

## 1. INTRODUÇÃO

O conhecimento acerca das espécies de micro-organismos que colonizam e infectam pacientes queimados contribui para implementar medidas de controle de infecção e para um tratamento empírico mais efetivo e menos impactante na seleção de cepas resistentes no ambiente hospitalar.

Indivíduos que são vítimas de queimaduras representam uma população de pacientes altamente susceptível à infecção por microrganismos de origem endógena e/ou exógena. Isso ocorre como um resultado do rompimento da pele, que é a primeira barreira contra a invasão do organismo por germes de qualquer espécie, e por uma depressão da resposta imune (CHURCH *et al.*, 2006).

Sabe-se que a sepse é uma importante causa de morte em pacientes vítimas de queimaduras extensas. A origem da infecção sanguínea pode ser o tecido queimado, a pneumonia, a introdução de cateter venoso ou arterial ou a infecção urinária por uso de sonda vesical (CHURCH *et al.*, 2006; SHARMA *et al.*, 2005).

O início precoce do tratamento com antimicrobianos após o diagnóstico de sepse é fundamental em pacientes críticos. A escolha empírica do medicamento deve ser feita baseada no estado imunológico do paciente e em quais os agentes etiológicos são mais frequentes no serviço. O tratamento ideal seria com o antibiótico direcionado ao microorganismo causador da infecção tendo em mãos o resultado do antibiograma, porém a identificação e o teste de sensibilidade desses germes levam mais de um dia para serem liberados pelo laboratório (GREENHALGH *et al.*, 2007).

O tipo de bactéria que coloniza e infecta pacientes queimados e seu padrão de sensibilidade é variável entre unidades de queimados, e é grandemente influenciado pelo uso de antimicrobianos tópicos e por políticas nos cuidados à ferida, bem como pelo uso de antimicrobianos sistêmicos (MACEDO *et al.*, 2005).

Portanto, o conhecimento dos micro-organismos predominantes nas Unidades de Tratamento de Queimados (UTQ) e os seus perfis de sensibilidade podem auxiliar no tratamento empírico da sepse clínica, que é fundamental para a sobrevivência do paciente vítima de queimaduras.

Neste trabalho, foi feito um levantamento sobre os micro-organismos presentes nas hemoculturas de pacientes queimados com base nos estudos epidemiológicos realizados em várias UTQ do mundo, como forma de traçar um perfil microbiológico da sepse neste grupo de pacientes. Artigos científicos das principais revistas especializadas no tratamento e reabilitação de pacientes queimados que continham informações acerca de dados microbiológicos de pacientes com sepse foram revisados. As informações mais relevantes no que concernem as espécies microbianas e seus fenótipos de resistência a antimicrobianos foram descritas e discutidas.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em todo o mundo ocorrem cerca de 300 mil mortes decorrentes de queimaduras por fogo a cada ano. No continente americano foram registradas, em 2002, 8.400 mortes representando 2,6 % do total mundial. Nos Estados Unidos o custo médio da atenção primária por paciente queimado é de 3 a 5 mil dólares por dia (WHO, 2011).

O conceito de queimadura segundo a International Society for Burn Injuries (ISBI) é descrito nos seguintes termos:

Uma queimadura ocorre quando alguma ou várias camadas de células da pele são destruídas por um líquido quente (escaldadura), um sólido quente (queimadura por contato) ou uma chama (queimadura por chama). Lesões da pele devido a radiações ultravioleta, radioatividade, eletricidades ou agentes químicos, bem como danos respiratórios resultantes da inalação de fumaça são também considerados queimaduras (WHO, 2011, tradução minha).

As queimaduras podem ser classificadas em três gradações principais: a lesão de primeiro grau atinge a camada mais externa da pele, a epiderme, e não necessita internação; a queimadura de segundo grau atinge a epiderme e parte da derme e tem como característica marcante a presença de bolhas ou flictemas; em terceiro grau tem-se a queimadura que afeta toda a derme podendo atingir outros tecidos tais como o tecido muscular e o ósseo. O acometimento parcial da derme indica que este tecido terá condições de se refazer o que não acontece na queimadura de terceiro grau. A classificação do grau da queimadura só deve ser concluída após 48 a 72 horas após a lesão, pois a presença de uma infecção ou uma grave instabilidade hemodinâmica pode agravar e expandir a lesão (MACIEL e SERRA, 2004).

A pele participa da regulação da temperatura corpórea, evitando perdas hídricas e controlando a temperatura e umidade superficial, atua no metabolismo e no armazenamento de vitaminas e de lipídeos, além de regular os fluxos sanguíneo e linfático (CHURCH *et al.*, 2006). Devido à presença de terminações nervosas especializadas - receptores táteis, barorreceptores, nociceptores e termorreceptores - a pele é um importante órgão sensorial. Este tecido é, ainda, uma barreira natural contra a invasão dos órgãos internos por micro-organismos (ZANON, 1987, p. 167).

Dependendo do tipo de queimadura, além da destruição da barreira epitelial, há a eliminação da microbiota da pele que também exerce um papel protetor contra as infecções. O

rompimento desta barreira pela queimadura aliado à presença de tecido desvitalizado, de proteínas degradadas e à baixa tensão de oxigênio fornecem um ambiente ideal para o estabelecimento da infecção (WINKELSTEIN, 1984). A desvascularização do tecido provocada pela lesão impede a chegada de antimicrobianos na região queimada e dificulta a chegada de células de defesa do sistema imune (CHURCH *et al.*, 2006).

