

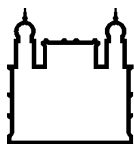
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

**FATORES PREDITIVOS PARA SÉPSE POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS  
RESISTENTES AOS CARBAPENEMAS EM PACIENTES ADULTOS CRÍTICOS  
DO RIO DE JANEIRO**

**ELISANGELA MARTINS DE LIMA**

Rio de Janeiro  
Dezembro de 2017



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

***Elisangela Martins de Lima***

Fatores Preditivos para Sepse por Bacilos Gram-Negativos Resistentes aos Carbapenemas em Pacientes Adultos Críticos do Rio de Janeiro.

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical (Doenças Infecciosas e Parasitárias).

**Orientador (es):** Prof. Dra. Marisa Zenaide Ribeiro Gomes  
Prof. Dr. Saint Clair dos Santos Gomes Junior

**RIO DE JANEIRO**  
Dezembro de 2017

Lima, Elisangela Martins de .

Fatores preditivos para sepse por bacilos Gram-Negativos resistentes aos carbapenemas em pacientes adultos críticos do Rio de Janeiro. / Elisangela Martins de Lima. - Rio de Janeiro, 2017.

100 f.; il.

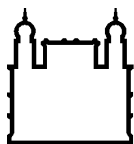
Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2017.

Orientadora: Marisa Zenaide Ribeiro Gomes.

Co-orientador: Saint Clair dos Santos Gomes Junior.

Bibliografia: f. 67-77

1. Sepse. 2. Bactérias Gram-Negativas. 3. Resistência microbiana a medicamentos. 4. Fatores de risco. 5. Infecção hospitalar. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## **INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

***AUTORA: ELISANGELA MARTINS DE LIMA***

**Fatores Preditivos para Sepse por Bacilos Gram-Negativos Resistentes aos Carbapenemas em Pacientes Adultos Críticos do Rio de Janeiro**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dra. Marisa Zenaide Ribeiro Gomes  
Prof. Dr. Saint Clair dos Santos Gomes Junior**

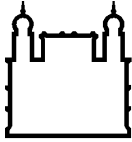
**Aprovada em: 22/12/2017**

### **EXAMINADORES:**

**Prof. Dra. Martha Cecília Suarez Mutis – Presidente (IOC-FIOCRUZ)**  
**Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza (INI-FIOCRUZ)**  
**Prof. Dra. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvea (INI-FIOCRUZ)**  
**Prof. Dr. Andreia D'Ávila Freitas (INI-FIOCRUZ)**  
**Prof. Dr. Rodrigo Teixeira Amâncio (HFSE)**

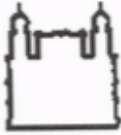
Rio de Janeiro, 22 de dezembro de 2017





Ministério da Saúde

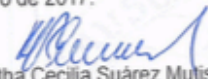
**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**




Ministério da Saúde


Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Oswaldo Cruz

Ata da defesa de dissertação mestrado em Medicina Tropical de **Elisangela Martins de Lima**, sob orientação da Dr<sup>a</sup>. Marisa Zenaide Ribeiro Gomes e coorientada pelo Dr. Saint Clair dos Santos Gomes Junior. Ao vigésimo segundo dia do mês de dezembro de dois mil e dezessete, realizou-se às quatorze horas, no Auditório Emmanuel Dias/FIOCRUZ, o exame da dissertação mestrado intitulada: **"Fatores preditivos para sepse por bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenemas em pacientes críticos do Rio de Janeiro"** no programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Medicina - área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias, na linha de pesquisa: Infecções e Doenças produzidas por Bactérias. A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr<sup>a</sup>. Martha Cecilia Suárez Mutis - IOC/FIOCRUZ (Presidente), Dr. Fernando Augusto Bozza - INI/FIOCRUZ, Dr<sup>a</sup>. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa - INI/FIOCRUZ e como suplentes: Dr<sup>a</sup>. Andrea D'Avila Freitas - INI/FIOCRUZ e Dr. Rodrigo Teixeira Amâncio - Hospital Federal dos Servidores do Estado/MS. Após arguir a candidata e considerando que a mesma demonstrou capacidade no trato do tema escolhido e sistematização da apresentação dos dados, a banca examinadora pronunciou-se pela apuração da defesa da dissertação mestrado. De acordo com o regulamento do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, a outorga do título de Mestra em Medicina está condicionada à emissão de documento comprobatório de conclusão do curso. Uma vez encerrado o exame, a Coordenadora do Programa, Dr<sup>a</sup>. Martha Cecilia Suárez Mutis, assinou a presente ata tomando ciência da decisão dos membros da banca examinadora. Rio de Janeiro, 22 de dezembro de 2017.

  
Dr<sup>a</sup>. Martha Cecilia Suárez Mutis (Presidente da Banca):

  
Dr. Fernando Augusto Bozza (Membro da Banca):

  
Dr<sup>a</sup>. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa (Membro da Banca):

  
Dr<sup>a</sup>. Martha Cecilia Suárez Mutis (Coordenadora do Programa):

Av. Brasil, 4365 Manguinhos Rio de Janeiro RJ Brasil CEP: 21040-360  
Contatos: (21) 2562-1201 / 2562-1299 E-mail: [atendimentoeac@ioc.fiocruz.br](mailto:atendimentoeac@ioc.fiocruz.br) Site: [www.fiocruz.br/iocensino](http://www.fiocruz.br/iocensino)

Dedicatória,

Aos meus pais Ana Maria e Armando, pelo amor e incentivo sempre e durante minha formação. Por todos os ensinamentos e a certeza de que o estudo e o conhecimento são as maiores riquezas que podemos acumular.

Aos meus irmãos Elaine e Ricardo pelo apoio, confiança e carinho sem dimensão.

Ao meu marido e companheiro Alex Sandro pelo amor, paciência e compreensão nestes meses de trabalho intenso.

Aos maiores presentes da minha vida, as luzes mais intensas que iluminam esta minha passagem, meus filhos Gabriel e Leonardo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pelas oportunidades e pela direção nas escolhas que tenho feito. Pelas pessoas maravilhosas que fazem hoje parte da minha vida e pela possibilidade de compartilhar com elas alegrias, tristezas, vitórias, perdas e a VIDA.

Aos meus pais e irmãos, obrigada, pela confiança e apoio incondicional. A força que emana de vocês me faz trilhar os caminhos com mais leveza.

Aos meus filhos Gabriel e Leonardo, pelo socorro de tantas vezes, pelo apoio, pelo imenso carinho e prontidão as minhas necessidades. Amo vocês!

Ao amor da minha vida, meu parceiro, companheiro, amigo, tão compreensivo, paciente e carinhoso. Obrigada pelo seu amor e pelos mimos!!!

À Cristiane que se dedica a cuidar de mim e de minha família com tanto zelo.

