



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de São José dos Campos  
Instituto de Ciência e Tecnologia

**LEONARDO MOURA BRASIL DA ROCHA SANTOS**

**EXISTE RELAÇÃO ENTRE A CULTURA DE SALIVA E  
HEMOCULTURA PARA *Klebsiella* spp. EM PACIENTES  
CRÍTICOS?**

**LEONARDO MOURA BRASIL DA ROCHA SANTOS**

**EXISTE RELAÇÃO ENTRE A CULTURA DE SALIVA E  
HEMOCULTURA PARA *Klebsiella* spp. EM PACIENTES CRÍTICOS?**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE pelo Programa de Pós- Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL.

Área: Microbiologia / Imunologia. Linha de pesquisa: Doenças infecciosas de interesse médico-odontológico.

Orientadora: Profa. Assoc. Luciane Dias de Oliveira

São José dos Campos

2021

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2021]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Santos, Leonardo Moura Brasil da Rocha

Existe relação entre a cultura de saliva e hemocultura para *Klebsiella* spp. em pacientes críticos? / Leonardo Moura Brasil da Rocha Santos. – São José dos Campos : [s.n.], 2021.  
36 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) – Pós-graduação em Biopatologia Bucal – Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2021.

Orientadora: Luciane Dias de Oliveira .

1. *Klebsiella* spp. 2. Saliva. 3. Hemocultura . 4. Farmacorresistência bacteriana múltipla. 5. Cuidados críticos. I. Oliveira , Luciane Dias de, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' – Unesp. IV. Universidade Estadual Paulista (Unesp). V. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Assoc. Luciane Dias de Oliveira** (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

**Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira**

Universidade Brasil

São Paulo

**Prof. Dr. Lucas de Paula Ramos**

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 9 de Agosto de 2021.

## SUMÁRIO

|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUMO.....</b>                                                             | <b>4</b>  |
| <b>ABSTRACT.....</b>                                                           | <b>5</b>  |
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                      | <b>6</b>  |
| <b>2 PROPOSIÇÃO.....</b>                                                       | <b>11</b> |
| <b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>                                               | <b>12</b> |
| <b>3.1 Os dados.....</b>                                                       | <b>12</b> |
| <b>3.1.1 Coleta dos dados.....</b>                                             | <b>12</b> |
| <b>3.1.2 As culturas de vigilância utilizadas.....</b>                         | <b>14</b> |
| <b>3.2 Análise estatística.....</b>                                            | <b>17</b> |
| <b>3.2.1 Cálculo do n-amstral.....</b>                                         | <b>17</b> |
| <b>3.2.2 Busca de correlações.....</b>                                         | <b>18</b> |
| <b>4 RESULTADO.....</b>                                                        | <b>20</b> |
| <b>4.1 Quantificação de culturas positivas para <i>Klebsiella spp</i>.....</b> | <b>21</b> |
| <b>4.2 Busca de correlação.....</b>                                            | <b>23</b> |
| <b>5 DISCUSSÃO.....</b>                                                        | <b>26</b> |
| <b>6 CONCLUSÃO.....</b>                                                        | <b>31</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                        | <b>32</b> |

Santos LMBR. Existe relação entre a cultura de saliva e hemocultura para *Klebsiella* spp. em pacientes críticos? [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2021.

## RESUMO

O impacto global do surgimento de bactérias multirresistentes leva a necessidade de maiores pesquisas para seu controle, vigilância, identificação, descolonização e novos tratamentos, com destaque para *Klebsiella spp.*, devido sua importância clínica, virulência e alta prevalência. Pacientes de Unidades de Terapia Intensiva são mais vulneráveis a essa ameaça, necessitando medidas rígidas de controle, identificação precoce, profilaxias e tratamento. Dentro desse contexto uma estratégia é a utilização de culturas de sangue, urina, secreção traqueal, swab anal, axilar e nasal, para identificação do agente bacteriano, mas não é validado cultura de saliva, que por sua vez é meio de cultura para diversos tipos de bactérias, além da microbiota oral participa de diversos tipos fisiopatológicos como pneumonia de aspiração e endocardite mostrando sua disseminação pela corrente sanguínea, essas características conferem relevância clínica. A proposta desse trabalho é validar a cultura de saliva em ambiente de unidade de terapia intensiva determinando seu valor diagnóstico para infecção, sendo a metodologia usada análise estatística com busca de correlações dos resultados de hemoculturas e culturas de saliva proveniente do banco de dados do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde de um hospital particular de São José dos Campos. Foram avaliados os resultados de cultura de vigilância do período de 16/01/2018 a 04/06/2021 totalizando 323 culturas pareadas entre saliva, secreção traqueal, sangue e urina provenientes de pacientes que estavam em mais de 5 dias de internação hospitalar e se encontravam na unidade de terapia intensiva. Foi analisado através de método estatístico a relação entre a presença de *Klebsiella spp.* na cultura de saliva e hemocultura além correlacionando com dados de identificação, gravidade e desfecho. Sendo observado que a cultura de saliva infere os resultados de hemoculturas em relação *Klebsiella spp* em 0.25313 (p) (p 0,001) demonstrando que existe relação entre esses dois sítios de culturas.

Palavras-chave: *Klebsiella spp.* Saliva. Hemocultura. Farmacorresistência bacteriana múltipla. Cuidados críticos. Unidade de terapia intensiva.

*Santos LMBR. Is there a relationship between saliva culture and blood culture for Klebsiella spp. in critically ill patients?[dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2021.*

## **ABSTRACT**

*The global impact of the emergence of multi-resistant bacteria leads to the need for further research for its control, surveillance, identification, decolonization and new treatments, with emphasis on Klebsiella spp., due to its clinical importance, virulence and high prevalence. Intensive Care Unit patients are more vulnerable to this threat, requiring strict control measures, early identification, prophylaxis and treatment. Within this context, a strategy is to use cultures of blood, urine, tracheal secretion, anal, axillary and nasal swab to identify the bacterial agent, but saliva culture is not validated, which in turn is a culture medium for different types. of bacteria, in addition to the oral microbiota participates in several pathophysiological types such as aspiration pneumonia and endocarditis showing its dissemination through the bloodstream, these characteristics confer clinical relevance. The purpose of this work is to validate the culture of saliva in an intensive care unit setting, determining its diagnostic value for infection, and the methodology used will be statistical analysis with the search for correlations of the results of blood cultures and saliva cultures from the Service's database. of Infection Control Related to Health Care at a private hospital in São José dos Campos. Surveillance culture results were obtained from 01/16/2018 to 06/04/2021, totaling 323 paired cultures between saliva, tracheal secretion, blood and urine from patients who had been hospitalized for more than 5 days and if found in the intensive care unit. The relationship between the presence of Klebsiella spp. in saliva and blood cultures was analyzed using a statistical method, in addition to correlating with identification, severity and outcome data. Being observed that the saliva culture infers the results of blood cultures in relation to Klebsiella spp in 0.25313 ( $\rho$ ) ( $p$  0.001) demonstrated that there is a relationship between these two culture sites.*