Quando as queimaduras são pequenas a reação inflamatória é apenas local. Entretanto, os grandes queimados apresentam resposta inflamatória sistêmica com liberação de enzimas de fase aguda, proteases, prostaglandinas, leucotrienos e ativação do sistema do complemento e da cascata de coagulação. Inicialmente, a resposta imunológica a queimaduras graves é pró-inflamatória, mas depois torna-se predominantemente anti-inflamatória na tentativa de manter a homeostase e restaurar a fisiologia normal do organismo (CHURCH *et al.*, 2006). A queimadura gera uma depressão do sistema imune e eleva a taxa catabólica proporcionalmente à extensão da lesão. Este estado hipermetabólico relacionado à lesão térmica parece ser devido à liberação de interleucinas (IL-1 e IL-6) e ao fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ). A queda da imunidade celular é mais importante que a virulência microbiana para o desenvolvimento de infecções em queimados (CAKIR e YEGEN, 2004). Quanto à imunidade humoral há diminuição dos níveis de imunoglobulinas específicas após a lesão térmica proporcionalmente à extensão da lesão (MACIEL, 2004 e FERNANDES, 2000).

Com a degradação tissular o cininogênio é convertido em cinina levando à ativação da via do ácido araquidônico, gerando prostaglandinas (PG) e leucotrienos. A PGE<sub>2</sub> induz a proliferação de células T supressoras com a queda de células T helper em número e função. A PGE<sub>2</sub> aumenta a atividade supressora dos macrófagos e estimula a produção de endotoxinas bacterianas. Estas, entrando na corrente sanguínea, causam produção excessiva de tromboxano (TX) o que gera isquemia e necrose, deixando os pacientes mais susceptíveis à invasão microbiana (CAKIR e YEGEN, 2004). A presença de menos de 10<sup>5</sup> microorganismos por grama de tecido estimula a produção de PGE<sub>2</sub> e de TX, favorecendo a quimiotaxia, a proliferação celular e a reparação do tecido. Entretanto, a colonização microbiana de 10<sup>6</sup> por grama de tecido reduz a cicatrização mesmo na ausência de processo infeccioso (MACIEL, 2004 e FERNANDES, 2000).

A ativação da cascata do sistema do complemento pela lesão térmica aumenta os níveis de C3a e C5a, o que gera mudanças na pressão sanguínea, na permeabilidade vascular e na

função dos leucócitos. Pequenas quantidades de C5a têm demonstrado estimular a função leucocítica. Entretanto, grandes concentrações levam à supressão da atividade. O ataque do sistema complemento à membrana celular pode atingir células normais próximas à área lesada. Finalmente, o aumento do nível de C3b pode ter ação diretamente imunossupressora, uma vez que ele tem demonstrado diminuir a fagocitose e contribuir para a disfunção linfocítica (CHURCH *et al.*, 2006).

Pacientes com queimaduras extensas estão em um estado de estimulação inflamatória sistêmica crônica, desta forma, a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) tem baixo valor diagnóstico e não deve ser aplicada nestes pacientes. A SIRS descreve perturbações fisiológicas menores que ocorrem muito frequentemente nos pacientes com trauma na ausência de infecção (GREENHALGH *et al.*, 2007).

Existe uma perda da função de barreira pelo epitélio gastrintestinal em pacientes queimados que pode ser induzida pelo aumento do limiar de regulação gênica da óxido-nítrico-sintetase com consequente aumento da produção de óxido nítrico. Isso está relacionado à diminuição da motilidade intestinal e da secreção de muco e ao aumento da exposição à endotoxinas. Como resultado, tem-se altas taxas de translocação bacteriana, que podem originar episódios sépticos, e absorção de endotoxinas através da mucosa gastrintestinal que podem contribuir para a resposta inflamatória vista em pacientes queimados (CHURCH *et al.*, 2006).

A região queimada é inicialmente estéril, mas imediatamente a ferida é novamente colonizada por micro-organismos da microbiota da pele que são aos poucos substituídos, nos pacientes internados, por bactérias Gram negativas e por fungos presentes no ambiente hospitalar (FERNANDES *et al.*, 2000). Bactérias Gram-positivas que sobrevivem à lesão térmica, tais como *Staphylococcus* spp. localizados mais profundamente dentro de glândulas sudoríparas e de folículos pilosos, colonizam expressivamente a superfície do tecido dentro de 48 horas quando não são utilizados antimicrobianos tópicos. Após um período de cinco a sete dias, o tecido lesado é subsequentemente colonizado por outros micro-organismos, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, ou por fungos, em caso de uso de antimicrobianos de largo espectro. Esses micro-organismos podem se originar do trato respiratório superior, da translocação de bactérias do trato gastrintestinal, do ambiente hospitalar e carreado pelas mãos de funcionários do hospital (CHURCH *et al.*, 2006 e ZANON e NEVES, 1987).

A infecção de pele é a mais freqüente causa de morbidade e de mortalidade nos pacientes queimados. O micro-organismo que coloniza a ferida não necessariamente invade o tecido, causando infecção. Por isso a cultura de swab cutâneo tem valor quando negativo, podendo descartar a possibilidade de infecção, mas não quando positivo (LAITANO *et al.*, 2008). O diagnóstico diferencial entre uma colonização e uma infecção deve ser feito por cultura e exame histopatológico da biópsia. A queimadura infectada é o foco de septicemia em 52% dos casos, quando a área corporal queimada é menor que 20%, e em 90% dos casos, quando a área corporal queimada é maior que 20% (GRAGNANI *et al.*, 2005).

### **3. OBJETIVO**

#### 3.1 Objetivo geral

- Conhecer o perfil microbiológico das hemoculturas de pacientes vítimas de queimaduras.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Identificar quais os principais micro-organismos que causam sepse nos pacientes de UTQ.
- Identificar quais os principais fenótipos de resistência a antimicrobianos dos principais micro-organismos que causam sepse nos pacientes de UTQ.