A minha orientadora Marisa Zenaide Ribeiro Gomes pela dedicação, pela paciência e pela competência. Por todos os momentos de trabalho árduo que passamos e pelo exemplo, me mostrando incansavelmente, que a dedicação é primordial e que os erros e acertos fazem parte da estrada e a insistência é vital ao bom resultado. A sua capacidade de formar uma equipe e mantê-la com entusiasmo ao trabalho, com uma criatividade impressionante de resolução de problemas no meio de tantos obstáculos. Conseguir enxergar luz onde nós só víamos trevas e dali levantar novas perspectivas e direções sem perder a qualidade do trabalho. Obrigada Marisa.

Ao meu Coorientador Saint Clair, tão calmo e tranquilo, muito paciente e sempre prontamente disponível.

Ao Ronaldo Rozenbaum que prontamente aceitou fazer a revisão, e, se debruçou sobre este trabalho com tanto carinho e dedicação.

A equipe de trabalho de pesquisa, que sem eles este trabalho não teria sido realizado. No meio de tantos outros afazeres, eles persistiram em dar o seu melhor. Vocês são demais!!

A minha família CCIH, aos amigos e AMIGAS da CCIH, que trilharam este caminho comigo. Pela presença constante em minha vida sempre com muito amor, carinho, incentivo e colaboração. E aqui incluo a grande pequena Girleide, sempre prestativa e resolutiva. Amo vocês. Sou muito grata a Deus por ter me colocado ao lado de vocês com quem aprendo todos os dias e me sinto muito querida.

A todos os funcionários do laboratório de microbiologia, sem distinção, pelo acolhimento e colaboração, especialmente ao amigo Caio.

Agradeço aos funcionários do CTI, especialmente Dr. José Aurélio, Sr. Newton e à amiga Scyla, sempre prontos a nos auxiliar, e aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital Federal dos Servidores do Estado que colaboraram para a realização deste trabalho.

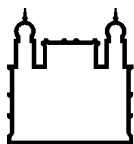
Aos meus amigos e toda a minha família, do mais próximo ao mais longínquo, pelo apoio, ânimo e palavras confortantes nas fases mais difíceis.

Aos pacientes e familiares que aceitaram participar desta pesquisa, colaborando com o desenvolvimento da ciência.

A todas as pessoas que colaboraram neste trabalho, direta ou indiretamente, os meus sinceros agradecimentos.

*Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia: e, se não ousarmos fazê-la, teremos ficado, para sempre, à margem de nós mesmos.*

Fernando Pessoa



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

### Fatores Preditivos para Sepse por Bacilos Gram-Negativos Resistentes aos Carbapenemas em Pacientes Adultos Críticos do Rio de Janeiro

#### RESUMO

#### DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

**Elisangela Martins de Lima**

Sepse é a “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida, secundária à resposta desregulada do organismo à infecção”, com importante morbimortalidade em pacientes hospitalizados. Na etiologia da sepse os Bacilos Gram-negativos (BGNs) são representativos, sendo *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, as espécies mais frequentemente encontradas e associadas à resistência aos carbapenemas (RC). Assim como a sepse, a resistência antimicrobiana é um problema grave de saúde pública e considerada hoje um grande desafio à medicina e à humanidade. Estudos na literatura investigam os fatores de risco para espécies específicas de BGN-RC, mas são poucos os que consideram os diferentes focos infecciosos e espécies de BGN comumente implicados neste contexto. A determinação de fatores de risco para sepse por BGN-RC em pacientes de Centro de Terapia Intensiva (CTI) poderá ser útil para orientar a terapia empírica, contemplando os agentes e focos infecciosos prevalentes na sepse, em um momento que o intensivista não dispõe dessas informações. Para tanto, realizamos um estudo caso-caso-controle para a determinação dos fatores preditivos para a sepse por BGN-RC e BGN sensível aos carbapenemas (SC), a partir de uma coorte prospectiva de pacientes com SIRS, sepse-2 ou sepse-3 que coletaram hemocultura e outras culturas e foram tratados com antimicrobiano, em CTI adulto, clínico-cirúrgico, de um hospital terciário do Rio de Janeiro, no período de agosto de 2015 a março de 2017. Do total de 292 episódios detectados em 46% (292/629) das admissões, após aplicar os critérios de inclusão/exclusão, analisamos aleatoriamente 81% (161/198) dos pacientes com sepse adquirida no hospital, sendo 45 pacientes com sepse por BGN-RC, 30 com sepse por BGN-SC e 86 controles (com sepse por outras ou não determinadas etiologias). Os bacilos não fermentadores (78%, 39/50) e as pneumonias associadas à ventilação mecânica (VM) (59%, 27/46) prevaleceram como etiologia e foco infeccioso da sepse por BGN-RC. Enquanto na sepse por BGN-SC, *Enterobacteriaceae* (74%, 25/34) foram os agentes mais frequentes, e infecções do sítio cirúrgico intra-abdominal mais infecções do trato urinário os focos infecciosos predominantes quando comparados aos BGN-RC ( $P=0.018$ ). Aproximadamente 80% (30/38) dos isolados testados de BGN-RC eram produtores de carbapenemases (PC). Análise multivariada por regressão logística evidenciou uso de VM (OR 8,01; IC 95% 1,49–43,03;  $P=0,015$ ), infecção prévia ao episódio de sepse (OR 3,54; 1,36–9,20;  $P=0,010$ ), uso de carbapenemas (OR 3,24; 1,16–9,05;  $P=0,025$ ) e tempo prolongado de internação hospitalar (OR 1,02; 1,006–1,049;  $P=0,011$ ) como fatores de risco independentes para sepse por BGN-RC, ao passo que reinternação no CTI (OR 8,41; 2,43–29,12;  $P=0,001$ ) mostrou ser um fator de risco e sexo masculino um fator protetor para sepse por BGN-SC (OR 0,33; 0,12–0,91;  $P=0,032$ ), quando comparado aos controles. Os fatores preditivos detectados estão condizentes com o perfil epidemiológico, microbiológico e clínico da sepse por BGN-RC e BGN-SC. Hospitalização prolongada associada a episódio de infecção hospitalar, tratada com VM e carbapenem parecem compor a história natural da sepse por BGN-PC, nesta população. Os fatores determinados como risco deveriam ser validados em protocolos de pesquisa futura como ferramentas para prever sepse por BGN-RC e BGN-SC, assim como usados para prevenir estas infecções.

# INSTITUTO OSWALDO CRUZ

## Predictive Factors for Sepsis by Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli in Adult Critical Patients in Rio de Janeiro.

