

IMPORTÂNCIA DAS INFECÇÕES URINÁRIAS BACTERIANAS NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Lucas Guilherme ToshioTakeuti Wada¹ (PIBIC/CNPq), Heloisa Moreira Dias Pereira¹, Miriam Nicéa Zarpellon², Monica de Souza Ferreira de Mattos¹, Rafael Renato Brondani Moreira^{1,2}, Sheila Alexandra Belini Nishiyama¹, Maria Cristina Bronharo Tognim¹ (Orientador) email: mcbtognim@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR¹.
Hospital Universitário Regional de Maringá PR².

Medicina, Clínica Médica, Doenças Infecciosas e Parasitárias

Palavras-chave: infecções do trato urinário; antimicrobianos; resistência microbiana

RESUMO

Pacientes com COVID-19 podem ter seu estado agravado devido a infecções no trato urinário (ITU), ainda mais se causadas por bactérias multirresistentes caso o tratamento não seja baseado nas evidências do laudo laboratorial microbiológico. Este estudo teve como objetivo avaliar a importância da infecção bacteriana no trato urinário e a adequação de seu tratamento ao laudo laboratorial em relação ao desfecho de pacientes com COVID-19 hospitalizados em um hospital de ensino. Foi um estudo observacional transversal, com dados de pacientes hospitalizados entre 05/20 e 02/22 recuperados no *software* Epicenter-BDTM e Sistema de Gestão da Assistência de Saúde do Sistema Único de Saúde. Identificação e antibiograma foram realizados pelo equipamento *BD-Phoenix*TM, com a pesquisa de carbapenemases realizada por Reação em Cadeia da Polimerase-Multiplex. Foram recuperados dados de 835 pacientes com COVID-19, sendo 67(8%) pacientes com ITU. Entre 67, 17 pacientes foram incluídos em nosso estudo, com 22 isolados bacterianos. Os bacilos Gram-negativos predominaram com 68% (15/22), sendo os mais frequentes *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, com um isolado de *K. pneumoniae* e positivo para *bla*_{NDM} e *bla*_{KPC} simultaneamente. Entre os cocos Gram-positivos (7/22) o principal foi *Enterococcus faecalis*. Quanto à adequação do tratamento, 9 pacientes tiveram tratamento adequado; desses, 77% tiveram alta hospitalar (AH), e 23% evoluíram a óbito. Dos 8 pacientes com tratamento não ajustado, 75% tiveram AH e 25% evoluíram a óbito. Os dados alertam sobre a importância das ITU em pacientes com COVID-19, além da importância da adequação do tratamento do paciente frente o laudo laboratorial.

INTRODUÇÃO

Pacientes com COVID-19 em estado crítico tendem a ficar mais tempo hospitalizados, principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI), tendo mais chances de desenvolverem infecções secundárias, o que pode levar ao aumento das taxas de mortalidade entre esses pacientes (Nebreda-Mayoral *et al.*, 2022). Além disso, sabendo que a COVID-19 pode causar uma desregulação no sistema imune, a presença de infecção no trato urinário (ITU) como infecção secundária pode levar a um agravo ainda maior no estado clínico dos pacientes. Isso devido ao uso de dispositivos invasivos, como os cateteres urinários, que favorecem o acúmulo

de microrganismos e formação de biofilmes, o que, aliado ao uso indiscriminado de antimicrobianos, pode favorecer a propagação de bactérias multirresistentes (MDR), consequentemente piorando o estado clínico dos pacientes e restringindo as opções terapêuticas (Oumeret *al*, 2021; Dambroso-Altafini *et al*, 2022).

Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar a importância da infecção bacteriana no trato urinário e a adequação de seu tratamento ao laudo laboratorial em relação ao desfecho clínico de pacientes com COVID-19 hospitalizados nas unidades COVID em um hospital ensino.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos um estudo unicêntrico do tipo observacional e transversal. Foram analisados os pacientes ≥ 18 anos, positivos para SARS-CoV-2 através da reação de transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), com apenas infecções bacterianas do trato urinário e, hospitalizados em unidades clínicas de referência para COVID-19 de um hospital ensino, entre 05/2020 e 02/2022.

A identificação e o antibiograma das bactérias isoladas nas uroculturas foram realizados no hospital pelo método automatizado *BD-Phoenix™* (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD). Já a pesquisa dos genes de carbapenemases: *bla_{KPC}*, *bla_{SPM}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{NDM}* e *bla_{IMP}* foi executada pelo método genotípico de Reação em Cadeia da Polimerase-Multiplex (Multiplex-PCR).

