

Tempo de positividade: um parâmetro útil para avaliação de infecções da corrente sanguínea na unidade de terapia intensiva?

Time to positivity: a useful parameter to evaluate intensive care unit blood stream infections?

Prezado editor,

As infecções da corrente sanguínea (ICS) são complicações frequentes e graves nas unidades de terapia intensiva (UTIs) e se associam com elevadas taxas de morbidade e mortalidade, aumento do tempo de permanência no hospital e dos custos relacionados à assistência à saúde.⁽¹⁻³⁾

Geralmente, a hemocultura é o recurso laboratorial mais importante para o diagnóstico e a investigação da ICS. Além disto, as hemoculturas também fornecem informações relativas ao tempo de positividade (TP), que pode ser utilizado para prever o prognóstico do paciente e avaliar a eficácia dos tratamentos antimicrobianos em curso, além de ser importante para avaliar a carga bacteriana circulante e diferenciar infecções verdadeiras de contaminantes.^(4,5) Contudo, o uso do TP para avaliação de hemoculturas ainda é questionado.

Este estudo retrospectivo teve como objetivo analisar a importância do TP de microrganismos relacionados à ICS em pacientes admitidos à UTI de um hospital terciário de Curitiba (PR), entre junho de 2013 e maio de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (número de referência 067486/2016; carta de aprovação datada de novembro de 2016).

Obtiveram-se as hemoculturas de pacientes com suspeita de ICS sendo incubadas em um sistema automatizado BD BACTEC™ FX®. Os isolados positivos da hemocultura foram identificados com utilização do sistema automático VITEK® 2 (bioMérieux, Durham, North Carolina) e metodologias padronizadas.⁽⁶⁾ Episódios repetidos de bacteremia monomicrobiana com o mesmo patógeno isolado do mesmo paciente dentro de 1 mês foram considerados como uma única hemocultura. Culturas polimicrobianas foram excluídas do estudo. O TP foi registrado para cada amostra positiva. Quando mais de um frasco de cultura era positivo, registrou-se o primeiro TP.

Os *Staphylococcus* coagulase-negativos (SCN) foram classificados segundo o número de frascos positivos: um (SCN +) foi considerado como contaminante, dois ou mais frascos positivos (SCN ++) foram consideradas como ICSs verdadeiras. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 20.0, sendo valor de $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

No período de 5 anos do estudo, colheram-se 5.425 amostras para hemocultura de pacientes na UTI; 107 eram polimicrobianas e 968 foram positivas para um microrganismo, resultando em taxa de positividade de 19%. Dentre as culturas analisadas, em 194 foram identificados SCN-contaminantes (taxa de contaminantes de 3,5%), resultando em 774 culturas verdadeiramente positivas.

1. Departamento de Microbiologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 2 de fevereiro de 2019

Aceito em 6 de outubro de 2019

Autor correspondente:

Suellen Gavronski

Setor de Microbiologia do Hospital de Clínicas

Universidade Federal do Paraná

Rua Padre Camargo, 280 - Alto da Glória

CEP: 80060-240 - Curitiba (PR), Brasil

E-mail: ga.suellen@gmail.com

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20200049

Os patógenos *Gram*-positivos foram os mais frequentemente isolados nas amostras de ICS da UTI (n = 502; 64,8%), seguidos por patógenos *Gram*-negativos (n = 214; 27,7%), fungos (n = 56; 7,3%) e bacilos álcool-ácido resistentes (n = 2; 0,2%). O grupo de microrganismos mais frequentemente relatados foi o de *Staphylococcus* coagulase-negativos (350; 45,3%), seguido por *Staphylococcus aureus* (87; 11,3%), *Klebsiella pneumoniae* (72; 9,4%) e *Candida* sp. (49; 6,4%). *Escherichia coli* (28; 3,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (27; 3,4%), *Enterococcus faecalis* (24; 3,1%) e *Acinetobacter baumannii* (23; 2,9%) também foram identificados com frequência.

Os parâmetros para o TP, incluindo média, tempos mínimo e máximo e desvio padrão, são apresentados na tabela 1 e na figura 1.

Independentemente do número de culturas positivas, o isolamento de alguns microrganismos incluindo *Candida* sp., *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *Enterobacteriaceae*, é geralmente relacionado a verdadeiras ICSs, apresentando elevados valores preditivos positivos.⁽⁷⁾ Entretanto, em razão da colonização cutânea e do elevado uso de dispositivos invasivos, como cateteres, nos pacientes de UTI, o isolamento de SCN nas hemoculturas pode ser considerado uma contaminação, principalmente quando não se descrevem sinais e sintomas de bacteremia. Neste estudo, o TP para SCN + foi significativamente mais alto do que o TP para SCN ++ (p < 0,05), TP para outros microrganismos *Gram*-positivos (*Staphylococcus* sp. e *Enterococcus* sp.) (p < 0,05) e TP para outros microrganismos considerados não contaminantes (p < 0,05), de modo

coerente com relatos previamente publicados.^(4,8) Este resultado sugere que o TP é uma ferramenta útil para diferenciar a ICS verdadeira de uma contaminação.