## 4. MÉTODO

Foi realizada uma busca por descritores no banco de dados da Biblioteca virtual em saúde – BVS. Os descritores utilizados foram *burns*, *sepsis*, *septicaemia*, *bloodstream infection* e suas traduções correspondentes, em combinações variadas.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica sobre a sepse em pacientes grandes queimados incluindo artigos de língua portuguesa e inglesa. A busca de referências relevantes se fez através da exploração de bancos de dados das bases PORTAL CAPES e BVS, e dos periódicos *Burns* e *Journal of Burn Care & Research*.

Os artigos que continham informações epidemiológicas sobre os micro-organismos causadores de sepse no paciente queimado foram selecionados e os resultados obtidos foram utilizados.

Além disso, as revisões sobre o tema e as listas de referências de todos os artigos considerados relevantes foram consultadas em busca de novos artigos para inclusão.

## 5. PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS HEMOCULTURAS DE PACIENTES QUEIMADOS

Infecções em queimaduras podem ser causadas por bactérias, fungos ou vírus. Historicamente, *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo A eram a mais freqüente causa de infecções da ferida ou sistêmicas. O uso da penicilina alterou o espectro de patógenos Gram positivos, levando à emergência do *Staphylococcus aureus* como o mais comum micro-organismo Gram positivo a colonizar o tecido queimado. O *S. aureus* tem sido o patógeno mais importante como causa de morbidade e mortalidade em pacientes queimados (BRANSKI *et al.*, 2009). De uma forma genérica, os principais micro-organismos causadores de infecções invasivas no paciente queimado são descritos na tabela 1.

**Tabela 1 - Micro-organismos mais freqüentemente causadores de infecções invasivas em pacientes queimados**

Grupo	Espécie
Bactérias Gram-positivas	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>S. aureus</i> meticilina-resistente (MRSA)
	<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo
	<i>Enterococcus</i> spp.
	<i>Enterococcus</i> vancomicina-resistente (VRE)
Bactérias Gram-negativas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Enterobacter</i> spp.
	<i>Proteus</i> spp.
	<i>Acinetobacter</i> spp.
	<i>Bacteroides</i> spp.
Fungos	<i>Candida</i> spp.
	<i>Aspergillus</i> spp.
	<i>Fusarium</i> spp.
	<i>Alternaria</i> spp.
	<i>Rhizopus</i> spp.
Vírus	Herpes simplex
	Citomegalovirus
	Varicela-zoster

Fonte: Church *et al.*, 2006.

O paciente queimado tem uma maior incidência de sepse quando comparado a outras formas de trauma. Existem excelentes critérios para o diagnóstico de infecção e sepse na maioria dos pacientes, mas não são aplicáveis aos pacientes queimados. Em resposta à perda da barreira primária contra a invasão de micro-organismos, mediadores inflamatórios que mudam o perfil metabólico base são continuamente liberados no organismo de pacientes queimados. A temperatura corpórea fica em torno de 38,5°C e taquicardia e taquipnéia persistem por meses em pacientes com queimaduras extensas. Pacientes grandes queimados desenvolvem um estado hipermetabólico, com aumento das necessidades calóricas cerca de duas vezes maior que outros grupos de pacientes. Este estado hipermetabólico persiste por meses após a recuperação do tecido queimado. Por isso a febre não é considerada um sinal de sepse nestes pacientes até que apresentem uma temperatura de 39°C (GREENHALGH *et al.*, 2007).

A disfunção do sistema imune, a abundante colonização bacteriana, a possibilidade de translocação bacteriana gastrointestinal, a hospitalização prolongada e o uso de procedimentos terapêuticos e diagnósticos invasivos contribuem para a sepse nos pacientes queimados. Os micro-organismos infectantes podem ganhar acesso à corrente sanguínea através da própria microbiota da pele do paciente ou da microbiota gastrointestinal (SHARMA *et al.*, 2005; MACEDO *et al.*, 2005).

A bacteremia por bastonetes Gram negativos está mais associada à morte que por Gram positivos. Nas últimas duas décadas a sepse em pacientes queimados foi mais frequentemente secundária a infecção relacionada a cateter ou a pneumonia que à queimadura por si só. Embora a infecção invasiva da ferida como origem primária da sepse em queimados tenha diminuído substancialmente com o advento da terapia de excisão precoce, o choque séptico e a síndrome da disfunção múltipla dos órgãos torna-se uma importante causa de morte após a queimadura ainda que o paciente seja imediatamente admitido em uma unidade de terapia intensiva (UTI) (CHURCH *et al.*, 2006).

Procedimentos invasivos tais como tubos endotraqueais, cateteres intravasculares e urinários afetam os mecanismos normais de defesa do organismo. Infecções de cateteres intravasculares têm grande importância em pacientes queimados uma vez que esses dispositivos frequentemente precisam ser colocados diretamente ou perto do tecido queimado. A sepse associada ao cateter é causada por organismos que migram ao longo do sítio de inserção do cateter e colonizam o mesmo. Portanto, o cateter é suscetível a colonização por micro-organismos presentes na queimadura (SHARMA *et al.*, 2005; MACEDO *et al.*, 2005).

As taxas de infecção da corrente sanguínea associada a cateter em unidades de terapia de queimados descritos pelo National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nos EUA de janeiro de 1995 a junho de 2002 foram 8,8 por 1000 cateteres venosos centrais-dia comparadas com taxas de 7,4 para UTI pediátricas, 7,9 para UTI de trauma e 5,2 para UTI cirúrgicas.

Shupp *et al.* (2010) realizaram nos Estados Unidos um estudo caso-controle retrospectivo com a base de dados do National Burn Repository entre os anos de 1981 e 2007, buscando caracterizar os pacientes grandes queimados quanto à epidemiologia, microbiologia e o desfecho da infecção de sítio sanguíneo. Foram incluídos no estudo todos os pacientes queimados que tiveram complicações infecciosas. Um total de 11.793 pacientes, 3931 casos (com infecção de sítio sanguíneo) e 7862 controles (sem infecção de sítio sanguíneo), foram incluídos no estudo. *Staphylococcus* sp., com predomínio de *S. aureus*, foi o gênero de bactéria Gram positiva mais frequentemente isolado (104 casos), seguido de *Enterococcus* sp (22 casos). *Pseudomonas* sp. (45 casos) foi o mais comum micro-organismo Gram-negativo seguido de *Klebsiella* sp e de *Escherichia coli*. Quanto ao perfil de resistência a antibióticos, há uma predominância quase absoluta de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) em relação aos *S. aureus* sensíveis à meticilina (MSSA).