Todos os dados foram extraídos dos prontuários eletrônicos e laudos laboratoriais no Sistema de Gestão da Assistência de Saúde do Sistema Único de Saúde (GSUS) a partir das requisições encontradas no banco de dados do software *BD-EpiCenter™* (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD). Os dados foram analisados no software *Microsoft Excel 2016* (Microsoft 365®).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante os 21 meses estudados, 835 pacientes com COVID-19 foram registrados no hospital. Desses pacientes, 134 (16%) pacientes apresentaram uroculturas positivas, sendo que 8% (67/835) dos pacientes atendidos nas unidades de referência para COVID-19 apresentaram infecção do trato urinário (ITU) sem qualquer outra infecção detectada. Entre esses 67 pacientes, apenas 17 pacientes, com um total de 22 isolados, foram incluídos no estudo. Semelhante à nossa pesquisa, Das e colaboradores relataram, em seu estudo, que 11,95% dos pacientes com COVID-19 apresentaram urocultura positiva (Daset *al.*, 2022). Com isso, observa-se que as ITUs foram complicações recorrentes nos pacientes com COVID-19 desse hospital. O uso de cateteres urinários nesses pacientes pode ter contribuído para o desenvolvimento dessas infecções (Oumeret *al*, 2021).

A média de idade dos pacientes foi de 67 anos, com 70% (12/17) de pacientes do sexo feminino. Já sobre o desfecho clínico desses 17 pacientes, foi verificado que quatro evoluíram a óbito, e 13 tiveram alta hospitalar (Figura 1).

Dos 22 isolados, 32% (7/22) eram de cocos Gram-positivos (CGP), sendo o principal *Enterococcus faecalis* (4/7). Todos os CGPs apresentaram sensibilidade à vancomicina e linezolida, duas das principais opções com espectro de ação para esse grupo, sendo esse resultado semelhante a um estudo realizado na Índia (Das *et al*, 2022).

PACIENTE	DH	BACILOS GRAM NEGATIVOS	AMK	AMP	AMS	CFZ	CPM	CAZ	CRO	CIP	ERT	FOSF	GEN	IMI	LEV	MEM	NFT	TZP	SXT	ATB EMPÍRICO	ATB DEPOIS	DESFECHO CLÍNICO
P1	18	<i>Acinetobacter baumannii</i>	X						X											AMK + AZM + CRO + NYS	-	ALTA
P2	21	<i>Citrobacter koseri</i>							X										X	AZM + CRO + TZP	TZP	ALTA
P3	25	<i>Enterobacter cloacae</i>				X			X											AZM + CRO	AZM + CRO + CFZ + MEM + MCF	ALTA
P4	12	<i>Escherichia coli</i>																	X	TZP	TZP	ALTA
P5	3	<i>Escherichia coli</i>							X											CRO	CRO	ALTA
P6	3	<i>Escherichia coli</i>																		AMC + AZM	-	ALTA
P7	23	<i>Escherichia coli</i>							X											CRO	CRO	ALTA
P8	8	<i>Escherichia coli</i>	X						X											AZM + CRO	AMK + AZM + CRO + MEM	ÓBITO
P8	8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X						X											AZM + CRO	AMK + AZM + CRO + MEM	ÓBITO
P2	21	<i>Klebsiella pneumoniae</i>							X											AZM + CRO + TZP	TZP	ALTA
P9	16	<i>Klebsiella pneumoniae</i>							X											AZM + CRO	-	ALTA
P10	20	<i>Klebsiella pneumoniae</i>				X			X											CRO	CRO + CFZ + MEM + NIT	ALTA
P11	21	<i>Proteus mirabilis</i>							X											AZM + CRO	AZM + CRO + TZP	ÓBITO
P12	13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							X											AZM + CRO	AMC + AZM + CRO	ALTA
P13	39	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							X											CRO + TZP	TZP	ALTA
N PCT	DH	COCOS GRAM POSITIVOS	AMK	AMP	CPT	CRO	CIP	CLND	ERY	GEN	LEV	LNZ	MEM	NFT	PG	TZP	TEICO	TGC	VAN	ATB EMPÍRICO	ATB DEPOIS	DESFECHO CLÍNICO
P13	39	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>				X											X			CRO + TZP	TZP	ALTA
P1	18	<i>Enterococcus faecalis</i>	X			X														AMK + AZM + CRO + NYS	-	ALTA
P4	12	<i>Enterococcus faecalis</i>				X														TZP	TZP	ALTA
P14	17	<i>Enterococcus faecalis</i>				X														AZM + CRO	CRO	ALTA
P15	12	<i>Enterococcus faecalis</i>									X									LEV + MXF	MXF	ALTA
P16	1	<i>Enterococcus faecium</i>				X														CRO + TZP	-	ÓBITO
P17	10	<i>Enterococcus faecium</i>										X								MEM	MEM	ÓBITO