### ABSTRACT

#### MASTER DISSERTATION IN MEDICINA TROPICAL

Elisangela Martins de Lima

Sepsis is defined as “life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection” associated with morbidity and mortality in hospitalized patients. In the etiology of sepsis, Gram-negative bacilli (GNB) are representative and *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, are the species most frequently found and associated with carbapenem resistance. Antimicrobial resistance is also a serious public health problem and now is considered a major threat to medicine and humankind. The determination of risk factors for CR-GNB sepsis in critically ill patients may be helpful in guiding empirical therapy for sepsis at the initial time when the physician does not have knowledge about the infectious etiology and foci. Therefore, we performed a case-case-control study to determine the predictive factors for CR-GNB and carbapenem-susceptible GNB (CS-GNB) from a prospective cohort of patients with SIRS, sepsis-2 or sepsis-3 criteria in which blood and other samples’ cultures were collected and antimicrobial therapy was instituted, in an adult clinical-surgical Intensive Care Unit (ICU), at a tertiary hospital in Rio de Janeiro, from August 2015 through March 2017. After the inclusion and exclusion criteria performed in 292 sepsis episodes detected in 46% (292/629) of admissions, we randomly analyzed 81% (161/198) patients with hospital-acquired sepsis: 45 patients with CR-GNB sepsis, 30 with CS-GNB sepsis and 86 controls (sepsis by other or undetermined etiology). Non-fermenting bacilli (78%, 39/50) and ventilator-associated pneumonia (59%, 27/46) predominated as etiology and source of CR-GNB sepsis. While *Enterobacteriaceae* (74%, 25/34) predominated among CS-GNB isolates and surgical intra-abdominal plus urinary-tract infections were more frequent in CS-GNB sepsis than CR-GNB sepsis ( $P=0.018$ ). 79% (30/38) of tested CR-GNB was carbapenemases producers (CP). A multivariate logistic regression analysis revealed mechanical ventilation (OR 8.01; 95% CI 1.49 – 43.03,  $P=0.015$ ), previous infection (mostly bacterial infection or sepsis) (OR 3.54, 1.36 – 9.20,  $P=0.010$ ), use of carbapenem (OR 3.24; 1.16 – 9.05;  $P=0.025$ ) and length of hospital stay (OR 1.02, 1.006 - 1.049,  $P=0.011$ ) as independent risk factors for sepsis by CR-GNB, whereas readmission to the ICU (OR 8.41, 2.43 - 29.12,  $P=0.001$ ) as risk and male sex as protective factor for CS-GNB sepsis (OR 0.33, 0.12 - 0.91,  $P=0.032$ ), when compared to controls. The predictive factors detected are consistent with the epidemiological, microbiological and clinical pattern of CR-GNB and CS-GNB sepsis. Prolonged hospitalization with the development of healthcare-associated infection, requiring mechanical ventilation and treatment with carbapenem seems to compose the natural history for subsequent sepsis by CP-GNB in this population. The factors determined as risk should be validated in future research protocols as tools to predict CR-GNB and CS-GNB sepsis, as well as to guide preventive measures in hospital-acquired GNB sepsis.

## Sumário

<i>AUTORA: Elisangela Martins de Lima</i> .....	III
Agradecimentos .....	VI
RESUMO .....	IX
ABSTRACT.....	X
Índice de Figuras.....	XIII
Lista de Tabelas .....	XIV
Siglas e Abreviaturas .....	XV
<b>1- INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Sepse .....	1
1.2 Resistência antimicrobiana.....	3
1.3 Antibióticos carbapenemas .....	4
1.4 Resistência aos Carbapenemas.....	5
1.5 Fatores epidemiológicos e clínicos de BGN resistente aos carbapenemas.....	7
1.6 Fatores preditivos.....	9
<b>2- JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>15</b>
<b>3- OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICO.....</b>	<b>16</b>
3.1 Objetivo Geral: .....	16
3.2 Objetivos Específicos: .....	16
<b>4- MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>17</b>
4.1 Considerações Éticas .....	17
4.2 Local do Estudo:.....	17
4.3 Desenho do Estudo:.....	17
4.4 Período do Estudo: .....	18
4.5 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	18
4.5.1 Critérios de inclusão da coorte: .....	18
4.5.2 Critérios de exclusão da coorte: .....	18
4.5.3 Critérios de exclusão do estudo:.....	18
4.6 Definição de Casos e Controles:.....	18
4.7 Variáveis Investigadas como Fatores Preditivos e Outras Variáveis: .....	19
4.8 Coleta de Dados:.....	19
4.9 Monitoria Interna do Estudo: .....	20
4.10 Exames Laboratoriais.....	20
4.10.1 Fluxograma das Amostras.....	20
4.10.2 Exames Laboratoriais: .....	21
4.11 Banco de Dados e Análises Estatísticas:.....	21
4.12 Definições: .....	22
4.12.1 SIRS.....	22
4.12.2 “Sepse-2” (de acordo com Monti et al. 2015) .....	22
4.12.3 “Sepse-3” .....	23
4.12.4 Etiologia e foco infeccioso da sepse:.....	25
4.12.5 Classificação do perfil de susceptibilidade: .....	34
4.12.6 SAPS-3:.....	34
<b>5- RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
5.1 População estudada .....	35
5.2 Características da população: .....	37
5.2.1 Pacientes do grupo de sepse por BGN-RC.....	37
5.2.2 Pacientes do grupo de sepse por BGN-SC .....	37
5.2.3 Pacientes do grupo controle.....	38
5.3 Etiologia da sepse determinada.....	38
5.3.1 Sepse por BGN-RC.....	38



5.3.2	Sepse por BGN-SC .....	40
5.3.3	Sepse por outras etiologias não BGN .....	41
<b>5.4</b>	<b>Sepse-3, sepse precoce e foco infeccioso da sepse .....</b>	<b>41</b>
5.4.1	Foco infeccioso da sepse por BGN-RC .....	42
5.4.2	Foco infeccioso da sepse por BGN-SC .....	44
5.4.3	Foco infeccioso da sepse no grupo controle .....	46
<b>5.5</b>	<b>Casos BGN-RC versus Controles: .....</b>	<b>47</b>
5.5.1	Análise univariada: .....	47
5.5.2	Fatores preditivos .....	51
<b>5.6</b>	<b>Casos BGN-SC versus controles: .....</b>	<b>52</b>
5.6.1	Análise univariada: .....	52
5.6.2	Fatores Preditivos .....	55
<b>6-</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>7-</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>66</b>
<b>8-</b>	<b>RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>66</b>
<b>9-</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>67</b>
<b>10-</b>	<b>EQUIPE DE PESQUISA .....</b>	<b>78</b>
<b>11-</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>79</b>
	Anexo A: Parecer e Aprovação da CONEP .....	79
	Anexo B: .....	93
	Anexo C: EP-099 .....	94
	Anexo D: EP-123 .....	95
	Anexo E: EP-120 .....	96
	Anexo F: .....	97
	Anexo G: .....	99