MRSA foi também o micro-organismo predominante no Singapore General Hospital Burn Centre, em estudo publicado por Shim *et al.* (2007). Nesta pesquisa foram revistos, a partir do banco de dados do hospital, resultados de cultura e de teste de sensibilidade a antimicrobianos de todos os pacientes vítimas de queimaduras internados no período de junho de 2001 a maio 2006. Dos 137 casos de infecção nosocomial, foram 27 casos de infecção de sítio sanguíneo. O principal micro-organismo causador de sepse foi *Staphylococcus* sp coagulase negativo (n = 5), seguido por *Enterobacter* spp (n = 3) e em terceira posição MRSA, *Chryseobacterium* spp e *Aeromonas* spp com n = 2. Já os micro-organismos relacionados à bacteremia/colonização de tecido na ausência de infecção foram *A. baumannii* (n = 30/n = 33), MRSA (n = 20/n = 19) e *P. aeruginosa* (n = 17/n = 20). Shim *et al.* associaram a alta incidência de *A. baumannii* ao clima tropical e à constante introdução de novas cepas ao hospital que chegam colonizando os pacientes.

Keen III *et al.* (2010) conduziram um estudo durante seis anos (janeiro de 2003 a dezembro de 2008) no USAISR Burn Center ICU no Brooke Army Medical Center, nos EUA, que atende a população civil e militar. Um total de 13.727 culturas microbianas dos pacientes da

unidade de queimados foram realizadas no período do estudo. Entre os micro-organismos que foram recuperados, 25% eram de amostras de hemocultura. A *P. aeruginosa* foi o micro-organismo prevalente no sangue. Avaliando a frequência de infecções de sítio sanguíneo em relação ao tempo de internação Keen III *et al.* demonstraram que a bacteremia e a sepse é a mais comum complicação infecciosa em pacientes queimados com tempo prolongado de internação.

Sharma *et al.* (2006) realizaram um estudo no Departamento de Medicina Forense, na Índia, a partir da autópsia de 334 corpos de pessoas que morreram devido a queimadura. Destes, 216 casos (65%) foram classificados no exame *post-mortem* como "septicemia provocada por queimadura". Foram colhidas amostras de sangue do baço para determinar a causa da sepse. *Pseudomonas aeruginosa* foi o mais frequente micro-organismo isolado (29%), seguido de *Klebsiella* sp (28%), *Proteus mirabilis* (8%) e *Staphylococcus* sp coagulase negativo (6%).

Em estudo conduzido no Zimbábue com 50 pacientes de duas unidades de queimados no período de novembro de 1997 e agosto de 1999, 21 pacientes apresentaram sinais de sepse (42%). Um total de 27 culturas sanguíneas foram obtidas, sendo 19 delas colhidas durante os sinais de septicemia. Dentre estas 19 hemoculturas, apenas quatro apresentaram crescimento microbiano. *S. aureus* foi isolado de três pacientes e *S. aureus* associado a *Staphylococcus* sp coagulase negativo cresceram na hemocultura de um paciente. As outras hemoculturas não tiveram crescimento microbiano. Os autores justificam a baixa sensibilidade das hemoculturas pelo uso profilático de antibióticos na admissão dos pacientes (SJÖBERG *et al.*, 2003).

Aldunate *et al.* (2010) estudou as hemoculturas de 99 pacientes no período de dois anos e encontrou como micro-organismos mais prevalentes o *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex com 20,7%, seguido de *Staphylococcus* spp coagulase negativo com 18,50% e *Staphylococcus aureus* com 15,20%.

Murray *et al.* (2007) investigaram a utilidade das hemoculturas para anaeróbios em pacientes de uma unidade de queimados e de trauma de um Centro Médico Militar de Huston, Estados Unidos (EUA). Foram analisados 240 pacientes vítimas de queimaduras com um total de 345 episódios de sepse e 619 hemoculturas positivas. As cinco espécies mais comuns foram *Pseudomonas aeruginosa* (22%), *Staphylococcus* sp coagulase negativo (14%), *Staphylococcus aureus* (13%), *Klebsiella pneumoniae* (13%), e *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex (7%). Somente quatro isolados foram bactérias anaeróbias e todas elas da

espécie *Propionibacterium acnes* (1%). Entretanto, nestes quatro casos não houve uma segunda cultura positiva e os pacientes não apresentavam quadro clínico compatível com sepse por anaeróbio. As conclusões dos autores foram de que a bacteremia por anaeróbios é rara e que a utilização de frascos de hemocultura para anaeróbios não é necessária para pacientes queimados. Por outro lado, a utilização desses frascos mostrou-se útil na detecção de micro-organismos aeróbios facultativos e aeróbios obrigatórios que não foram detectados nos frascos usuais.