*Keywords: Klebsiella spp. Saliva. Blood culture. Drug resistance. Critical care. Intensive care units.*

## 1 INTRODUÇÃO

Na década de 40 com a produção em massa das penicilinas gerou uma grande expectativa que a guerra contra os micro-organismos estava perto do fim e conseguiríamos vencer, mas nossas expectativas foram rapidamente desfeitas com a descoberta que esses organismos não só desenvolviam mecanismos de resistência, mas também com a rápida velocidade do seu desenvolvimento. Em contra- partida a indústria farmacêutica conseguia desenvolver novos fármacos para combater esses agentes em passos semelhantes.

O surgimento da resistência bacteriana aos antibióticos inicia desde a descoberta do próprio antibiótico, devido ao uso da penicilina contra *Staphylococcus aureus* em menos de um ano de exposição registrou surgimento de resistência. Na década de 80 foram descobertas as bactérias Gram negativas com resistência a betalactamases. Conforme ocorre o surgimento de novos antibióticos diferentes tipos de resistência foram desenvolvendo (Rapp, Urban, 2012). A resistência ao carbapenêmicos iniciou em 1990 primeiramente nas *Pseudomonas* e em 1999 já havia relatos de *Klebsiella* spp resistentes a esses fármacos (Rapp, Urban, 2012). As enterobactérias, com alto poder de transferência de mecanismos de resistência (principalmente plasmidial), que atravessavam fronteiras de países e continentes se espalhando pelo mundo. Não é um exagero considerar as bactérias multirresistentes como uma pandemia, entretanto elas ocorrem predominantemente no sistema hospitalar, de forma gradual e raramente são causa de desastres agudos (Maves et al., 2019). Tornando um grande problema de saúde mundial. (Jernigan et al., 2020)

Sabe-se que estas bactérias possuem uma alta capacidade de adquirir resistência aos antibióticos por diversos mecanismos, caso essa resistência adquirida for por pelo menos 1 agente de três ou mais classes de antimicrobianos

define-se a multirresistência (Magiorakos et al., 2012). As infecções causadas por essas bactérias são difíceis de tratar e estão associadas com alta morbidade, aumento da mortalidade e custo de saúde (Schwaber, Carmeli, 2009; Giske et al., 2008; WHO, 2018). Além disso, essas bactérias apresentam alta capacidade de disseminar entre pessoas, ambientes, e são capazes de transferir seus mecanismos de resistência para outras espécies bacterianas. Em casos mais graves de infecção a opção de tratamento são os carbapenêmicos. Com o desenvolvimento da resistência aos carbapenêmicos cada vez mais frequente, sendo mais comum seu desenvolvimento nas enterobactérias, observa-se um aumento da mortalidade em pacientes com essas infecções (Rapp, Urban, 2012; Cox, 2019), tornando-se uma das maiores ameaças a saúde das pessoas, ao desenvolvimento de novas tecnologias, e à segurança alimentar, não poupando ninguém, afetando todas as pessoas de qualquer país, idade e nível social. Desenvolve naturalmente pelo mau uso de antibióticos seja em humanos, animais ou alimentos acelerando o processo de resistência microbiológica (WHO, 2018).

No ambiente hospitalar, à medida que os tratamentos se especializavam com as novas opções terapêuticas, novas tecnologias, permitindo maior sobrevida a pacientes em geral, e o aumento do número de pacientes com idade mais avançada e imunossuprimidos, as bactérias no contexto hospitalar tornaram-se foco de preocupação. Em uma estimativa de 2002 foram contabilizados 1,7 milhões de infecções adquiridas em ambiente hospitalar (4,5 em cada 100 admissões) levando a quase 99 000 mil mortes sendo a sexta maior causa de morte nos EUA, com custo estimado de 5 a 10 bilhões de dólares (Peleg, Hooper, 2010).

Em 2008 a maioria das infecções hospitalares nos Estados Unidos eram causadas por um grupo de patógenos intitulados de "ESKAPE" (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e espécies de *Enterobacterias*) sendo capazes de gerar resistência aos antibióticos e disseminar pelo ambiente,

limitando as opções terapêuticas (Boucher et al., 2009).

Pacientes de Terapia Intensiva são particularmente vulneráveis a essas infecções uma vez que frequentemente estão em estado de imunossupressão, sofrem pressão de colonização e pressão seletiva devido ao uso de antibióticos de amplo espectro (Hynes et al., 2002; Bonten, 2009). Aumentando a incidência de bactérias multirresistentes (Hidron et al., 2008), levando uma preocupação adicional pela escassez de opções terapêuticas (Boucher, 2009; Kollef, Fraser, 2001). Agora a produção de novos antibióticos não acompanha mais a velocidade do desenvolvimento do mecanismo de resistência bacteriana. Sendo não raro o resultado do antibiograma sem opção terapêutica (Cox et al., 2019), e no contexto de terapia intensiva e hospitalar o destaque é para *Klebsiella* spp., devido sua importância clínica, virulência e alta prevalência, sendo necessário estratégias específicas.

Em 2013, o centro de prevenção e controle de doenças americano (*Center of Disease Control and Prevention*) publicou um relatório intitulado “Antibiotic Resistance Threats in United States, 2013” que fez uma estimativa dos patógenos resistentes aos antibióticos nos EUA. Foi usado como instrumento para guiar políticas contra a resistência antimicrobiana (Jernigan, Hatfield, 2020).

Em 2020 o CDC atualiza a estimativa americana desses micro-organismos com dados coletados por uma coorte de 2012 a 2017, fazendo uma análise dos resultados das políticas nacionais no sistema de saúde. Foi observado que as enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos mantiveram a incidência a despeito dessas políticas de controle e no grupo de bactérias produtoras de betalactameses de espectro estendido (ESBL) houve aumento na sua incidência. Esse estudo indicou a necessidade de estratégias mais eficientes de identificação e prevenção da disseminação nas populações de risco, aumentando a vigilância local e atividades de prevenção (Jernigan et al., 2020; Paul et al., 2020; Toth et al., 2017).