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1 - Estrutura química dos principais beta-lactâmicos clinicamente disponíveis.....</b>	<b>5</b>
<b>Figura 2- Fluxograma de entrada dos pacientes com sepse no estudo, Centro de Terapia Intensiva - HFSE, agosto de 2015 a março de 2017.....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 3- Distribuição dos agentes etiológicos das sepSES por BGN-RC (n=50) e BGN-SC (n=34), CTI do HFSE, agosto/2015 – março/2017.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 4 – Distribuição dos focos infecciosos da sepse por caso BGN-RC, caso BGN-SC e controles sem etiologia determinada e com etiologia não BGN, CTI do HFSE, agosto/2015 – março/2017. ....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 5- Curva ROC do tempo de internação hospitalar prévio (em dias) para prever sepse por BGN-RC.....</b>	<b>52</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1. Escore de disfunção orgânica<sup>A</sup> .....</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 2 – Características clínicas investigadas quanto à associação com sepse por BGN-RC em CTI adulto clínico-cirúrgica, agosto de 2015 a março de 2017, Rio de Janeiro. ....</b>	<b>50</b>
<b>Tabela 3 – Fatores de risco independentes associados à sepse por BGN-RC; análise multivariada. ....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 4 - Características clínicas investigadas quanto à associação com sepse por BGN-SC em CTI adulto clínico-cirúrgica, agosto de 2015 a março de 2017, Rio de Janeiro. ....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 5 – Fatores preditivos independentes associados à sepse por BGN-SC, análise multivariada. ....</b>	<b>55</b>

## SIGLAS E ABREVIATURAS

AFB	Ácido fenil-burônico
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AmpC	Tipo de beta-lactamase cromossomal, cefalosporinas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AUC	<i>Area under curve</i>
BGN	Bacilo Gram-negativo
BGN-RC	Bacilo Gram-negativo resistente aos carbapenemas
BGN-SC	Bacilo Gram-negativo susceptível aos carbapenemas
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
CTI	Centro de Terapia Intensiva
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EDTA	<i>Ethylene Diamine TetrAcetic acid</i>
ERC	Enterobactéria resistente aos carbapenemas
ESC	Enterobactéria sensível aos carbapenemas
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GES	<i>Guiana extended spectrum-<math>\beta</math>-lactamase</i>
HFSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
ICS	Infecção da corrente sanguínea
IMI	<i>Imipenem-hydrolysing-<math>\beta</math>-lactamase</i>
IMP	<i>Imipenemase</i>
IND	<i>Carbapenem-hydrolysing <math>\beta</math>-lactamase for C. indologenes</i>
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
IPCS	Infecção primária da corrente sanguínea
IRAS	Infecção relacionada à assistência à saúde
ISC	Infecção do sítio cirúrgico
ITU	Infecção do trato urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
LAPIH	Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar
LBA	Lavado bronco-alveolar
MBL	Metalo-betalactamase
MDR	Multidrogarresistente
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
MS	Multissensível
NDM	<i>New Delhi Metallo-beta-lactamase</i>
OMP	<i>Outer Membrane Porin</i>
OXA	Oxacilinase
PAM	Pressão arterial média
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PBPs	<i>Proteínas ligadoras de penicilina</i>

PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RC	Resistente aos carbapenemas
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SAPS-3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SC	Sensível aos carbapenemas
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SME	<i>Serratia marcescens enzyme</i>
SMX/TMP	Sulfametoxazol/trimetoprim
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPM	<i>São Paulo metallo-beta-lactamase</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TQB	Traqueobronquite
VIM	<i>Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase</i>
VRE	<i>Vancomycin-Resistant Enterococci</i>

# 1- INTRODUÇÃO

## 1.1 Sepses

Sepses é a “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida, secundária à resposta desregulada do organismo à infecção” (Singer *et al.* 2016). Em pacientes hospitalizados é uma importante causa de morbidade e mortalidade, sendo uma das principais causas de óbito, durante e após internação em unidades intensivas (Braber e Zanten 2010; Prowle *et al.* 2011; Machado *et al.* 2017a).

A definição de sepses vem sofrendo modificações nas últimas décadas. Desde a primeira Conferência internacional para um consenso na definição de sepses, em 1991, o objetivo era um melhor e mais rápido diagnóstico a beira do leito, a fim de melhorar o prognóstico com uma intervenção mais precoce. Nesta conferência a sepses foi definida como uma resposta sistêmica do hospedeiro à infecção manifestada pela alteração de dois ou mais de quatro variáveis (temperatura, frequências cardíaca e respiratória, e contagem de leucócitos) denominado de SIRS (síndrome de resposta inflamatória sistêmica). Também foram definidos os conceitos de sepses grave (sepses associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão) e choque séptico (sepses com hipotensão, a despeito de reposição volêmica, podendo ou não estar associado a anormalidades de perfusão como acidose láctica, oligúria, ou alteração aguda do nível de consciência) (Bone *et al.* 1992; Vincent *et al.* 2013).

Em 2001 ocorreu a segunda Conferência de sepses para melhorar a capacidade coletiva de diagnosticar, monitorar e tratar a sepses e para "padronização de protocolos de pesquisa" (Levy *et al.* 2003). Nesta reunião foram mantidos os conceitos de sepses, sepses grave e choque séptico apesar do entendimento de que estas definições não permitiam o estadiamento preciso ou prognóstico da resposta do hospedeiro à infecção. Os critérios de SIRS continuaram a ser utilizados apesar de excessivamente sensíveis e inespecíficos e foram incluídos outros critérios gerais, inflamatórios, hemodinâmicos e de perfusão tecidual para sepses (Levy *et al.* 2003; Vincent *et al.* 2013).

No mais recente conceito de sepses (sepses-3), os critérios SIRS não são utilizados para esta definição, entendendo que nem todo paciente com SIRS tem infecção, e estes critérios podem estar presentes em muitos pacientes

hospitalizados (Singer *et al.* 2016). A sepse passa a ser definida como uma resposta sistêmica à infecção com a presença de algum grau de disfunção orgânica, e o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) é utilizado para caracterizar um paciente com sepse. Como o SOFA depende de variáveis laboratoriais, o qSOFA (quick SOFA) que incorpora alterações do nível de consciência, pressão sistólica e frequência respiratória, foi a medida introduzida nesta conferência, para ser utilizada a beira do leito para identificar pacientes adultos com suspeita de infecção e possibilidade de piores desfechos (Singer *et al.* 2016).

As variações geográficas e as diferentes definições produzem resultados heterogêneos na incidência da sepse. Segundo Gaieski *et al.* (2013) mais de 800.000 casos de sepse são reportados anualmente nos EUA e estimativas recentes indicam uma incidência média anual de 300 a 1.000 casos de sepse por 100.000 habitantes (Kempker *et al.* 2016), enquanto estudos de epidemiologia global mostram uma incidência de sepse grave de 38 a 110 casos por 100.000 habitantes e uma mortalidade de 22 a 55% (Kempker *et al.* 2016).

