num frasco de cultura sanguínea BACTEC MYCO/F Lytic. Todas as amostras foram processadas no Laboratório de Microbiologia Clínica do hospital. A detecção do crescimento de microrganismos foi realizada pelo sistema Bactec® 9240 (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, EUA). Os isolados bacterianos foram identificados pelo sistema automatizado Vitek2® (BioMérieux Vitek Inc., Hazelwood, Missouri, EUA). O teste de susceptibilidade antimicrobiana foi realizado de acordo com as recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute no momento⁶. A Concentração Inibitória Mínima foi realizada com as tiras E-test® (BioMérieux), quando indicado, de acordo com as recomendações do fabricante.

Análise estatística

Variáveis categóricas e contínuas foram descritas por proporções, médias e medianas, respectivamente. O teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher e o teste t de Student ou Mann-Whitney foram aplicados para variáveis categóricas ou contínuas, conforme apropriado. Dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos foram comparados entre pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas. O desfecho primário descrito foi a morte dentro de 30 dias após a detecção da ICSP. O valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram coletados por meio do Magpi® (Advanced Mobile Data Collection) e analisados pelo programa Epi-info 7.1.5.2.

RESULTADOS

Os 136 pacientes com ICSP, maioria era do sexo masculino $n: 94$ (69,12%) e tinham 58 anos (Variação: 19 - 93). Os tumores sólidos predominaram nessa população ($n: 92$, 67,65%). Esses dados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Características epidemiológicas de 136 pacientes no momento do diagnóstico da infecção da corrente sanguínea polimicrobiana.

Variável, n(%) *	Total n:136	Neoplasias hematológicas n: 44 (32,35)	Tumores sólidos n: 92 (67,65)	Valor de p
Gênero masculino	94 (69,12)	31 (70,45)	63 (68,48)	0,97
Idade, mediana da idade (Variação)	58 (19 - 93)	53 (20 - 88)	64 (19 - 93)	<0,01

Nota - * Exceto quando indicado ao lado da variável.

Um total de 177 episódios de ICSP ocorreu entre 136 pacientes. A maioria (57,06%) foi adquirida no ambiente hospitalar, especialmente em pacientes com NH (69,12% vs. 49,54%; $P: 0,02$). A proporção de ICSP secundária a um sítio extravascular de infecção foi elevada (51,41%), principalmente relacionada ao foco do trato gastrointestinal/intra-abdominal (53,85%). ICSP primária e ICS com foco anatômico desconhecido ocorreram em 32,77% e 6,90% dos casos, respectivamente. A ICSP primária foi mais freqüente em pacientes com NH (45,59% vs. 24,77%; $P < 0,01$), enquanto a secundária foi mais comum nos pacientes com TS (61,47% vs. 35,29% $P: 0,01$). Infecções associadas aos cateteres venosos centrais de longo permanência representaram 61,29% ($P: 0,02$) dos episódios em pacientes com NH. A presença de neutropenia foi significativamente elevada no grupo com NH (48,53% vs. 12,84%; $P: < 0,01$). A mortalidade precoce em até 7 dias foi extremamente alta (67,42%), principalmente nos pacientes com TS (77,59% vs. 48,39%; $P: 0,01$). Esses resultados estão detalhados na Tabela 2.

REFERÊNCIAS

- ROLSTON, K. V. I.; BODEY, G. P.; SAFDAR, A. Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 45, n. 2, p. 228-233, 15 jul. 2007.
- ROYO-CEBRECO, C. et al. A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients. *PLoS One*, v. 12, n. 10, p. e0185768, 2017.
- THE CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (2017). M100 performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical and laboratory standards institute, Wayne, PA.

Tabela 2. Características epidemiológicas e clínicas dos 177 episódios de infecção da corrente sanguínea polimicrobiana