Entre janeiro de 2000 e dezembro de 2007, Zorgani *et al.* (2010) realizou um estudo no Centro de cirurgias plásticas de queimados de Trípoli, na Líbia. Todos os pacientes com suspeita de sepse tiveram hemoculturas coletadas e analisadas quanto ao crescimento microbiano. Dos 430 episódios de infecção de sítio sanguíneo 54% foram causados por bactérias Gram positivas, 40% por espécies Gram negativas e 7% por *Candida* spp. Durante o estudo foram isolados quatro micro-organismos principais: *S. aureus*, *Pseudomonas* sp, *Klebsiella pneumoniae* e *Candida* sp. Foram 174 casos de *S. aureus*, dentre os quais 56% foram MRSA. Entre os 24 isolados de *Staphylococcus* sp coagulase negativo, 7 eram resistentes à meticilina. Das 103 culturas com crescimento de *Pseudomonas* spp, mais de 50% eram resistentes à gentamicina, às cefalosporinas de terceira geração e à meropenem. Dos 32 casos de *Klebsiella* sp, 47% eram produtoras de ESBL e 25% foram resistentes a meropenem. Entre as espécies de *Candida* isoladas 55% eram *C. albicans*. Neste estudo Zorgani *et al.* também constataram que a maioria das infecções de sítio sanguíneo foi monomicrobiana (87.9%).

Em estudo prospectivo tipo caso controle conduzido em 2004 na Turquia (ONGURU, 2008) a prevalência de *P. aeruginosa* resistente a imipenem em pacientes hospitalizados no Ankara Numune Education and Research Hospital (ANERH) foi de 44,1%.

O Hospital Regional da Asa Norte em Brasília foi campo de estudo para Macedo *et al.* (2005a) determinar os fatores de risco da sepse em pacientes queimados. O trabalho foi realizado no período de junho de 2001 a maio de 2002, no qual 49 pacientes apresentaram pelo menos um episódio séptico, totalizando 62 episódios. Destes, 58 foram causados por bactérias e 4 por *Candida* sp. Entre os casos de sepse bacteriana, 39 foram por organismos Gram positivos e 19 por bastonetes Gram negativos. As principais bactérias causadoras de sepse foram *Staphylococcus aureus* (46,5%), *Staphylococcus* sp coagulase negativo (20,7%),

*Acinetobacter baumannii* (12,1%), *Enterobacter cloacae* (12,1%), *Klebsiella pneumoniae* (8,6%), e *Pseudomonas aeruginosa* (6,9%).

Macedo *et al* (2005b) descreveu um outro estudo realizado também no Hospital Regional da Asa Norte em Brasília no período de junho de 2001 a fevereiro de 2005. Os 139 pacientes estudados apresentaram um total de 171 episódios de sepse, 158 bacterianas e 13 devido a *Candida* sp. Dos 158 episódios de sepse bacteriana, 57,6% foram devido a gram-positivos, 34,8%, a gram-negativos e 7,6%, aos dois grupos de bactérias. *S. aureus* foi isolado em 39% dos casos, destes 37% eram MRSA. Quanto à sensibilidade antimicrobiana das bactérias gram-negativas, *Acinetobacter* sp., que foi o segundo maior agente causador de sepse (12%) se mostrou sensível ao imipenem em 86% dos episódios e com baixa sensibilidade aos outros antibióticos testados. *P. aeruginosa* foi o terceiro agente causador de sepse, com 11% dos casos, e apresentou sinais de resistência aos carbapenêmicos, aos aminoglicosídeos e às quinolonas e sensibilidade reduzida às cefalosporinas, inclusive à ceftazidima. *E. cloacae* apresentou sensibilidade acima de 80% à imipenem, à amicacina e à ciprofloxacino e 54% das cepas eram produtoras de beta-lactamase de espectro estendido.

Micro-organismos resistentes a antimicrobianos, tais como MRSA (methicilin resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin Resistant *Enterococcus*) e bastonetes Gram-negativos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e vários membros da família Enterobacteriaceae têm sido associados a infecções em pacientes queimados. Fatores de risco para a aquisição de um germe multirresistente incluem o uso de antimicrobianos, a duração prolongada da hospitalização, procedimentos invasivos, o estado comatoso e a idade avançada (CHURCH *et al.*, 2006).

*Pseudomonas aeruginosa* é a pseudomônada mais frequentemente isolada de amostras clínicas. A infecção por esse agente prevalece em pacientes com feridas de queimaduras, pois costuma ocorrer em qualquer local onde exista tendência ao acúmulo de umidade. O significativo aumento da incidência de *Pseudomonas aeruginosa* durante a primeira semana de admissão, em comparação com o dia da admissão, sugere uma origem nosocomial, e também sugere um perigo para a disseminação de infecções futuras entre os pacientes internados, sendo essa bactéria um dos líderes causadores de infecções nosocomiais (RASTEGAR LARI *et al.*, 1998).

*Pseudomonas aeruginosa* produz várias substâncias que com capacidade de aumentar a colonização e a infecção dos tecidos do hospedeiro. Essas substâncias, juntamente com uma variedade de fatores de virulência, incluindo lipopolissacarídeo (LPS), exotoxina A, leucocidina, viscosidade extracelular, proteases, fosfolipase e várias outras enzimas tornam *P. aeruginosa* a bactéria de maior importância clínica entre os bastonetes Gram negativos não fermentadores de glicose (WINN JR, 2008).

O tratamento das infecções causadas por *P. aeruginosa* pode ser difícil. Um espectro relativamente estreito de agentes antimicrobianos mostra-se efetivo contra essa espécie, incluindo as carboxipenicilinas, as ureidopenicilinas (piperacilina), as cefalosporinas antipseudomonas (ceftazidima), os monobactams (aztreonam), os carbapenêmicos (imipenem, meropenem) as quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) e os aminoglicosídeos (gentamicina, ampicacina, tobramicina). Quase todas as cepas são resistentes a outras penicilinas e cefalosporinas incluindo ampicilina, cefuroxima e cefotaxima. *P. aeruginosa* tem a capacidade de transportar plasmídios com múltipla resistência e essa característica levou ao aparecimento de algumas cepas resistentes a todos os antibióticos confiáveis (WINN JR, 2008).