Nos países em desenvolvimento, pesquisas sobre a incidência da sepse são restritas. Estima-se uma ocorrência de 20% a 61% de sepse em Centros de Terapia Intensiva (CTIs) no Brasil (Sales Junior *et al.* 2006; Juncal *et al.* 2011). Um estudo de prevalência pontual que acompanhou os pacientes por até 60 dias de internação em CTIs públicos e privados de todas as regiões do Brasil, realizada em 2014, evidenciou uma prevalência de 30% de pacientes com sepse e estimou uma densidade de incidência de 36 casos de sepse-3 por 1000 pacientes-dia, além de uma mortalidade de 56% (Machado *et al.* 2017a).

Os sítios de infecção mais comuns na sepse são o trato respiratório, foco abdominal, trato geniturinário e infecção da corrente sanguínea, sendo pneumonia, a infecção associada com a maior mortalidade (Finfer *et al.* 2004; Vincent *et al.* 2006; Vincent *et al.* 2009; Mayr *et al.* 2014; Monti *et al.* 2015). No que diz respeito à etiologia, bacilos Gram-negativos (BGNs) têm exercido o papel principal na sepse nosocomial (Vincent *et al.* 2009; Marra *et al.* 2011; Monti *et al.* 2015), sendo *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* as espécies mais frequentemente encontradas e associadas à resistência aos carbapenemas (Tabah *et al.* 2012; Luna *et al.* 2014).

## 1.2 Resistência antimicrobiana

A resistência antimicrobiana é um problema sério de saúde pública e uma das mais graves ameaças mundiais. Infecções causadas por bactérias resistentes são comuns em vários países e alguns patógenos têm se tornado resistentes a vários tipos e classes de antibióticos configurando uma era pós-antibiótica, muitas vezes, com pouca ou nenhuma opção de tratamento para doenças infecciosas. (CDC, 2013). Segundo estimativas de Jim O'Neill (2016), um economista inglês, a resistência antimicrobiana hoje é responsável pela morte de 700 mil pessoas por ano. No entanto, se não tivermos soluções proativas, a estimativa para o ano 2050 é de 10 milhões de pessoas/ano em risco de morte por infecções causadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos, uma taxa que suplantaria todas as principais causas de morte no mundo (O'Neill, 2016).

Entre todos os problemas de resistência bacteriana, os patógenos Gram-negativos são particularmente preocupantes, porque já é realidade a ocorrência de cepas resistentes a todos os medicamentos disponíveis. As infecções por BGNs mais graves estão associadas à assistência à saúde e os patógenos mais comuns são as enterobactérias, *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, principalmente quando são resistentes aos carbapenemas, os quais são considerados antibióticos de última geração para o tratamento desses agentes (CDC, 2013). A resistência é consequência da pressão de seleção de agentes antimicrobianos e menos frequentemente de mutações do microrganismo em populações bacterianas, permitindo vantagem da cepa selecionada ou mutante (Laxminarayan, *et al.* 2013). Durante o tratamento de infecções por germes resistentes, as opções de tratamento são geralmente mais tóxicas, e menos efetivas, e/ou mais dispendiosas (CDC, 2013).

Devido à falta de antimicrobianos para o tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas com resistência estendida (XDR) ou pan-drogarresistente (PDR), esforços tem ocorrido para o desenvolvimento de novas drogas com ação para BGN-RC. Novos inibidores de beta-lactamase associados a beta-lactâmicos se encontram em fase de estudo ou aprovados: 1) Ceftazidime/Avibactam com ação para *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) e Oxacilinase (OXA-48), sem atividade contra metalo-betalactamase (MBL), foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2015; 2) Ceftaroline/Avibactam atua em KPC mas não é ativo contra BGN não fermentador, em ensaios clínicos de fase III; 3) Aztreonam/Avibactam com



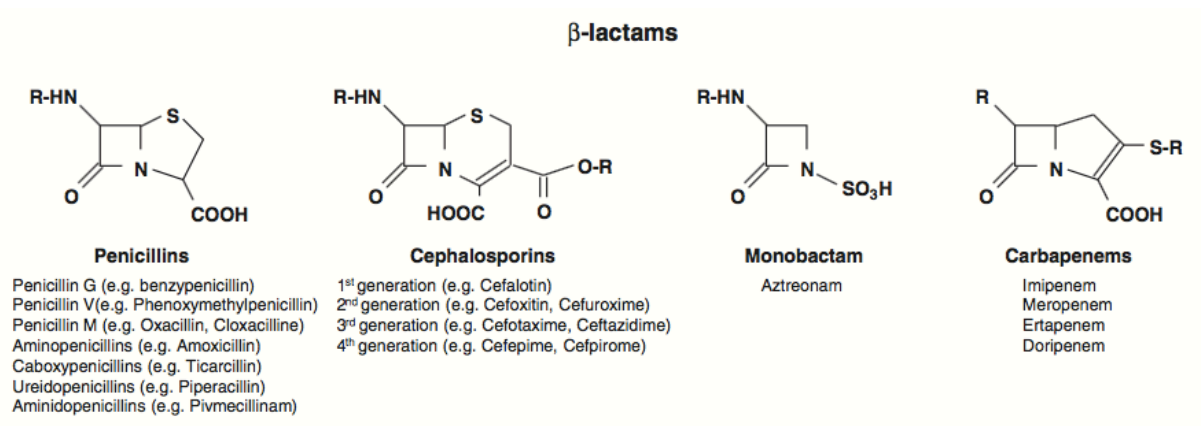
atividade contra KPC e OXA-48, em fase II/III de ensaios clínicos; 4) Meropenem/Varbociclovir com atividade contra KPC mas sem atividade para oxacilinas e MBL, aprovado pelo FDA em agosto de 2017; 5) Imipenem/Relebactam ativo contra KPC e OXA-48, inativo contra MBL, em estudos de fase III e 6) Meropenem/RX<sub>7009</sub> (anti-KPC) em estudos de ensaio clínico de fase III. Dentre os novos aminoglicosídeos a Plazomicin, ativa contra KPC, OXA e VIM, mas não contra NDM, foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase 3 e aguarda avaliação do FDA. Everacycline, uma nova tetraciclina em estudos de fase 2 (Bassetti e Righi, 2015). Nenhuma destas novas drogas para o tratamento de infecções por BGN-RC estão disponíveis ainda no Brasil.

Na literatura, existem definições variadas para classificar bactérias multirresistentes. Magiorakos *et al.* (2012) criaram uma terminologia internacional para descrever perfis de resistência adquirida em bactérias geralmente associadas às infecções da assistência à saúde e com tendência à resistência a múltiplas drogas. As bactérias são classificadas como multidrogarresistente (MDR), resistência estendida (XDR) e pan-drogarresistente (PDR), de acordo com o perfil de susceptibilidade às categorias e aos agentes antimicrobianos, utilizando documentos e breakpoints do *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)*, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* e FDA dos Estados Unidos.