Variável, n(%) *	Total n:177	Neoplasias hematológicas n:68 (38,42)	Tumores sólidos n:109 (61,58)	Valor de P
Tipo de aquisição				
Adquirido no hospital	101 (57,06)	47 (69,12)	54 (49,54)	0,02
Adquirido na comunidade	52 (29,38)	5 (7,35)	47 (43,12)	0,02
Relacionado à assistência à saúde - INCA	44 (24,89)	16 (23,53)	28 (25,89)	0,92
Origem topográfica				
Secundária	91 (51,41)	34 (50,00)	57 (51,47)	<0,01
Infecções do trato gastrointestinal/tra-abdominal	49 (27,68)	12 (17,65)	37 (33,94)	0,04
Infecções do trato respiratório	19 (10,73)	3 (4,41)	16 (14,73)	0,77
Infecções do trato urinário	14 (7,91)	4 (5,88)	10 (9,17)	0,89
Infecções de partes moles	9 (5,08)	3 (4,41)	6 (5,51)	0,92
Outras infecções	0	0	0	0
Primária	58 (32,77)	31 (45,59)	27 (24,77)	0,01
Cateteres venosos centrais de longo permanência	26 (14,69)	19 (27,94)	7 (6,43)	0,02
Semi-implantado	16 (9,04)	16 (23,53)	0	<0,01
Totamente implantado	5 (2,82)	3 (4,41)	2 (1,83)	0,87
Implantação periférica	5 (2,82)	0	5 (4,59)	0,04
Cateteres venosos centrais de curta permanência	23 (12,99)	9 (13,24)	14 (12,85)	0,13
Cateter de hemodiálise	5 (2,82)	1 (1,47)	4 (3,68)	0,27
Indeterminado	4 (2,26)	2 (2,94)	2 (1,83)	0,70
Indeterminado	23 (13,00)	13 (19,12)	10 (9,17)	0,46
Neutropenia				
>Neutrófilos <100 células/mm ³	47 (26,55)	27 (39,71)	20 (18,35)	<0,01
>Neutrófilos <100 células/mm ³	31 (17,51)	16 (23,53)	15 (13,76)	<0,01
Tempo de neutropenia hospitalar até ICS, mediana em dias (Variação) ^b	18 (3 - 55)	18 (4 - 72)	17 (3 - 55)	0,56
Tempo de ICS até a internação hospitalar, mediana em dias (Variação) ^c				
Adquirida na comunidade	0 (0 - 3)	0 (0 - 0)	0 (0 - 3)	0,22
Relacionado à assistência à saúde - INCA	0 (0 - 3)	0 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0,51
Resultado clínico no seguimento de 30 dias				
Óbito	89 (50,28)	31 (45,59)	58 (52,12)	0,41
Óbito em até 7 dias	60 (33,89)	15 (21,91)	45 (41,19)	0,01
Alta	42 (23,73)	21 (30,88)	21 (19,27)	0,11
Internado	41 (23,16)	14 (20,59)	27 (24,77)	0,65
Não foi hospitalizado	4 (2,26)	2 (2,94)	2 (1,83)	0,97
Desconhecido	1 (0,56)	0	1 (0,92)	0,91

* Número absoluto de neutrófilos <500 células/mm³; ^b Calculado para infecção adquirida no hospital; ^c Calculado para infecções associadas à assistência à saúde e adquiridas na comunidade.

Foram isolados 374 microrganismos de 177 episódios de ICSP. As Bactérias Gram-negativas (BGNs) foram os principais agentes isolados em ambos os grupos (59,72% vs. 61,30%), sendo *Escherichia coli* (14,17%) o microrganismo mais detectado. Entre as bactérias Gram-positivas (BGP), os *Staphylococcus coagulase negativo* predominaram (11,76%). Os fungos foram responsáveis por 3,74% dos microrganismos.

A frequência global de microrganismos multirresistentes foi de 15,78%. A ocorrência de infecções causadas por *Streptococcus spp.* resistente à penicilina foi expressiva nos pacientes com NH (2,78% vs. 0%, $P: 0,04$). Dados detalhados na Tabela 3.

Tabela 3. Frequência de 374 microrganismos e agentes multirresistentes isolados em 177 episódios de infecção da corrente sanguínea polimicrobiana.