Este assunto gerou tamanha preocupação que o CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) alertou que a resistência aos antibióticos como um dos maiores desafio para a saúde da humanidade no mundo, já que não há novos fármacos sendo lançados, portanto o tratamento destas infecções tornou-se um desafio (CDC, 2017). Acrescenta-se a esta preocupação o fato dessas bactérias estarem sendo encontradas fora do ambiente hospitalar, especialmente em infecções urinárias. Sabendo disso a Organização Mundial da Saúde (OMS) montou um plano de ação que consiste em 5 estratégias:

- a) Aumento da vigilância sobre as bactérias multirresistente. entendimento quanto mecanismo de resistência;
- b) Fortalecimento em pesquisa;
- c) Reduzir a incidência de infecção;
- d) Otimizar o uso de antibiótico;
- e) Promover medidas sustentáveis contra a resistência microbiológica.

Nesse contexto, medidas de prevenção passaram a ser de suma importância, visto que são medidas sustentáveis de controle de infecção bacteriana, além de controlar a disseminação das bactérias multirresistentes. As medidas de controle prevenção de transmissão e crescimento de bactérias multirresistentes mais conhecidas são (1) Controle do uso de antimicrobianos, minimizando a pressão seletiva do desenvolvimento de resistência; (2) Higiene das mãos e precaução de contato, reduzindo a contaminação cruzada; (3) Banhos de descolonização com clorexidina, descontaminação de orofaringe e digestiva, estratégias de diminuição da prevalência de colonização de bactérias multirresistentes como potencial de diminuir a incidência de infecções por elas; (4) Culturas de vigilância, que visa a busca ativa de portadores dessas bactérias para realizar medidas de isolamento e evitar a disseminação dessas bactérias;(5)

Vigilância epidemiológica determinar o perfil microbiológico e de resistência prevalente para otimizar a antibioticoterapia nas UTIs, detectar mudança no perfil microbiológico a fim de detectar surtos e realizar estratégias de prevenção e controle. (6) Cuidados com dispositivos invasivos que são ótimos meios de formação de biofilme e fim levar a infecção, (7) Controle ambiental com lavagem terminais nos leitos diminuindo a prevalência das bactérias no meio (Marchaim, 2019; Teerawattanapong et al., 2017; Strich, Palmore, 2017; Doernberg, Chambers, 2017).

As pesquisas tem evoluído também para estratégias para descolonização do paciente com tentativas em ainda em ambiente hospitalar ou em ambiente domiciliar. Para as infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), o uso de enxaguante bucal com clorexidina, banhos de clorexidina e uso de mupirocina nasal por 5 dias duas vezes ao mês por seis meses apresentou redução em infecção de 40 % de qualquer causa. (Huang et al., 2013; Huang et al., 2019). Estratégias para descontaminação de orofaringe e trato digestivo em paciente sob ventilação mecânica com expectativa e permanecer no suporte ventilatório por um período maior que 72 horas demonstrou uma redução de mortalidade geral de qualquer causa de 3,5% em relação ao cuidado usual, possivelmente reduzindo a incidência de cepas multirresistentes (de Smet, 2013), além de banhos diários com panos impregnados com clorexidina reduziu o risco de adquirir infecções de corrente sanguínea adquiridas no hospital (Climo et al., 2013).

Dentre as políticas de vigilância a monitorização das bactérias e seu padrão de resistência utilizam materiais de cultura clínica; podendo ser estéreis (sangue, osso, líquido cérebro espinhal, líquido peritoneal, líquido pleural, líquido sinovial), não estéreis (urina, escarro, secreção traqueal, feridas), e de vigilância (retal, perianal, axilar e nasal). Esses isolados podem não representar uma infecção verdadeira, mas servem como potencial reservatório de transmissão,

fator de risco para o surgimento de infecção, e parâmetro na escolha da antibioticoterapia. (Jenigan et al., 2020).

A cavidade oral possui a segunda comunidade microbiana mais diversa do corpo só perdendo para o trato gastrointestinal (Kilian, 2016) somado a isso tem-se o fato da microbiota oral participar no processo fisiopatológico de diversas doenças de relevância médica, tais como a pneumonia aspirativa (Mandell, 2019), a associação de má higiene oral com o aumento da incidência de endocardite, comprovando a íntima relação da microbiota oral com a corrente sanguínea (Lockhart et al., 2009). Outras doenças sistêmicas tais como diabetes tipo II, câncer de pâncreas, doença de Crohn em pediatria, além de doenças bucais tais como caries e doenças periodontais (Krishnan et al., 2017) e cânceres bucais (Mager et al., 2005).

A saliva representa uma fonte segura e não invasiva de informações potencialmente úteis que podem facilitar a avaliação do estado de saúde e a presença de doenças (Farnaud et al., 2010) no entanto, a cultura salivar não é validada para uso na prática clínica em ambiente de UTI, seja seu uso como finalidade de vigilância ou guia de terapêutica. Como saliva apresenta características que servem como ótimo meio de cultura clínica, sendo um meio de cultura para diversos tipos de bactérias (Aas, 2005), emerge a hipótese ao monitorar a microbiota oral pode-se desenvolver estratégias de controle, descolonização, e guia de tratamento de bactérias multirresistentes.

Esse estudo dentro do plano de ação da Organização Mundial da Saúde encontra-se no contexto de vigilância e pesquisa de bactérias multirresistentes, validando a cultura de saliva como cultura útil para vigilância e controle da disseminação de *Klebsiella* spp. A escolha da *Klebsiella* spp se dá devido ao contexto da terapia intensiva onde essas bactérias são muito frequentes, além de serem a principal bactéria que desenvolve multirresistência, e participa do grupo ESKAPE.

## 2 PROPOSIÇÃO

### 2.1 Objetivo geral

A proposta desse trabalho foi validar a cultura de saliva em ambiente de unidade de terapia intensiva determinando seu valor diagnóstico para agente etiológico de infecção e colonização em *Klebsiella* spp. Através da análise de banco de dados do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do Hospital Policlin 9 Julho, do prontuário eletrônico (PHILIPS. Tasy, Sistema de gestão hospitalar, 2019, EUA) e Sistema Epimed (Sistema Epimed monitor UTI adulto, BR) correlacionando resultados de culturas de saliva com hemoculturas para *Klebsiella* spp. provenientes de paciente com mais de 5 dias de internação de Unidades de Terapia Intensiva.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado a análise dos dados de hemocultura, cultura de saliva e secreção traqueal proveniente do banco de dados do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital Policlin, referente as culturas de vigilância em UTI, e dados de prontuário eletrônico (PHILIPS. Tasy, Sistema de gestão hospitalar, 2019, EUA) e Sistema Epimed (Sistema Epimed monitor UTI adulto, BR) buscando correlações estatísticas.