### 1.3 Antibióticos carbapenemas

Os carbapenemas pertencem aos beta-lactâmicos, classe numerosa de antibióticos e a mais utilizada em todo o mundo, pela sua excelente eficácia terapêutica e baixa toxicidade. Esta classe inclui as penicilinas, cefalosporinas e monobactams e possui em comum, no seu núcleo estrutural, o anel  $\beta$ -lactâmico, o qual confere atividade bactericida ao se ligar e inativar proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), que são responsáveis pela formação da parede celular da bactéria (Meletis, 2016). Os carbapenemas (meropenem, imipenem, ertapenem e doripenem), dentre os beta-lactâmicos, são os antibióticos de maior espectro de atividade, sendo efetivos contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas aeróbicas e bactérias anaeróbicas. A estrutura beta-lactâmica de um *carbapenem* confere estabilidade contra muitas beta-lactamases (enzimas que inativam os beta-lactâmicos) como AmpC e beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) (Meletis, 2016). São muito utilizados no tratamento de infecções provocadas por isolados

multirresistentes de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e enterobactérias produtoras ou não de ESBL ou AmpC. No Brasil não dispomos de doripenem, e o ertapenem não tem ação contra BGN não fermentador da glicose.



**Figura 1 - Estrutura química dos principais beta-lactâmicos clinicamente disponíveis.** Adaptado de Nordmann et al. 2012.

#### 1.4 Resistência aos Carbapenemas

A resistência aos carbapenemas é determinada por um ou pela combinação de alguns mecanismos como produção de beta-lactamases que hidrolisam o carbapenem, diminuição da permeabilidade da membrana externa devido à ausência ou expressão reduzida do gene que codifica a porina de membrana externa (OMP) e superexpressão de bombas de efluxo, que é um mecanismo de transporte ativo para o exterior celular (Neves *et al.* 2011; Doi *et al.* 2015). Os dois últimos mecanismos geralmente envolvem mutações cromossômicas, e não requerem aquisição de novo material genético. No entanto, as carbapenemases podem ser constitutivas, mas geralmente são transmitidas entre gêneros e espécies por meio de elementos genéticos móveis, como os plasmídeos (Bush, 2013).

As carbapenemases constituem o mecanismo de resistência mais frequente e importante na resistência aos carbapenemas e são encontradas em três de quatro classes moleculares de beta-lactamases (A, B e D), segundo a classificação de Ambler (1989) e nos subgrupos (2f, 2df e 3) das classes funcionais de Bush, Jacoby e Medeiros (BJM) (Bush, 2013).

Várias beta-lactamases da classe A (serino-carbapenemases) hidrolisam os carbapenemas, sendo a *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) um importante

determinante na resistência aos carbapenemas em BGNs, e um mecanismo de resistência amplamente disseminado pelo mundo (Munoz-Price *et al.* 2013). A enzima foi identificada pela primeira vez em um isolado de *K. pneumoniae* na Carolina do Norte (EUA) em 1996 e desde então, vários surtos foram relatados pelo mundo (Yigit *et al.* 2001). No Brasil, as KPCs foram descritas retrospectivamente desde 2005, a partir de isolados de *K. pneumoniae* do Estado de São Paulo (Monteiro *et al.* 2009; Pavez *et al.* 2009). *K. pneumoniae* produtora de KPC é hoje disseminada pelo país com predomínio de dois tipos sequenciais (ST437 e ST258) que é relacionado com o complexo clonal 258, disseminado pelo mundo (Seki *et al.* 2011, Gomes *et al.* 2016). Outros tipos sequenciais também são descritos (ST11, ST340 e ST512), mas em menor intensidade (Seki *et al.* 2011; Pereira, 2016).

Além da *K. pneumoniae*, outras espécies de *Enterobacteriaceae* e BGNs não fermentadores possuem KPC como mecanismo de resistência aos carbapenemas (Pereira, 2016). SME, IMI e NMC, serino-carbapenemases também da classe A, principalmente cromossomiais e GES, são encontradas em espécies de *Enterobacteriaceae* (Bush, 2013). Em algumas espécies de enterobactérias a resistência aos carbapenemas ocorre por mecanismo intrínseco, como em *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp., demonstrando concentração inibitória mínima (MIC) elevada para imipenem (Lutgring & Limbago, 2016). Além disso, hiperprodução de cefalosporinases AmpC, junto com perda da funcionalidade de porina, é relatada em bactéria entérica, conferindo resistência aos carbapenemas (Papp-Wallace *et al.* 2011; Bush, 2013).

As  $\beta$ -lactamases da classe D (oxacilinas) são encontradas principalmente em *Acinetobacter* spp., mas em certas áreas geográficas também descritos em *K. pneumoniae*, outras enterobactérias e em *P. aeruginosa* (Bush, 2013; Pereira, 2016). A resistência aos carbapenemas em espécies de *Acinetobacter* é determinada, na grande maioria, por enzimas da família oxacilinas (OXA) (por exemplo, OXA-23, OXA-24, OXA-51 e OXA-58), mas também por algumas metalo-betalactamase (MBL) (IMP, VIM e NDM) (Poirel & Nordmann, 2006). A OXA-51 é codificada por um gene de carbapenemase intrínseco, o qual na presença da sequência de inserção *ISAba1* expressa a resistência aos carbapenemas em *Acinetobacter* spp. (Martínez & Mattar, 2012). Bombas de efluxo e expressão de proteínas da parede celular na membrana externa (OmpA<sub>Ab</sub>) também são importantes mecanismos de resistência aos carbapenemas neste gênero (Neves *et al.* 2011; Martínez & Mattar, 2012).

As metalo-betalactamases (MBL), beta-lactamases do grupo B, hidrolizam penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas, mas não o aztreonam. Este mecanismo de hidrólise é dependente de íons de zinco, e as enzimas representantes desta classe são IMP, VIM, SPM, IND e NDM (Queenan & Bush, 2007). Em *P. aeruginosa*, o principal mecanismo de resistência ocorre por produção de metalo-betalactamase e, por vezes está associado a produção de KPC, além da superexpressão de bombas de efluxo combinadas com perda de porina OprD e desregulação do sistema tripartite MexA-MexB-OprM (Neves *et al.* 2011, Doi *et al.* 2015).

As enzimas metalo-betalactamases são responsáveis pela resistência aos carbapenemas em *Stenotrophomonas maltophilia*, através da enzima intrínseca L1, que pode hidrolisar quase todas as classes de beta-lactâmicos, exceto monobactams. A resistência intrínseca aos carbapenemas, nesta espécie, também é contribuída pela presença de bombas de efluxo (Sánchez, 2015). Portanto, carbapenemas não faz parte do arsenal terapêutico para *S. maltophilia* pela sua resistência intrínseca, assim como outras diversas classes de antimicrobianos (Brooke, 2012). Usualmente, infecções por esta bactéria são tratadas com sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) ou fluorquinolonas, embora resistência a estes fármacos estejam aumentando, dificultando ainda mais o tratamento.