Variável, n(%)	Total n:374	Neoplasias hematológicas n:144 (38,50)	Tumores sólidos n:230 (61,50)	Valor de P
Gram-negativo	227 (60,70)	86 (59,72)	141 (61,30)	0,04
<i>Escherichia coli</i>	53 (14,17)	16 (11,11)	37 (16,09)	0,23
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49 (13,10)	18 (12,50)	31 (13,48)	0,91
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28 (7,49)	11 (7,64)	17 (7,43)	0,13
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (2,94)	2 (1,39)	9 (3,91)	0,08
<i>Enterobacter cloacae</i>	14 (3,74)	5 (3,47)	9 (3,91)	0,85
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12 (3,21)	6 (4,17)	6 (2,61)	0,59
<i>Morganella morganii</i>	7 (1,87)	1 (0,69)	6 (2,61)	0,25
<i>Serratia marcescens</i>	6 (1,61)	2 (1,39)	4 (1,74)	0,87
Outros	43 (11,50)	21 (14,58)	22 (9,57)	0,19
Gram-positivo	131 (35,30)	50 (34,72)	82 (35,85)	0,94
<i>Staphylococcus Coagulase negativa</i>	44 (11,76)	19 (13,19)	25 (10,87)	0,60
<i>Staphylococcus spp.</i>	33 (8,82)	10 (6,94)	23 (10,00)	0,40
<i>Enterococcus spp.</i>	13 (3,48)	12 (8,33)	1 (0,43)	0,94
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (3,74)	6 (4,17)	8 (3,48)	0,95
Outros	8 (2,14)	3 (2,08)	5 (2,17)	0,76
Fungo	14 (3,74)	7 (4,86)	7 (3,04)	0,24
<i>C. rugosus</i>	3 (0,80)	2 (1,39)	1 (0,43)	0,68
<i>C. parapsilosis</i>	3 (0,80)	1 (0,69)	2 (0,87)	0,68
<i>C. albicans</i>	1 (0,27)	0	1 (0,43)	0,81
<i>C. krusei</i>	1 (0,27)	1 (0,69)	0	0,81
<i>C. glabrata</i>	3 (0,80)	0	3 (1,31)	0,44
Outros	3 (0,80)	3 (2,08)	0	0,11
Bactéria não identificada	1 (0,27)	1 (0,69)	0	0,39
Microrganismos Multirresistentes (MR)	59 (15,78)	24 (16,67)	35 (15,22)	0,81
Gram-negativo MR	43 (11,50)	17 (11,81)	26 (11,31)	0,95
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente aos carbapenêms *	13 (3,48)	6 (4,17)	7 (3,04)	0,77
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente aos carbapenêms	8 (2,14)	1 (0,69)	7 (3,04)	0,16
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente a cefalosporinas	14 (3,74)	3 (2,08)	11 (4,78)	0,59
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos carbapenêms	6 (1,61)	2 (1,39)	4 (1,74)	0,68
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêms	4 (1,07)	2 (1,39)	2 (0,87)	0,97
Gram-positivo MR	12 (3,21)	7 (4,86)	5 (2,17)	0,26
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a penicilina	2 (0,53)	1 (0,69)	1 (0,43)	0,69
<i>Streptococcus spp</i> resistente a penicilina	4 (1,07)	4 (2,78)	0	0,04
<i>Enterococcus spp</i> resistente a vancomicina	3 (0,80)	2 (1,39)	1 (0,43)	0,68
Fungo MR	2 (0,53)	0	2 (0,87)	0,22
<i>Candida spp</i> resistente a fluconazol	2 (0,53)	0	2 (0,87)	0,22

Nota - Cefalosporina de 3ª e 4ª geração.

A associação de microrganismos mais encontrada foi de BGNs e BGPs (38,98%), principalmente nos pacientes com tumores sólidos (41,28% vs. 35,29%).

Tabela 4. Características microbiológicas dos 177 episódios de infecção de corrente sanguínea polimicrobiana.

Variável, n(%)	Total n:177 (10,72)	Neoplasias hematológicas n:68 (10,99)	Tumores sólidos n:109 (10,56)	Valor de P
Gram-negativo + Gram-positivo	69 (38,98)	24 (35,29)	45 (41,28)	0,52
Gram-negativo + Gram-negativo	67 (37,85)	26 (38,24)	41 (37,61)	0,94
Gram-positivo + Gram-positivo	29 (16,38)	12 (17,65)	17 (15,60)	0,88
Gram-negativo + fungo	8 (0,48)	5 (0,81)	3 (0,29)	0,27
Gram-positivo + fungo	2 (0,12)	0 (0)	2 (0,19)	0,72
Gram-negativo + Gram-positivo + fungo	1 (0,06)	1 (0,16)	0 (0)	0,80
Fungo+ fungo	1 (0,06)	0 (0)	1 (0,10)	0,80

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

- O ambiente hospitalar continua sendo um meio propício ao desenvolvimento de infecções, como a ICSP;
- As ICSP de origem secundária ocorreram mais nos pacientes com TS e as ICSP de origem primária ocorreram com maior frequência nos pacientes com NH.
- As BGNs foram os agentes etiológicos mais detectados, em especial a *E. coli*.
- A associação de BGN+BGP e BGN+BGN foram as mais encontradas nessa população;
- A ocorrência de MR é preocupante;
- A mortalidade nas ICSP é extremamente alta, em especial em até 7 dias, essa informação sugere que as ICSPs devem ser diagnosticadas e tratadas precocemente, com uma cobertura antimicrobiana adequada.