#### **3.1 Os dados**

##### **3.1.1 Coleta dos dados**

Foi realizado a reunião de dados dos resultados das culturas de vigilância dos tipos de saliva, secreção traqueal, hemoculturas e urina dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva proveniente do banco de dados do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do Hospital Policlin 9 Julho, relacionando com dados de identificação dos pacientes (data de internação, sexo, idade e patologia), índices prognósticos (APACHE II e SAPS III), mortalidade na internação e durante a coleta de cultura o uso de dispositivos invasivos tais como a presença de ventilação mecânica, presença de cateter venosos centrais e sonda vesical de demora, colhidos através do sistema de prontuário eletrônico (PHILIPS. Tasy, Sistema de gestão hospitalar, 2019, EUA) e Sistema Epimed (Sistema Epimed monitor UTI adulto, BR).

Formatado uma tabela de Excel para compilação dos dados de identificação (número do prontuário, nome do paciente, idade, sexo, data de internação hospitalar, data de admissão na UTI, data da coleta do exame e diagnóstico de internação), índices de prognósticos que são usados comumente em terapia intensiva (Apache II, Saps III), desfecho de mortalidade naquela internação e uso de dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateter venoso central e sonda vesical de demora) que aumentam a chance de colonização.

Os dados dos resultados das culturas foram distribuídos conforme tipo de material na seguinte sequência: cultura de saliva, secreção traqueal, hemocultura periférica, hemocultura central, hemocultura combinada (reunião da hemocultura periférica e central) e urocultura. As colunas foram formadas para o preenchimento como dados binomiais (1 ou 0), 1 representando que estava de acordo com o título da coluna e 0 representava que não estava em acordo com título da coluna. Na coluna inicial de cada sequência de material foi colocada como título “Não coletada” e o preenchimento seria 1, que o significado é que a amostra não foi coletada, ou 0 que significado que a amostra foi coletada, na segunda coluna o título é “Negativo” então o preenchimento com 1 significa que o resultado da amostra é negativo. Nas colunas subsequentes foram contruídas primeiro se tinham resultado parciais (o que acabou não sendo preenchido com 1 pois só inserimos dados consolidados) e os dados consolidados com os nomes das bactérias em ordem alfabética, posteriormente os fungos em ordem alfabética. (*Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter* spp., *Citrobacter Braaki*, *Citrobacter Freundil*, *Citrobacter koseri*, *Corynebacterium urealyticum*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Moraxella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus miranilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcencens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus cohnii*,

*Staphylococcus cohnii* ssp. *cohnii*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus coagulans* negativo, *Staphylococcus liddnensis*, *Staphylococcus lugdnensis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus gallinarum*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus kloosii*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus agalactiae*, *Ochrobactum anthropi*, *Candida albicans*, *Candida firmetaria*, *Candida freundii*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida* spp, *Candida viswanathii*, *Candida utilis*, *Geotrichum*, *Trichosporon asachii*)

### **3.1.2 As culturas de vigilância utilizadas**

As culturas de vigilância são culturas que buscam avaliar a tendência de crescimento bacteriano e monitorizar o perfil de resistência microbiana hospitalar fornecendo relatórios periódicos. No Hospital Policlin são coletadas periodicamente nos pacientes internados na da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlin 9 de Julho amostras de saliva, secreção traqueal, sangue e urina, caso paciente esteja em ventilação mecânica coletado secreção traqueal com finalidade de monitorizar o perfil bacteriano pelo Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) protocolo interno de vigilância. As coletas são realizadas em 100 pacientes a cada semestre. Os critérios de inclusão da coleta são pacientes com mais de 5 dias de internação na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlin 9 de Julho.

### 3.1.3 Coleta das culturas de vigilância

As culturas são coletadas de forma pareadas saliva, sangue, urina e secreção traqueal.

A coleta da saliva é feita em pequenas amostras utilizando seringa de 1 ml em região próxima a saída do ducto salivar, entre o primeiro e segundo molar inferior, identificada pelo profissional da saúde, acondicionadas em um recipiente apropriado (Frasco Estéril Universal) e encaminhado ao setor de microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas Bioclin, onde são semeados e analisados.

As coletas de hemocultura são realizadas por punção com retirada de 10 ml de sangue em 2 sítios de punção diferentes (por punção venosa, coleta do cateter central), esses são acondicionados em frascos apropriados para hemocultura (BD bactec plus Aerobic/F Culture Vials, Becton, Dickson and Company, USA) e analisado no mesmo laboratório.

As coletas de urina são realizadas dependendo do perfil do paciente. Em pacientes colaborativos não sondados são coletados após a higienização da região genital com clorexidina aquosa ou lavagem de água e sabão desprezado o primeiro jato e coletado de 20 a 50 ml; em pacientes não colaborativos e que não estejam em uso de sonda vesical de demora é realizado sondagem vesical de alívio (sonda menor que após coleta da urina é retirada) desprezado o primeiro jato e coletado 20 a 50 ml; em pacientes previamente sondados é coletado através de punção específica em local apropriado para punção na sonda vesical de demora de 20 a 50 ml. o material é armazenado em frasco coletor universal estéril enviado para análise no mesmo laboratório.

A secreção traqueal é coletada apenas em paciente em ventilação mecânica invasiva através de aspiração da secreção traqueal pelo tubo orotraqueal, coletado 5 ml aproximadamente armazenado em frasco específico

(Transbac C) e enviado para análise no mesmo laboratório.

### **3.1.4 Análise das culturas**

As análises são feitas através de método automatizado e semi-automatizado. Os materiais são homogeneizados e semeados em meio de cultura Àgar Macconkey (Laborclin, Brasil), Àgar Sangue (Laborclin, Brasil) e Caldo TSB (Laborclin, Brasil). As placas e o caldo são incubados em estufa bacteriológica por 18 a 24 horas, após esse período verifica-se houve o crescimento bacteriano. Realizado nova semeadura do caldo TSB nos meios Àgar Sangue e Àgar Macconkey, incubado em estufa bacteriológica e reavaliado crescimento em 18 a 24 horas, verifica-se o perfil de crescimento bacteriano, caso microbióta mista é feito o isolamento.

As colônias de bactérias são inoculadas no painel BD Phoenix NMIC/ID (Becton, Dickson and Company, USA), e o antibiograma analisado pelo método automatizado BD Phoenix M50 (Becton, Dickson and Company, USA).