Evitar ou retardar infecções por *Pseudomonas aeruginosa* provoca grandes benefícios quanto à morbidade e à mortalidade, especialmente quando o tamanho da lesão e a idade do paciente queimado aumentam (LEE, 1990). Pruitt *et al.*, em 1998, documentaram que nos 57 casos de infecção invasiva da ferida houve 26 casos de bacteremia secundária por *Pseudomonas aeruginosa*. Severas infecções ou bacteremia estão associadas a altas taxas de mortalidade e são freqüentemente difíceis de serem tratadas, pois a quantidade de agentes antimicrobianos usados contra *Pseudomonas aeruginosa* é limitada. Além disso, esse microrganismo exibe notável habilidade para adquirir resistência a esses agentes (ROSSOLINI *et al.*, 2005).

Pacientes com extensas lesões por queimadura são especialmente susceptíveis à colonização por MRSA causada pela perda da barreira da pele e pela redução da capacidade imunológica (COOK, 1998). Um problema adicional é causado pela sobrevivência intracelular de *Staphylococcus spp* em leucócitos polimorfonucleares, pois a função bactericida dessas células está diminuída nas queimaduras, permitindo, assim, a sobrevivência da bactéria por mais tempo (FUCHS, 2002).

*Acinetobacter baumannii* tem emergido como uma importante causa de infecção da ferida em queimados, sendo responsável por 11% a 13% dos casos. Em pacientes com infecção da ferida por *A. baumannii*, 46% desenvolvem infecção da corrente sanguínea e destes, 38% acabam indo a óbito (MACEDO *et al.*, 2006). *Acinetobacter baumannii* é um microrganismo não fermentador, usualmente resistente aos antimicrobianos, principalmente beta-lactâmicos e carbapenems (WINN, 2008). A alta incidência de septicemia por esse microrganismo pode ter sido ligada ao uso de antimicrobianos de amplo espectro, os quais podem estar alterando mais ainda os padrões de susceptibilidade dos patógenos nosocomiais (TROTIER, 2007). A colistina é o único agente antibacteriano que demonstrou ser ativo contra *Acinetobacter multirresistente* (WINN, 2008).

A aquisição de metalo-betalactamases entre bactérias gram-negativas não fermentadoras representa um risco epidemiológico, por conferirem resistência não apenas aos carbapenêmicos, mas a todos os beta-lactâmicos, e são freqüentemente associadas à resistência aos aminoglicosídeos. Outro motivo é que os genes que codificam as enzimas metalo-beta-lactamases comumente carregam elementos móveis que podem se disseminar horizontalmente entre as cepas (MENDES, 2006).

As enterobactérias causam infecção em queimados por translocação bacteriana, que é definida como a passagem bacteriana através da mucosa epitelial do intestino alcançando os linfonodos mesentéricos podendo então atingir outros órgãos (SHALABY *et al.*, 1998). Este gênero bacteriano está ainda muito envolvido em septicemia de acordo com o estudo de Macedo *et al.* (2005a) anteriormente citado, no qual *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae* foram causas de sepse em 12,1% e 8,6% dos pacientes, respectivamente.

Infecções invasivas por *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. e outros fungos oportunistas são uma importante causa emergente de morbidade e mortalidade tardia em pacientes com queimaduras graves. Estudos têm revelado que a colonização por *Candida* parece ser primariamente de fonte endógena, enquanto que a infecção por fungos filamentosos originam-se do ambiente e podem ser encontrados no ar e no sistema de ventilação (SHARMA *et al.*, 2005).

Pacientes queimados devem ser rigorosamente examinados para determinar o sítio e a origem da infecção, incluindo a inspeção de toda a superfície da área queimada, a análise da cultura da urina, sangue e amostras de secreções respiratórias. O uso empírico de antibióticos de

amplo espectro direcionado à mais recente espécie de micro-organismo isolado das culturas de tecido e de outros espécimes clínicos deve ser instituído o quanto antes (CHURCH *et al.*, 2006).

## **6. DISCUSSÃO**

O estado metabólico e imunológico dos pacientes queimados é altamente diferenciado o que os torna um grupo crítico que necessita de atenção especializada da equipe de trabalhadores da saúde. Como estes pacientes têm o sistema imunológico deficiente por diversos fatores, eles são mais susceptíveis à infecção. Ao mesmo tempo, o diagnóstico de infecção para eles é também mais difícil, pois os sinais clínicos exibidos por todos os outros grupos de pacientes não se aplicam aos grandes queimados devido ao fato de que seu metabolismo já é alterado. Há uma dificuldade, portanto, em definir e em identificar o episódio séptico nos grandes queimados.

Sabe-se que a sepse é uma importante causa de morte nestes pacientes e que uma intervenção com antibioticoterapia precoce é de fundamental importância para a sobrevivência dos mesmos. Os micro-organismos que causam sepse em pacientes da UTQ são frequentemente multirresistentes devido tanto ao perfil de bactérias que costumam colonizar o queimado quanto ao uso extensivo de antibioticoterapia empírica nestes pacientes.

Nesta revisão pode-se observar que a sepse em queimados é causada principalmente por *Staphylococcus*, sobretudo *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* sp, *Acinetobacter baumannii* e por enterobactérias, principalmente *Klebsiella* sp e *Enterobacter* sp. Em estudos como no de Sharma *et al.* (2006), Murray *et al.* (2007), Aldunate *et al.* (2010) e de Keen III *et al.* (2010) foi possível observar um predomínio de bastonetes Gram negativos como causadores de sepse ao contrário dos estudos de Shupp *et al.* (2010), Shim *et al.* (2007), Sjöberg *et al.* (2003), Zorgani *et al.* (2010) e Macedo *et al.* (2005a,b) em que houve uma predominância de bactérias Gram positivas, destacando-se o *S. aureus*. A frequência dos micro-organismos causadores de sepse difere um pouco entre os estudos, pois depende da microbiota presente no hospital e dos tipos de antibióticos que são utilizados, pois estes exercem uma pressão seletiva na microbiota hospitalar. Desta forma, o ideal é que cada unidade hospitalar realize estudos de incidência de micro-organismos causadores de sepse e tracem seu próprio perfil.