O TP de diferentes grupos de microrganismos (*Gram*-positivos, *Gram*-negativos e *Candida* sp.) também diferiu significativamente (p < 0,05). Os microrganismos *Gram*-negativos tiveram TP menor do que fungos e microrganismos *Gram*-positivos (p < 0,05). Como exceção, o TP de *P. aeruginosa* (22 horas) foi maior do que o TP para SCN ++ (20 horas), *S. aureus* (21 horas) e *E. faecalis* (14 horas), de forma coerente com relatos prévios⁽⁴⁾. *A. baumannii* teve TP médio mais curto (9 horas), e *Candida* sp. teve o tempo mais longo (39 horas). Na literatura, o TP para *Candida* é variável, mas, em geral, alto, com valores médios mínimos de TP de 27 horas, 35 horas e 41,9 horas.⁽⁹⁻¹¹⁾ O TP para *A. baumannii* também foi coerente com relatos prévios, com valores de TP de 10,4 horas e 8,8 horas.^(9,12)

A distribuição de cada espécie ou grupo de espécies dentro das primeiras 24 horas, 48 horas, 72 horas e > 72 horas de incubação é ilustrada pela figura 2. Com exceção de *Candida*, o número de culturas positivas diminuiu com maior tempo de incubação. Em nosso estudo, 75% dos patógenos foram isolados dentro de 24 horas, 95% dentro de 48 horas e 98% dentro de 72 horas. Ning et al., Pardo et al. e Park et al. relataram previamente que 95,2%, 97% e 88,3%, respectivamente, de todas as culturas positivas foram detectados dentro de 48 horas de incubação. O descalonamento de antibióticos foi recomendado para culturas negativas após esse período.^(4,8,9) Nosso estudo apoia tal sugestão, já que a cessação do uso de terapêutica

Tabela 1 - Quantidade, média de primeiro tempo para positividade, tempo mínimo para positividade e tempo máximo para positividade, segundo as espécies ou grupos de microrganismos

Espécies ou grupos de microrganismos	n	Primeiro TP médio		Min TP	Max TP
		\bar{X}	DP		
SCN ++	350	20	8,40	3	75
SCN +	194	25	11,37	3	82
<i>Staphylococcus aureus</i>	87	21	27,54	1	104
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	72	12	10,84	2	61
<i>Candida</i> sp.	49	39	28,42	1	112
<i>Escherichia coli</i>	28	10	5,69	1	30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	22	14,97	9	68
<i>Enterococcus faecalis</i>	24	14	7,33	3	39
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23	9	3,36	3	19

TP - tempo para positividade; DP - desvio padrão; min TP - menor tempo para positividade; max TP - maior tempo para positividade; SCN ++ - dois ou mais testes positivos para *Staphylococcus* coagulase-negativos; SCN + - único teste positivo para *Staphylococcus* coagulase-negativos.

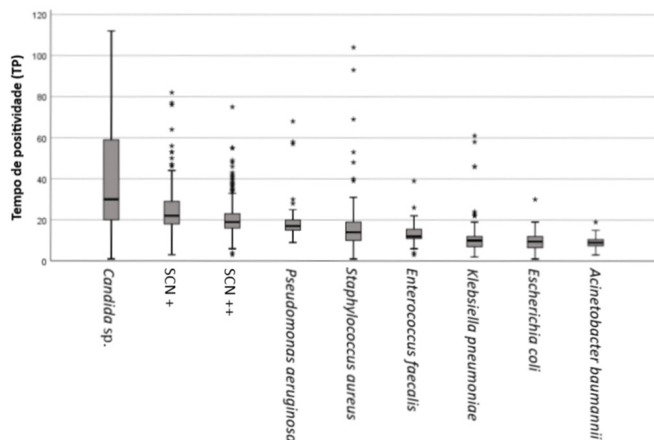


Figura 1 - Tempo para positividade para as espécies ou grupos de microrganismos analisados. SCN + - único teste positivo para *Staphylococcus coagulase-negativos*; SCN ++ - dois ou mais *Staphylococcus coagulase-negativos*.