## 3.2 Análise estatística

### 3.2.1 Cálculo do n-amstral

A dimensão da amostra foi calculada para uma estimativa do número de amostras necessária para demonstrar a correlação, o cálculo à priori foi feito por meio de derivação da fórmula do erro máximo da estimativa (equação 1), que foi definido como  $E \geq 0,06$ . Para tal procedimento, o dimensionamento amostral dispensa o fator de correção para população finita (fórmula 2) de Levy e Lemeshow (1999). Com nível de significância definido para valor não superior à 0,05 e foi assumido para aproximação da distribuição binomial das proporções à uma distribuição normal, foi seguido a seguinte regra: se número da amostra ( $n$ ) multiplicado pelo proporção de fracassos ( $q$ ) for maior ou igual a 5 ( $n \times q \geq 5$ ) e simultaneamente que o número da amostra ( $n$ ) multiplicado pela proporção de sucesso ( $p$ ) seja também maior ou igual a 5 ( $n \times p \geq 5$ ) posso assumir a distribuição pela curva normal. Agindo de modo conservador, foi tratado  $p = q = 0,5$ , o que nos permite obter, amostra minimamente suficiente em detrimento de ausência de dados prévios para a estimativa. O n-amstral foi estimado em 267 observações conforme mostra os cálculos desenvolvidos para a equação 3.

$$\varepsilon = z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (1)$$

$$(N - n)/(N - 1) \quad (2)$$

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 \cdot P(1-P)}{\varepsilon^2} = \frac{1,96^2 \cdot 0,5 \cdot 0,5}{0,06^2} = 266,78 \quad (3)$$

### 3.2.2 Busca de correlações

A busca de correlações entre os resultados das culturas bacterianas e fúngicas realizadas em espécies e gêneros unificadas em tabela de dados (*Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter* spp., *Citrobacter braaki*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Corynebacterium urealyticum*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Moraxella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus cohnii* spp *cohnii*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus coagulase* negativo, *Staphylococcus liddnensis*, *Staphylococcus lugdnensis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus gallinarum*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus kloosii*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus agalactiae*, *Ochrobactum anthropi*, *Candida albicans*, *Candida firmetaria*, *Candida freundii*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida* spp, *Candida viswanathii*, *Candida utilis*, *Geotrichum*, *Trichosporon asachii*) e em material biológico obtido de 4 sítios (saliva, sangue, secreção traqueal e urina) foi explorada por meio do

teste de correlação de Spearman, mas para análise dos resultados escolhida as espécies de *Klebsiella* spp devido sua prevalência unidades de terapia intensiva de forma universal sendo o gênero mais frequente e a espécie *Klebsiella pneumoniae* a espécie mais comum, além de serem relacionadas com alta mortalidade e frequentemente serem bactérias multirresistentes.

O teste de correlação de Spearman é uma prova não paramétrica que determina o grau de associação entre duas variáveis dispostas em postos ordenados. Por meio do coeficiente  $\rho$  (Rhô), podemos estimar a força e o sentido de uma correlação linear com admissão de pequenas fugas da linearidade. Como resultado a correlação de previsibilidade entre as culturas.

O teste foi processado por meio dos softwares Software OriginPro 9.5 (MicroCal™, Northampton, MA, EUA) e Bioestat 5.3 (Universidade de Illinois, EUA). O nível de significância de 0,05 foi considerado como significantes e  $0,05 < \alpha < 0,10$  considerado limítrofe (Hair, 2009)

## 4 RESULTADO

Foram avaliados os resultados de culturas de vigilância do período de 16/01/2018 ao período de 04/06/2021 pareados (colhido ao mesmo tempo) entre os materiais saliva, sangue, secreção traqueal e urina. Dessa amostragem tivemos 292 culturas de saliva, 314 hemoculturas combinadas (podendo ser de sangue através de punção venosa, coleta através do cateter venoso central e por vezes 2 amostras, mas considerada apenas uma amostra quando positiva), 111 resultados de cultura de secreção traqueal e 284 resultados de urocultura. Esses dados foram obtidos do banco de dados do Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) e confirmados após conferência com dados sistema de prontuário eletrônico (PHILIPS. Tasy, Sistema de gestão hospitalar, 2019, EUA) e completados com dados de informação de identificação, gravidade e desfecho fornecido e Sistema Epimed (Sistema Epimed monitor UTI adulto, BR).

Avaliando o perfil dos pacientes internados na UTI no período de 2018 a 2020, dados retirados do relatório de atividades UTI pelo SCIRAS, os dados demográficos mostraram 51% dos pacientes eram do sexo masculino, a faixa etária de maior prevalência era de 61 a 80 anos com 37 % dos pacientes, a taxa de ocupação foi de 80%, taxa de mortalidade foi de 10%, o Apache II médio foi de 6,83, SAPS III foi de 13,84 e a Taxa de mortalidade esperada / observada -1 foi de 1,20. Enquanto o perfil dos pacientes que foram coletados as amostras, visto que eram uma amostra dos pacientes da UTI que ficaram por um período maior de 5 dias o perfil deles era 50,1 % eram do sexo masculino, a faixa etária de maior prevalência era de média de 70,5 anos, o Apache II médio foi de 14,45 e o SAPS 3 de 34,51 e a mortalidade de 34 %.

Quanto aos microorganismos isolados em culturas de saliva o mais frequente foi a *Klebsiella* spp. com 54% dos isolados, seguindo por *Pseudomonas*

*aeruginosas* 19 %, *Acinetobacter baumannii* 7%, *Escherischia coli* com 4 % e *Candida albicans* com 3 %, outros 13 %. Demonstrado à alta prevalência de *Klebsiella* spp, foi selecionado os resultados das culturas pareadas entre saliva e hemoculturas com crescimento de *Klebsiella* spp para realização das correlações num total de 285 resultados de exames. Como grupo comparador para balizar a força da correlação foi escolhido a relação entre secreção traqueal e sangue com 111 resultados pareados.

#### **4.1 Quantificação de culturas positivas para *Klebsiella* spp**

Na amostra de 285 culturas pareadas entre saliva e sangue foi observado crescimento de *Klebsiella oxytoca* em 8 culturas de saliva e 1 hemocultura, enquanto a *Klebsiella pneumoniae* foi identificada em 107 vezes na cultura de saliva e 23 em hemoculturas e *Klebsiella* spp. 117 na saliva e 24 no sangue conforme demonstrado na tabela 1. Escolhido avaliar as amostras de cultura de secreção traqueal e sangue para servir de base para comparação entre os resultados de associação visto que a secreção traqueal é uma cultura amplamente utilizada. No banco de dados foi encontrado 111 culturas pareadas de secreção traqueal e hemoculturas sendo que na secreção traqueal foram encontradas 40 *Klebsiella pneumoniae*, e 71 resultados negativos, enquanto nas hemoculturas foram encontradas na amostra pareada 14 *Klebsiella pneumoniae* e 97 resultados negativos, conforme demonstrado na tabela 2.