Infecções por vírus não foram abordadas ou observadas nos estudos possivelmente por não ser prática rotineira as análises laboratoriais da infecção viral em casos de sepse. A infecção por anaeróbios mostrou-se pouco frequente no estudo de Murray *et al.* (2007), mas talvez

necessite um número maior de pesquisas de incidência direcionadas para bactérias anaeróbias em UTQ para se chegar a uma conclusão.

A disseminação de bastonetes Gram negativos não fermentadores como a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii* é favorecida em países de clima tropical, devido à umidade elevada. Estes micro-organismos, quando isolados de hemoculturas de pacientes queimados, apresentam frequentemente perfis de resistência a antimicrobianos. MRSA são descritos em quase todos os estudos epidemiológicos de queimados. Bastonetes Gram negativos resistentes a cefalosporinas também tem se tornado frequentes o que tem levado ao uso intensivo de carbapenêmicos. A resistência a imipenem e a meropenem ocorre em muitos estudos provavelmente devido à pressão seletiva que tem ocorrido nos últimos anos pelo aumento no consumo destes antibióticos.

É iminente a necessidade de se desenvolver novos antimicrobianos para tratamento de bastonetes Gram negativos pan-resistentes, sobretudo para o *A. baumannii*. A polimixina B e a colistina tem se tornado, muitas vezes, as únicas alternativas terapêuticas contra esta espécie bacteriana.

O tratamento de infecções por *Pseudomonas* com ceftazidima têm demonstrado não ser mais tão eficaz quanto era no passado. Nos estudos mais recentes em UTQ pode-se observar que frequentemente este gênero bacteriano mostra-se resistente *in vitro* à ceftazidima.

A freqüência com que MRSA causam infecções em queimados torna o uso de vancomicina, antibiótico de escolha no tratamento de MRSA, cada vez maior. Entretanto, já existem relatos de falha terapêutica com vancomicina ainda que *in vitro* o *S. aureus* tenha se mostrado sensível a este antibiótico (SORIANO *et al.*, 2008). A difusão de cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina é um problema que deve ser considerado como iminente.

Este perfil de grande resistência a antimicrobianos nos grandes queimados demonstra a necessidade de urgentes medidas para se restringir a disseminação de espécies multirresistentes em unidades de queimados. Esses métodos incluem isolamento de pacientes contaminados, sensível restrição na administração de agentes antimicrobianos e procedimentos higiênicos de desinfecção (WEBER, 2004).

Como são freqüentes as infecções no grande queimado, o uso de antimicrobianos de amplo espectro nestes pacientes é comum. Tal situação contribui para a seleção de micro-

organismos multirresistentes e também favorece as infecções fúngicas. Como foi possível observar em muitos estudos epidemiológicos dos micro-organismos causadores de septicemia não é rara a sepse fúngica, principalmente por *Candida*.

As taxas de infecção sanguínea associada a cateter intravascular são maiores entre pacientes queimados que em outros grupos. Estes dois fatos são relativos à disseminação hematogênica por cateter que frequentemente estão relacionados à colonização ou infecção do tecido queimado e à freqüente necessidade de introduzir o cateter próximo ou através da queimadura em pacientes grandes queimados. É fundamental que se façam treinamentos periódicos para implantação de cateteres vasculares em pacientes queimados buscando reduzir o número de episódios de sepse relacionados a este dispositivo.

A coleta de swab de queimadura para cultura de vigilância, apesar ser pouco valorosa para prever infecção, pode auxiliar no tratamento da sepse até que seja realizado o teste de sensibilidade a antimicrobianos do micro-organismo isolado na hemocultura. Porém, deve-se dar preferência à cultura de tecido de biópsia por ter melhor correlação com infecção que a cultura de material colhido com swab.

Em queimados a morbidade e mortalidade podem ser reduzidas por medidas adotadas para se evitar infecção nosocomial ou para se retardar o início de infecção tanto quanto possível. A cuidadosa lavagem das mãos, antes e após o manuseio do paciente, são indispensáveis na prevenção e no controle da transmissão de micro-organismos entre os pacientes do hospital.

Uma constante vigilância de infecções em unidades de queimados é muito importante, pois novos microrganismos resistentes podem ser rapidamente isolados e confinados. A educação permanente da equipe médica e de enfermagem é fundamental para reduzir as infecções nas UTQs.

## 7. CONCLUSÃO

*Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterococcus* sp., *Candida* sp e enterobactérias como *Klebsiella* sp. e *Enterobacter* sp. são os principais micro-organismos causadores de sepse em pacientes queimados.

Em geral, os bastonetes Gram negativos mostraram ampla resistência a antimicrobianos. As enterobactérias que causam sepse são muitas vezes produtoras de ESBL e *A. baumannii* multirresistentes surgem com muita frequência nas UTQ. Já entre micro-organismos Gram positivos a resistência a antimicrobianos é mais frequentemente representada por MRSA.

Conhecer o perfil microbiológico das infecções dos grandes queimados é importante para direcionar a terapêutica empírica com antimicrobianos e para auxiliar na criação de protocolos de prevenção de sepse em pacientes queimados. Entretanto, cada hospital deve realizar um estudo de incidência de micro-organismos causadores de sepse e do fenótipo de resistência dos mesmos em sua unidade.