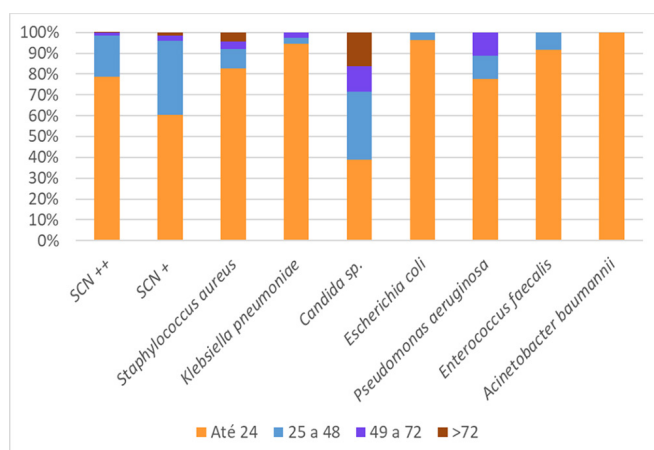


Figura 2 - Culturas positivas após 24 horas, 48 horas, 72 horas e > 72 horas, segundo as espécies ou grupos de microrganismos. SCN ++ - dois ou mais testes positivos para *Staphylococcus coagulase-negativos*; SCN + - único teste positivo para *Staphylococcus coagulase-negativos*.

antimicrobiana desnecessária reduz os custos e a duração da permanência no hospital e limita a pressão seletiva para antibióticos, associada com o desenvolvimento de resistência a antimicrobianos.⁽¹³⁾

Foi também sugerida associação entre o TP e o desfecho clínico na infecção. Valores menores de TP refletem número maior de microrganismos circulantes, e uma maior carga microbiana pode associar-se com taxas mais elevadas de mortalidade. Em nosso estudo, essa associação foi significativa para *Candida* sp. ($p < 0,05$). A mortalidade de pacientes foi mais elevada quando a cultura de *Candida* foi positiva antes de 37 horas (área sob a curva - ASC de 0,733; sensibilidade de 83% e especificidade de 60%; $p = 0,005$), indicando que o TP pode ser utilizado como preditor para a mortalidade em pacientes com candidemia, de acordo com outros estudos previamente publicados.⁽¹⁰⁾ Segundo Nunes et al., não se observou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com TP mais curto para *Candida* (< 36 horas) e TP mais longo (> 36 horas).⁽¹¹⁾ Contudo, Kim et al. identificaram associação com mortalidade para *Candida* sp., com TP < 24 horas.⁽¹⁰⁾ Em nosso estudo, não encontramos essa associação para espécies de bactérias.

Este estudo salienta que o TP pode ser uma ferramenta útil para distinguir um contaminante de uma verdadeira ICS e também pode ser utilizado como preditor da mortalidade em infecções causadas por *Candida* sp. Além disto, já que 95% das culturas foram positivas em até 48 horas de incubação, este tempo poderia ser utilizado para o descalonamento de antimicrobianos para pacientes com suspeita de bacteremia e resultados negativos de cultura, visto que raras ICS se evidenciaram após esses período de incubação.

REFERÊNCIAS

- Rusotto V, Cortegiani A, Graziano G, Saporito L, Raineri SM, Mammina C, et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. *Infect Drug Resist*. 2015;8:287-96.
- Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit. *Virulence*. 2016;7(3):267-79.
- Silva E, Dalfior Junior L, Fernandes HS, Moreno R, Vincent JL. Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: a subanalysis of EPIC II study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):143-50.
- Ning Y, Hu R, Yao G, Bo S. Time to positivity of blood culture and its prognostic value in bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(4):619-24.
- Araujo MR. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. *J Infect Control*. 2012;1(1):8-19.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia Médica*. 6a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997;24(4):584-602.
- Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Trikha G, Rand KH, Ramphal R. Time to positivity of blood cultures supports antibiotic de-escalation at 48 hours. *Ann Pharmacother*. 2014;48(1):33-40.
- Park SH, Shim H, Yoon NS, Kim MN. [Clinical relevance of time-to-positivity in BACTEC9240 blood culture system]. *Korean J Lab Med*. 2010;30(3):276-83. Korean.
- Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Clinical impact of time to positivity for *Candida* species on mortality in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(12):2890-7.

11. Nunes CZ, Marra AR, Edmond MB, da Silva Victor E, Pereira CA. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC Infect Dis.* 2013;13:486.
12. Lai CC, Wang CY, Liu WL, Cheng A, Lee YC, Huang YT, et al. Time to blood culture positivity as a predictor of drug resistance in *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia. *J Infect.* 2011;63(1):96-8.
13. Paterson DL, Rice LB. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis.* 2003;36(8):1006-12.