Tabela 1 - Dados do crescimento de *Klebsiella* spp. em 285 culturas pareadas - sangue e saliva- de pacientes com mais de 5 dias na UTI

|                              | Saliva | Sangue |
|------------------------------|--------|--------|
| <i>Klebsiella oxytoca</i>    | 8      | 1      |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 107    | 23     |
| <i>Klebsiella spp</i>        | 117    | 24     |
| Negativo                     | 70     | 167    |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 2 - Dados do crescimento de *Klebsiella* spp. em 111 culturas pareadas - sangue e secreção traqueal- de pacientes com mais de 5 dias na UTI

|                              | Traqueal | Sangue |
|------------------------------|----------|--------|
| <i>Klebsiella oxytoca</i>    | 0        | 0      |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 40       | 14     |
| <i>Klebsiella spp</i>        | 40       | 14     |
| Negativo                     | 71       | 97     |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 3 - Dados do crescimento de *Klebsiella* spp. em 102 culturas pareadas - Saliva e secreção traqueal- de pacientes com mais de 5 dias na UTI

|                              | Saliva | Traqueal |
|------------------------------|--------|----------|
| <i>Klebsiella oxytoca</i>    | 1      | 0        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 45     | 35       |
| <i>Klebsiella spp</i>        | 47     | 35       |
| Negativo                     | 55     | 67       |

Fonte: Elaborado pelo autor.

#### 4.2 Busca de correlação.

Após a identificação da quantidade de culturas positivas foi realizada a busca de correlações entre duas culturas por meio do teste estatístico de Spearman para determinar o grau de associação entre as culturas por meio do coeficiente  $\rho$  (Rhô), estimando a força e o sentido de uma correlação linear, onde no caso de na avaliação entre as culturas de saliva e sangue foi encontrado na *Klebsiella* spp o coeficiente  $\rho$  de 0.2531 (p valor menor 0,001), *Klebsiella oxytoca* o coeficiente  $\rho$  de 0,34969 (p valor menor que 0,001) e em *Klebsiella pneumoneae* o coeficiente  $\rho$  de 0.2655 (p valor menor que 0,001 ) fazendo uma correlação linear em ambas espécies, conforme demonstrado na tabela 3. E no caso da comparação com a secreção traqueal e sangue foi encontrado na *Klebsiella* spp. o coeficiente  $\rho$  de 0.2531 (p valor menor 0,001), e em *Klebsiella pneumoniae* o mesmo valor pois a composição do gênero foi exclusiva por uma espécie, mas não foi observado uma correlação linear, conforme a tabela 4.

Realizado a correlação entre a saliva e desfecho mortalidade onde encontrou o coeficiente  $\rho$  de 0.12247 (p valor 0.02774), com a correlação  $\rho$  maior que as amostras sanguíneas o coeficiente  $\rho$  0.0892, mas sem significância estatística. Em relação a secreção traqueal houve uma associação com maior mortalidade coeficiente  $\rho$  de 0.2169 (p valor 0,001).

Tabela 4 - Resultado do teste de correlação de Spearman entre *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella spp* nas culturas de sangue e saliva

| Bactérias                    | Coeficiente $\rho$ (Rhô) | p valor |
|------------------------------|--------------------------|---------|
| <i>Klebsiella oxytoca</i>    | 0.34969                  | <0,0001 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0.26552                  | <0,0001 |
| <i>Klebsiella spp.</i>       | 0.25313                  | <0,0001 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 5 - Resultado do teste de correlação de Spearman entre *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella spp* nas culturas de sangue e secreção traqueal

| Bactérias                    | Coeficiente $\rho$ (Rhô) | p valor |
|------------------------------|--------------------------|---------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0.079                    | 0.16    |
| <i>Klebsiella spp.</i>       | 0.07                     | 0.2     |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 6 - Resultado do teste de correlação de Spearman entre *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella spp.* nas culturas de saliva e secreção traqueal

| Bactérias                    | Coeficiente $\rho$ (Rhô) | p valor |
|------------------------------|--------------------------|---------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0.30331                  | 0.00001 |
| <i>Klebsiella spp.</i>       | 0.33447                  | 0.00001 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 7 - Resultado do teste de correlação de Spearman entre e *Klebsiella spp* nas culturas de saliva, sangue e secreção traqueal e óbitos

| Material          | Bactéria                     | Óbito (Rhô) | p valor  |
|-------------------|------------------------------|-------------|----------|
| Saliva            | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0.13194     | 0.01767. |
|                   | <i>Klebsiella spp.</i>       | 0.12247     | 0.02774  |
| Secreção traqueal | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0.2169      | 0.00008  |
|                   | <i>Klebsiella spp.</i>       | 0.2169      | 0.00008  |
| Sangue            | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0.0998      | 0.07328  |
|                   | <i>Klebsiella spp.</i>       | 0.0892      | 0.10958  |

Fonte: Elaborado pelo autor.

## 5 DISCUSSÃO

A maior causa de mortalidade na terapia intensiva são infecções, tanto nos quadros de sepse, quanto infecções relacionadas ao tratamento de saúde, sendo o papel das culturas fundamental para ajudar identificar o micro-organismo guia as estratégias de tratamento do paciente com antibióticos específicos e controle ambiental (isolamento para evitar a disseminação entre pacientes) (Maves et al., 2019).

As culturas clínicas nada mais são que a partir de uma amostra de alguma material observa o crescimento bacteriano, na prática médica são usadas para diagnóstico de infecções, avaliação a microbiota do paciente e hospitalar para avaliar o perfil bacteriano e seu padrão de resistência aos antibióticos existentes. A monitorização desse perfil é importante visto que a pandemia de germes multirresistente é uma realidade no mundo e vivemos num período que o desenvolvimento de novos antibióticos não evolui com a mesma velocidade do desenvolvimento das resistências microbianas (Jenigan et al., 2020; ANVISA, 2021).