Vermelho: Resistente; Azul: Sensível; Amarelo: Intermediário; DH: Dias internação; ATB: Antimicrobiano; AMC: Amoxicilina/Clavulanato; AMK: Amicacina; AMP: Ampicilina; AMS: Ampicilina/Sulbactam; AZM: Azitromicina; CFZ: Ceftazolina; CIP: Ciprofloxacina; CAZ: Ceftazidima; CLND: Clindamicina; CPM: Cefepima; CPT: Ceftarolina; CRO: Ceftriaxona; ERT: Ertapenem; ERY, Eritromicina. FOSF: Fosfomicina; GEN: Gentamicina; IMI: Imipenem; LEV: Levofloxacina; LNZ: Linezolida; MCF: Micafungina; MEM, Meropenem; MXF: Moxifloxacina; NFT: Nitrofurantoína; NYS: Nistatina; PG: Penicilina; SXT: Sulfametoxazol-trimetoprim; TGC: Tigecelina; TEICO: Teicoplanina; TZP: Piperacilin/Tazobactam; VAN: Vancomicina; X: antibacterianos utilizados

Figura 1 – Perfil de sensibilidade dos isolados bacterianos, prescrição dos antimicrobianos antes e após laudo laboratorial e desfecho clínico do paciente

Os bacilos Gram-negativos (BGN) predominaram com 68% (15/22), sendo os principais *Escherichia coli* (5/15), *Klebsiella pneumoniae* (4/15) e *Pseudomonas aeruginosa* (2/15). Entre os 15 isolados BGN, 40% (6/15) apresentam resistência a pelo menos um dos carbapenêmicos, dado alarmante, uma vez que BGN resistentes a essa classe de antimicrobianos representam um dos maiores problemas de saúde pública relacionado a resistência antimicrobiana (Dambroso-Altafini *et al.*, 2022). Dos três BGN testados quanto a presença dos genes *bla_{NDM}* e *bla_{KPC}*, codificadores das carbapenemases, embora rara, detectamos a presença de ambos os genes em um único isolado (P13). Isso mostra a importância de detectar corretamente as carbapenemases para direcionamento do tratamento, já que estas possuem perfil de hidrólise específico. Exemplo disso é o novo fármaco ceftazidima-avibactam que possui atividade apenas contra KPC, sendo inativo contra NDM (Tamma PD *et al.*, 2023).

Observamos que dos 17 pacientes avaliados, nove tiveram adequação do tratamento frente ao laudo laboratorial, enquanto oito não tiveram. Dentre os pacientes que tiveram adequação do tratamento, dois pacientes: P11, P8, com idades de 96, e 82 anos respectivamente, foram a óbito (Figura 1). A idade avançada é um importante fator de risco em pacientes hospitalizados, principalmente quando aliada à COVID-19 e infecção secundária por bactérias (Nebreda-Mayoralet *et al.*, 2022). Em relação aos oito pacientes que não tiveram adequação do tratamento, seis tiveram alta hospitalar e dois óbito como desfecho clínico. Observamos que ambos os pacientes desse grupo que foram a óbito, tiveram infecções por *E. faecium* (P16 e P17). Um desses pacientes tinha 33 anos e nenhuma comorbidade, sendo seu tratamento empírico com meropenem mantido, mesmo após antibiograma e a identificação do CGP: *E. faecium*. É

reconhecido que meropenem é um antimicrobiano de escolha contra BGNs resistentes e não CGP. Nesse caso, o ideal seria a substituição do meropenem por outros antimicrobianos como linezolida, teicoplanina e vancomicina, os quais a bactéria apresentou sensibilidade (Figura 1).

Por fim, observamos também um uso excessivo de antimicrobianos de amplo espectro. Mais de 80% dos nossos pacientes tiveram como terapia empírica pelo menos Ceftriaxona (Figura 1). O uso indiscriminado de antimicrobianos, acentuado durante a pandemia de COVID-19, pode levar a uma pressão seletiva, aumentando a disseminação de bactérias MDR (Dambroso-Altafini *et al*, 2022). Tal fato também nos mostra a importância de adequar o tratamento do paciente às evidências do laudo laboratorial microbiológico.

CONCLUSÕES

Os dados do estudo mostram que as ITUs foram recorrentes nos pacientes com COVID-19, bem como, a importância do conhecimento sobre as ITU como infecções secundárias em pacientes hospitalizados. Além disso, os dados demonstraram a importância do laudo laboratorial para direcionamento da escolha da terapia antimicrobiana, mostrando como uma conduta clínica baseada nas evidências do antibiograma pode diminuir a mortalidade e elevar o sucesso terapêutico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq pelo financiamento do projeto.

REFERÊNCIAS

DAMBROSO-ALTAFINI, D. *et al*. Overuse of empirical antibiotics in a Covid-19 intensive care unit led to the spread of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in a teaching hospital. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v.30, p.100-102, 2022.

DAS, S.*et al*. Prevalence of Urinary Tract Infection among Hospitalized Covid 19 Patients: A Study in Eastern India. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 70, n. 3, p. 11-12, 2022.

NEBREDÁ-MAYORAL, T. *et al*. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)**, 2022.

OUMER, Y. *et al*. Catheter-associated urinary tract infection: Incidence, associated factors and drug resistance patterns of bacterial isolates in southern ethiopia. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 2883–2894, 2021.

TAMMA, P. D; *et al*. Infectious Diseases Society of America antimicrobial resistant treatment guidance: gram-negative bacterial infections. **Infectious Diseases Society of America**. 2023