As estruturas genéticas móveis são responsáveis pela transferência horizontal de genes de carbapenemases, entre diferentes gêneros e espécies de BGN. Nessas estruturas, além dos genes de carbapenemases, muitas vezes são também carregados outros genes de resistência contra outras classes de antibióticos, como aminoglicosídeos e fluorquinolonas, que poderiam ser úteis para tratar infecções causadas por cepas resistentes aos carbapenemas (Bush, 2013). Espécies de BGN contendo alto nível de resistência aos antibióticos conferem, por vezes, maior morbimortalidade aos pacientes por opções reduzidas de tratamento. Por sua vez, algumas espécies multirresistentes possuem ou adquiriram maior virulência, contribuindo para a mortalidade. A concomitância de diferentes habilidades, como capacidade de se manterem viáveis no ambiente hospitalar, aumentam as chances de transmissibilidade (Davies and Davies 2010; Gomes *et al.* 2016).

### 1.5 Fatores epidemiológicos e clínicos de BGN resistente aos carbapenemas

Nos últimos 20 anos, o aumento da prevalência de infecções nosocomiais por BGN resistente aos carbapenemas tem sido influenciado por alterações no cuidado

à saúde, uso de antimicrobianos de amplo espectro e pela resistência adquirida por estes microrganismos. *A. baumannii* resistente ao carbapenem (RC), *P. aeruginosa* RC e *K. pneumoniae* RC tornaram-se principais agentes patogênicos, especialmente em CTIs, implicados em infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), como pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV), infecção da corrente sanguínea (ICS) relacionada a cateter vascular central, infecção de sítio cirúrgico (ISC) e infecção do trato urinário (ITU), causando hospitalização prolongada, alta mortalidade e aumento de custos (Gaynes & Edwards, 2005; Kousoli *et al.* 2017).

*K. pneumoniae* é encontrada na água, no solo, no homem e nos animais; no ambiente hospitalar, predomina colonizando o trato gastrointestinal, pele e o trato respiratório de pacientes, podendo causar IRAS tais como infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório baixo e infecção do sítio cirúrgico (ECDC, 2017). Os BGNs não fermentadores (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* e *Burkholderia cepacia*, por exemplo) são patógenos oportunistas, que habitam ambientes aquáticos, solo, plantas e animais. No hospital, são encontrados principalmente em ambientes úmidos, em equipamentos hospitalares, sistema de ventilação, mas também colonizam o trato gastrointestinal e a pele dos pacientes. Podem manter-se por longo período no ambiente, com dificuldade de eliminação pela limpeza ambiental padrão. Esses agentes podem causar pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção da corrente sanguínea, infecção do trato urinário, infecções de ferida de sítio cirúrgico e outras infecções (ECDC, 2017). *S. maltophilia*, é um agente que vem crescendo em ocorrência causando também infecções hospitalares em pacientes imunossuprimidos, e principalmente internados em CTI (Brooke, 2012).

Nos Estados Unidos, uma estimativa publicada em 2013 informava a ocorrência de 140.000 IRAS por membros da família *Enterobacteriaceae* por ano, sendo aproximadamente 9.300 infecções causadas por enterobactérias resistente aos carbapenemas (ERC). A cada ano cerca de 600 mortes eram resultantes de infecções ocasionadas pelos dois tipos mais comuns de ERC, *K. pneumoniae* RC e *Escherichia coli* RC (CDC, 2013). Para *P. aeruginosa*, a estimativa foi de 51.000 IRAS/ano, sendo que mais de 6.000 (13%) eram MDR, com 400 mortes/ano (CDC, 2013). IRAS por *Acinetobacter* spp., foram estimadas em 12.000 infecções/ano, e com cerca de 7.000 (63%) cepas MDR. Aproximadamente 500 mortes foram atribuídas às infecções por *A. baumannii* (CDC, 2013).

Dados de 2016, do *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

(EARS-Net), mostram taxas de resistência aos carbapenemas para diversas espécies bacterianas, entre os países do continente. Para *K. pneumoniae* essas taxas de resistência aos carbapenemas, entre isolados testados, variaram de 0 a 67%. Quanto as espécies de *Pseudomonas spp.*, estas taxas ficaram entre 0 e 51%, e as mais elevadas taxas de resistência aos carbapenemas ficaram entre os isolados de *Acinetobacter spp.*, variando de 0 a 95% (ECDC, 2017).

Em um estudo de infecção da corrente sanguínea no Brasil, *Brazilian SCOPE*, de 2007 a 2010, foram detectados 59% de infecções por BGN, sendo predominante *Klebsiella spp.* (13%), *Acinetobacter spp.* (13%) e *P. aeruginosa* (9%), com taxas de resistência de 1,3%, 56% e 36% de resistência aos carbapenemas, respectivamente. No mesmo ano de 2010 ocorreu um surto de KPC em Hospitais do Distrito Federal (Marra *et al.* 2011; Gomes *et al.* 2015). No ano de 2012, segundo registros do FORMSUS/Anvisa, as infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS) nas Unidades intensivas do Brasil, tiveram como agente causal, dentre os BGNs as mesmas espécies, com proporção semelhante: *K. pneumoniae* (12%), *Acinetobacter spp.* (11%) e *P. aeruginosa* (9%). A resistência aos carbapenemas foi de 77% e 36% para espécies de *Acinetobacter* e *Pseudomonas*, respectivamente. Em relação a *K. pneumoniae*, 25% foi resistente as cefalosporinas de amplo espectro e aos carbapenemas (Anvisa, 2014). Em 2015, a resistência aos carbapenemas foi reportada em 77% de *Acinetobacter spp.* e em 39% de *P. aeruginosa*; enquanto foi descrito 43% de resistência aos carbapenemas e as cefalosporinas de amplo espectro (terceira e/ou quarta gerações) em *K. pneumoniae* (Anvisa, 2016).

## 1.6 Fatores preditivos

Na literatura encontramos poucos estudos (Routsi *et al.* 2013; Ting *et al.* 2017) determinando os fatores de risco para bacteremia com SIRS em BGN-RC, como um todo, e não por espécie específica.