## REFERÊNCIAS

- ALDUNATE, J. L. C. B. *et al.*. Perfil bacteriológico de uma UTI de queimados num hospital quaternário. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 25(supl), p. 1-102; 2010.
- BRANSKI *et al.*. Emerging Burn Infection. **Surgical Infections**, v. 10, nº 5, 2009.
- CAKIR, B.; YEGEN, B. C. Systemic responses to burn injury. **Turkish Journal of Medical Science**, v. 34, p. 215–226, 2004.
- CHIN, H.; TAN, B. H.; SONG, C. Five-year review of infections in a burn intensive care unit: High incidence of *Acinetobacter baumannii* in a tropical climate. **Burns**, v. 33, n. 8, p. 1008-1014, 2007.
- CHURCH, D. *et al.* Burn Wound Infections. **Clinical Microbiology Reviews**, p. 403–434, abril 2006.
- COOK, N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* versus the burn patient. **Burns**, v. 24, n. 2, p. 91-8, 1998.
- FERNANDES, A. T. *et al.* Infecção em Queimados. In: \_\_\_\_\_. **Infecção Hospitalar e Suas Interfaces na Área da Saúde**, Rio de Janeiro: Atheneu, 2004. p.657-669.
- FUCHS, P. *et al.* MRSA-retrospective analysis of an outbreak in the burn centre Aachen. **Burns**, v. 28, n. 6, p. 575-578, 2002.
- GRAGNANI A. *et al.* Análise microbiológica em queimaduras. **Revista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 20, n.4, p. 237-40, 2005.
- GREENHALGH *et al.*. American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns. **Journal of Burn Care and Research**, v. 28. n. 6, 2007.
- KEEN III *et al.* Incidence and bacteriology of burn infections at a military burn center. **Burns**, v. 36, n. 4, p. 461-468, 2010.
- LAITANO F. F. *et al.*. Estudo comparativo entre o exame de cultura da biópsia e do “swab” cutâneo para o diagnóstico de infecção em pacientes queimados do HPS-Porto Alegre. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 23, n.3, p. 162-6, 2008.
- LEE, J. J. *et al.*. Infection control in a burn center. **Journal of Burn Care and Rehabilitation**, v. 11, n. 6, p. 575-580, 1990.
- MACEDO *et al.* Fatores de risco da sepse em pacientes queimados. **Revista do colégio Brasileiro de cirurgiões**, v. 32, n. 4, p. 173-177, 2005a.
- MACEDO *et al.* Sepse no paciente queimado: estudo microbiológico e da sensibilidade antimicrobiana. **Revista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 20, n. 4, p. 220-224, 2005b.

MACEDO, J. L. S.; SANTOS, J. B. Complicações infecciosas em pacientes queimados. **Revista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 21, n. 2, p. 108-11, 2006.

MACIEL, E. L. J.; SERRA, M. C. V. F. **Tratado de Queimaduras**. São Paulo, Atheneu, 2004.

MENDES, R. E. *et al.* Metallo-beta-lactamases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 2, 2006.

MURRAY, C. K. *et al.* Analysis of anaerobic blood cultures in burned patients. **Burns**, v. 33, n. 5, p. 561-564, 2007.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2002, Issued August 2002, **American Journal of Infection Control**, v. 30, p. 458-475, 2002.

ONGURU, P. *et al.* Risk Factors for Imipenem-Resistant *P. aeruginosa*. **Journal Korean of Medical Science**, v. 23, p. 982-987, 2008.

PRUITT B. A. J. R. Burn wound infections: current status. **World Journal of Surgery**, v. 22, p.135, 1998.

RASTEGAR LARI, A.; BAHRAMI HONAR, H.; ALAGHEHBANDAN, R. *Pseudomonas infections* in Tohid Burn Center, Iran. **Burns**, v. 24, n. 7, p. 637-41, 1998.

ROSSOLINI, G. M.; MANTENGOLI, E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 11 Suppl 4, Jul, p. 17-32, 2005.

SHALABY H.A.; HIGAZI M.; EL FAR N. Selective gastrointestinal decontamination and burn wound sepsis. **Annals of Burns and Fire Disasters** - v. 11, n. 1 - Março, 1998.

SHARMA, B. R. *et al.* Septicemia: The Principal Killer of Burns Patients. **American Journal of Infectious Diseases**, v. 1, n. 3, p. 132-138, 2005.

SHARMA *et al.*, B. R. Septicemia as a cause of death in burns: An autopsy study. **Burns**, v.32, n. 5, p. 545-549, 2006.

SHUPP, J.W. *et al.* Epidemiology of Bloodstream Infections in Burn-Injured Patients: A Review of the National Burn Repository. **Journal of Burn Care & Research**, v. 31, n. 4, p. 521-528, 2010.

SJÖBERG *et al.* Comparison of surface swab cultures and quantitative tissue biopsy cultures to predict sepsis in burn patients: a prospective study. **Journal of Burn Care & Research**, v. 24, n. 6, p. 365-370, 2003.

SORIANO, A. *et al.* Influence of vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Clinical Infectious Disease**, v. 46, p. 193-200, 15 jan 2008.

TROTTIER, V. *et al.* Outcomes of *Acinetobacter baumannii* Infection in Critically ill Burned Patients. **Journal of Burn Care & Research**, v. 28, n. 2, 2007.

WEBER, J.; MCMANUS, A. Infection control in burn patients. **Burns**, v. 30, p. 16-24, 2004.

WHO: **Violence and Injury Prevention and Disability (VIP)** – Burns. Disponível em: [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/other\\_injury/burns/en/index.html](http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/burns/en/index.html). Acesso em: 24/02/2011.

WINKELSTEIN, A. U. What are the immunological alterations induced by burn injury? **Journal of Trauma**, v. 24, p. S72-S83, 1984.

WINN JR., Washington C. *et al.*. KONEMAN, **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ZANON, U.; NEVES, J. **Infecções Hospitalares – Prevenção, Diagnóstico e Tratamento**. Rio de Janeiro, MEDSI, 1987. p. 165-198 e 697-717.

ZORGANI, A. *et al.* Trends in nosocomial bloodstream infections in a Burn intensive care unit: an eight-year survey. **Annals of Burns and Fire Disasters**, v. 23, n. 2, 2010.