No ambiente intra-hospitalar utilizam diversos materiais de cultura clínica; podendo ser classificado como estéreis (sangue, osso, líquido cérebro espinhal, líquido peritoneal, líquido pleural, líquido sinovial) estes não devem haver crescimento bacteriano, caso contrário significam infecção, não estéreis (urina, escarro, secreção traqueal, feridas) que são utilizados a partir de associação de dados para determinar se fazem parte de infecção ou apenas colonização, presença da bactéria sem desenvolver infecção, e culturas de vigilância (retal, perianal, axilar e nasal) que não participam do processo fisiopatológico de doença, mas indicam colonização do paciente, sendo usadas para avaliação de tendências de crescimento de bactérias no hospital, para promover relatório do perfil

bacteriano e montar estratégias de isolamento e controle de disseminação de micro-organismos multirresistentes. Esses isolados podem não representar uma infecção verdadeira, mas servem como potencial reservatório de transmissão, fator de risco para o surgimento de infecção, e parâmetro na escolha da antibioticoterapia (Jenigan et al., 2020).

A cultura de saliva apesar de ser utilizada na pratica clínica ambulatorial de consultórios odontológicos não é utilizado na prática da terapia intensiva e hospitalar na forma investigação diagnóstica e nem na forma de cultura de vigilância, sendo que a aspiração das secreções bucais para as vias aéreas superiores são o evento desencadeante na maioria dos casos de pneumonia em terapia intensiva, além da má higiene oral ser correlacionada com endocardite, sabendo também que uma média de 1 bilhão de bactérias encontrada em cada gota de saliva e durante a internação flora bacteriana bucal será modificada e colonizada por enterobactérias gram negativas, tal como *Klebsiella* spp. (Higuchi, Johanson, 1982; Fiddian, Backer, 1991; Lockhart et al., 2009; Kilian, 2016; Mandell, 2019).

A correlação entre a cultura de saliva (sitio não estéril e não utilizado em ambiente hospitalar) com hemocultura (sitio estéril e muito utilizado, com grande significado clínico representando infecção) quanto a presença de *Klebsiella* spp. nos pacientes críticos é uma idéia original para validar a cultura de saliva como cultura útil na prática clínica hospitalar, principalmente em ambiente de terapia intensiva, onde esses pacientes são mais vulneráveis a translocações bacteriana, infecções, e possuem maior mortalidade, sendo pioneiro sem outros estudos para comparação.

Este estudo é pragmático com análise de banco de dados e sem interferência do pesquisador demonstrando um grande significado prático e simplicidade de aplicação. Optou-se por limitar *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxitoca* serem o gênero e as bactérias a serem estudadas

devido sua frequência na prática clínica da terapia intensiva, e sua importância como micro-organismo causador de doença e mortalidade na terapia intensiva, sendo a *Klebsiella pneumoniae* na saliva é uma bactéria comum, mas sua presença na corrente sanguínea (bacteremia) tem o significado de infecção, já que o sangue é um sítio estéril. Para conseguir provar a mesma relação em outras classes de bactérias necessitaria de um maior número de pacientes analisados e maior tempo de estudo visto que as frequências das outras bactérias são menores, mas acredito que possa ocorrer com a maioria das enterobactérias e algumas espécies de cândidas.

O critério de inclusão foi utilizar as culturas de vigilância utilizada no Hospital Policlín que são feitas semestralmente em torno de 100 por semestre em paciente com mais de 5 dias na unidade de terapia intensiva, pois visa a vigilância da microbiota hospitalar, sendo modificada durante o período de internação (Higuchi, Johanson, 1982) e a partir do quarto dia os micro-organismos considerados hospitalares (Papazian et al., 2020) sendo a avaliação da microbiota independente da causa inicial de internação. E o foco nesse ponto seria quanto as bactérias hospitalares que na maioria das vezes são multirresistentes que necessitam de mais medidas de controle de disseminação e transmissão e tratamento médico. O critério foi bastante abrangente e útil que conseguindo discriminar a população a ser estudada, mais graves e com a flora bacteriana hospitalar, o objetivo atingido pela avaliação comparativa de mortalidade geral da UTI no período foi 10 %, mas quando selecionamos mortalidade dos pacientes que foram coletados as culturas foi de 34%, os índices de gravidades que são avaliados na internação foram mais elevados, tanto o índice Apache II (6,83 para 14,45), quanto o SAPS III (13,84 para 34,51).

Foi permitido a repetição de pacientes caso mantivessem internado por mais tempo devido considerar que o tempo de internação faz mudanças no paciente sofrendo pressão seletiva de uso de antibióticos, novos dispositivos como

cateter venosos centrais, periféricos, tubo orotraqueal, sonda vesical de demora, e a fragilidade que o paciente desenvolve pelo período de doença e tempo de internação, “o paciente da semana passada não é o mesmo dessa semana”. Em pacientes que estão há mais de 5 dias internados na UTI e não melhoraram de suas patologias entram num grupo de pacientes mais frágeis crítico crônicos e o processo infeccioso secundário independe da patologia inicial.

A correlação foi feita com as espécies de bactérias *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* e com o gênero *Klebsiella sp* entre os sítios de cultura salivar e hemoculturas, a correlação se mostrou bastante significativa visto que uma cultura onde se identificou *Klebsiella oxytoca* na saliva eu posso prever em 35% o resultado no sangue segundo o teste de correlação de Spearman, no caso da *Klebsiella pneumoniae* posso prever em 26% e quando falamos em gênero posso prever em 25% com nível de significância estatística menor que 0,001, não foi encontrado esse resultado de correlação em sítios mais consagrados como, por exemplo, secreção traqueal demonstrando um significado mais importante da saliva como material de cultura que a secreção traqueal, e ao relacionar a cultura de saliva com a mortalidade encontramos uma relação apesar de classificada como baixa 12% bem significativa com p valor de 0,002 com a mortalidade, sabendo que é uma análise secundária, mas reafirma a importância da importância da cultura de saliva que é desvalorizada na prática clínica de terapia intensiva.

A hemocultura não é considerada um padrão ouro, pois sua positividade varia de acordo com o tipo de infecção podendo variar de 5% a 50% dependendo do sítio de infecção (Fabre et al., 2020), quando o paciente está evidentemente infectado além de variar pelo sítio sua positividade pode cair pelo uso de antibióticos concomitante, por tanto essa correlação ainda sim demonstra importância e caso paciente apresente sinais e sintomas faria com que optássemos por terapia empírica mais direcionada.

O resultado de inferência a partir da cultura de saliva e hemocultura com a não correlação da secreção traqueal e hemocultura demonstra que o mecanismo de ação é mais complexo e que a aspiração traqueal não explicando a infecção na corrente sanguínea. Levando a crer que o contato direto através de mucosas inflamadas, sulco gengival e translocação bacteriana (Fiddian, Backer, 1991) sejam fatores de relevância, ratificando a importância do cuidado com a saúde bucal aos pacientes críticos e a prevenção de infecção de corrente sanguínea, além do controle de infecções hospitalares, podendo até prevenir mortalidade, a entre a mortalidade e o crescimento de *Klebsiella* spp. na saliva, foi significativa e apesar de ser baixa (0,12) em frente a um desfecho tão importante, podendo levantar hipótese de que o tratamento e higiene bucal podem reduzir a mortalidade. Assim a cultura de saliva demonstrou um papel clínico relevante em ambiente de terapia intensiva como cultura de vigilância, devendo se tornar prática habitual em pacientes com mais de 5 dias de internação, além de poder ser considerada no momento da escolha de antibioticoterapia em pacientes críticos.

## 6 CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou que a cultura de saliva, apesar de ser negligenciada na prática clínica, é um excelente discriminador para infecções de corrente sanguínea em relação *Klebsiella* spp., podendo prever 0.25313 ( $\rho$ ) ( $p$  0,001) dos resultados de hemoculturas, demonstrado que existe relação entre esses dois sítios de cultura. Com isso conclui-se que a cultura de saliva é uma cultura importante e deve ser considerada como uma cultura útil na prática clínica e epidemiológica, tendo um papel relevante e devendo se tornar prática habitual em pacientes com mais de 5 dias de internação.

## REFERÊNCIAS\*

Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5721-32. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília (ANVISA): ANVISA. [Cited 2021 jun 06] Intervenções e medidas de prevenção e controle da resistencia microbiana 5. Available from: [https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo5/vigilancia.htm](https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo5/vigilancia.htm)

Bonten MJ. Colonization pressure: a critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria. *Crit Care*. 2012;16:142. <https://doi.org/10.1186/cc11417>

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12. doi: 10.1086/595011.

Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):533-42. doi: 10.1056/NEJMoa1113849.

Cox E, Nambiar S, Baden L. Needed: antimicrobial development. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):783-5. doi: 10.1056/NEJMe1901525.

Centers for Disease Control for Preventing [Internet]. The threat antibiotics resistance in United States. EUA (Washington): CDC [cited 2017 Jul 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>

de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU Patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi: 10.1056/NEJMoa0800394.

---

\* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [cited 2019 Jan 20]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Available from: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Doernberg SB, Chambers HF. Antimicrobial stewardship approaches in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):513-34. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.002.

Farnaud SJ, Kosti O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *ScientificWorldJournal*. 2010 Mar 16;10:434-56. doi: 10.1100/tsw.2010.38.

Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, Carroll KC, Desai S, Cosgrove SE. Does This patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020; 22;71(5):1339-47. doi: 10.1093/cid/ciaa039.

Fiddian-Green RG, Baker S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? *Crit Care Med*. 1991;19(6):763-9.

Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on antibiotic resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gramnegative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Mar;52(3):813-21. doi:10.1128/AAC.01169-07.

Hair JF, Tathan RL, Anderson RE, Black WC. Análise multivariada de dados. 5. ed. Porto Alegre: Bookman; 2005.

Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK; National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):996-1011. doi: 10.1086/591861. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(1):107.

Higuchi JH, Johanson WG Jr. Colonization and bronchopulmonary infection. *Clin Chest Med*. 1982;3(1):133-42.

Hynes-Gay P, Lalla P, Leo M, Merrill-Bell A, Nicholson M, Villaruel E. Understanding sepsis: from SIRS to septic shock. *Dynamics*. 2002 Spring;13(1):17-20, 22-4; quiz 25-6. Erratum in: *Dynamics*. 2002 Winter;13(4):24.

Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, et al.

Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255-65. doi: 10.1056/NEJMoa1207290.

Huang SS, Singh R, McKinnell JA, Park S, Gombosev A, Eells SJ, et al. Decolonization to reduce postdischarge infection risk among MRSA Carriers. *N Engl J Med*. 2019;14:380(7):638-50. doi: 10.1056/NEJMoa1716771.

Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SJ, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012-2017. *N Engl J Med*. 2020; 2:382(14):1309-19. doi: 10.1056/NEJMoa1914433.

Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, et al. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;18:221(10):657-66. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865.

Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2001; 20:134(4):298-314. doi: 10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014.

Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis*. 2017;23(3):276-86. doi: 10.1111/odi.12509.

Levy PS, Lemeshow S. Sampling of populations: methods and applications. New York: John Wiley & Sons; 1999.

Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc*. 2009;140(10):1238-44. doi: 10.14219/jada.archive.2009.0046.

Mandell LA, Niederman MS. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2019; 380:651-63. doi: 10.1056/NEJMra1714562.

Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Transl Med*. 2005 Jul 7;3:27. doi: 10.1186/1479-5876-3-27. PMID: 15987522; PMCID: PMC1226180.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria:

an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 201;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

Maves RC, Jamros CM, Smith AG. Intensive care unit preparedness during pandemics and other biological threats. *Crit Care Clin*. 2019 Oct;35(4):609-18. doi: 10.1016/j.ccc.2019.06.001.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control*. 2000;28(6):429-48. doi: 10.1067/mic.2000.110544.

Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):888-906. doi: 10.1007/s00134-020-05980-0.

Paul P, Slayton RB, Kallen AJ, Walters MS, Jernigan JA. Modeling regional transmission and containment of a healthcare-associated multidrug-resistant organism. *Clin Infect Dis*. 2020;16:70(3):388-94. doi: 10.1093/cid/ciz248.

Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010;13:362(19):1804-13. doi: 10.1056/NEJMra0904124.

Rapp RP, Urban C. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases in Enterobacteriaceae: history, evolution, and microbiology concerns. *Pharmacotherapy*. 2012;32(5):399-407. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01035.x.

Schwaber MJ, Carmeli Y. The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy. *Crit Care*. 2009;13(1):106. doi: 10.1186/cc7136.

Strich JR, Palmore TN. Preventing transmission of multidrug-resistant pathogens in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):535-50. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.010.

Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Prevention and control of multidrug-resistant gram-negative bacteria in adult intensive care units: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017 May 15;64(suppl\_2):S51-S60. doi: 10.1093/cid/cix112. PMID: 28475791.

Toth DJA, Khader K, Slayton RB, Kallen AJ, Gundlapalli AV, O'Hagan JJ, et al. The Potential for interventions in a long-term acute care hospital to reduce transmission of carbapenem- resistant enterobacteriaceae in affiliated healthcare facilities. *Clin Infect Dis*. 2017;15:65(4):581-7. doi: 10.1093/cid/cix370.

World Health Organization – WHO [Internet]. WHO [cited 2018 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibioticresistance>.