Routsi *et al.* (2013) realizaram um estudo caso-caso-controle, a partir de uma coorte de pacientes de CTI de um hospital terciário na Grécia, para bacteremia com SIRS por BGN-RC e BGN-SC, comparados com pacientes sem bacteremia, com ou sem infecção. A infecção do trato respiratório foi a mais comum entre casos resistentes e sensíveis (47% e 45%, respectivamente), e os agentes etiológicos encontrados foram predominantemente de BGNs não fermentadores tanto para os

casos BGN-RC (74%) como para os BGN-SC (64%). Entre os casos BGN-RC a maior frequência foi de *A. baumannii* (38%), *P. aeruginosa* (36%) e *K. pneumoniae* (9%), enquanto nos casos BGN-SC a maior frequência ocorreu por *A. baumannii* (57%), *K. pneumoniae* (25%) e *P. aeruginosa* (7%). Demais isolados foram espécies da família *Enterobacteriaceae* nos dois grupos sem nenhum isolado de *S. maltophilia* detectado como agente etiológico. Os fatores de risco determinados neste estudo, para BGN-RC e BGN-SC, quando comparados ao grupo controle, foram pneumonia associada à ventilação mecânica (OR 7,59; IC 95% 4,54-12,69) (OR 2,93; IC 95% 1,74-4,93) e exposição a mais de um cateter intravascular (OR 3,69; 2,20-6,20) (OR 2,10; 1,23-3,60), respectivamente. A pneumonia associada à ventilação mecânica apresentou um risco cinco vezes maior de bacteremia por BGN RC, quando comparados com pacientes com bacteremia por BGN-SC. Além desses fatores, escore SOFA na admissão, demonstrando maior gravidade de doença (OR 1,11; 1,03-1,20), revelou ser fator de risco para BGN-SC (Routsi *et al.* 2013).

No estudo de Ting *et al.* (2017) realizado em hospital terciário em Taiwan, para bacteremia por BGN-RC em pacientes tratados com antibiótico para este episódio (n=95), comparados com pacientes com bacteremia por BGN não RC (n=190) encontraram como fatores de risco: exposição prévia a carbapenemas (OR 3,60; IC 95% 1,37-9,47), a penicilinas antipseudomonas (OR 3,58; IC 95% 1,30-9,90) ou a cefalosporinas antipseudomonas (OR 3,49; IC 95% 1,09-11,24) e tempo de internação hospitalar prolongada (OR 1,03; IC 95% 1,0-1,05). Os agentes etiológicos encontrados neste grupo de BGN-RC foram predominantemente de não fermentadores (70%; 67/95), no entanto, a maior frequência foi de espécies de *Aeromonas* (18%; 17/95), seguido de *Acinetobacter* spp. (16%; 15/95), *S. maltophilia* (16%; 15/95), *Chryseobacterium* spp. (15%; 14/95), *Pseudomonas* spp. (14%; 13/95) e espécies da família *Enterobacteriaceae* (12%; 11/95) e outras bactérias (11%; 10/95). Enquanto, entre os casos de BGN-SC predominaram as enterobactérias (86%; 163/190) e apenas 10% de BGNs não fermentadores (Ting *et al.* 2017).

Considerando os estudos com tamanho amostral adequado para contemplar a razão mínima de casos para o número de fatores determinados (Reed & Wu, 2013; Pavlou *et al.* 2015), detectamos diferentes estudos que investigaram fatores de risco para bacteremia (com ou sem SIRS), infecção nosocomial, infecção/colonização nosocomial, ou pneumonia associada à ventilação mecânica causada por espécies específicas de BGN-RC. Os fatores de risco detectados para infecções por espécie específicas são muito variados. Os autores encontraram

diferentes fatores de risco, de acordo com a espécie de BGN envolvida, país e o local de estudo, se CTI ou hospital (Furtado *et al.* 2009; Romanelli *et al.* 2009; Routsis *et al.* 2010; Sheng *et al.* 2010; Gomes *et al.* 2012; Kim *et al.* 2012; Tuon *et al.* 2012a; Hussein *et al.* 2013; Vitkauskiene *et al.* 2013; Dantas *et al.* 2014; Gómez *et al.* 2014; Kofteridis *et al.* 2014; Ozgur *et al.* 2014; Papadimitriou-Olivgeris *et al.* 2014; Soubirou *et al.* 2014; Jager *et al.* 2015; Ulu *et al.* 2015; Sonmezer *et al.* 2016; Wang *et al.* 2016; Tsao *et al.* 2017).

Infecções por *K. pneumoniae* RC foram avaliadas para a determinação de fatores preditivos por Hussein *et al.* (2013), Gómez *et al.* (2014), Kofteridis *et al.* (2014), Papadimitriou-Olivgeris *et al.* (2014) e Ulu *et al.* (2015). Na Grécia Kofteridis *et al.* (2014), em estudo caso-caso-controle, investigaram infecção/colonização por *K. pneumoniae* RC e *K. pneumoniae* SC, comparados com pacientes sem isolamento de *K. pneumoniae* durante internação, no setor de medicina interna de um Hospital Universitário e, os fatores de risco determinantes foram: admissão prévia no CTI (OR 12,19; 2,19-66,67), procedimento cirúrgico prévio (OR 4,05; 1,09-14,93) e presença de doença renal (OR 2,21; 1,05-4,68) para as cepas RC; e presença de doença neurológica (OR 2,18; 1,24-3,85) e idade avançada (OR 1,02; 1,00-1,04) para as cepas SC. Ainda na Grécia um estudo caso-controle retrospectivo encontrou traqueostomia (OR 6,5; 1,5-28,5), número de cateteres invasivos (OR 2,8; 1,7-4,6) e uso de aminoglicosídeos (OR 2,3; 1,1-4,7), como fatores de risco para bacteremia por *K. pneumoniae* KPC, comparando com pacientes sem infecção, em CTI geral de Hospital Universitário (Papadimitriou-Olivgeris *et al.* 2014). Fatores de risco independentes para infecção nosocomial por *K. pneumoniae* RC, comparada com *K. pneumoniae* SC, em CTI de hospital universitário na Turquia, foram: uso de cefalosporinas de terceira geração (OR: 4,69; 1,29-17,08), uso de cateter nasogástrico (OR 3,98; 1,35-11,69) e admissão prévia em CTI neurocirúrgico (OR 4,60; 1,08-19,55) (Ulu *et al.* 2015). Enquanto, uso de piperacilina-tazobactam (OR 3,8; 1,3-10,7), nutrição enteral (OR 4,4; 1,3-15,0), uso prévio de carbapenemas (OR 3,3; 1,2-9,3) e colonização por *K. pneumoniae* RC (OR 16,2; 3,3-79,1) foram associados com infecção por *K. pneumoniae* RC, em estudo com pacientes de CTI de um hospital terciário na Colômbia (Gómez *et al.* 2014). Em Israel, Hussein *et al.* (2013) encontraram, a partir de um estudo caso-controle retrospectivo, uso de macrolídeos (OR 3,3; 1,3-8,5) e uso prévio de antimicrobianos, estratificados pelo tempo de uso: de 1 a 3 dias (OR 9,8; 2,9-33,5); 14-20 dias (OR 17,3; 4,6-65,5) e  $\geq$  21 dias (OR 38,4; 11-133), como fatores de risco para bacteremia nosocomial por *K.*



*pneumoniae* RC, em hospital terciário.

Fatores de risco para a ocorrência de infecções nosocomiais por espécies da família *Enterobacteriaceae* foram determinados em dois estudos (Jager *et al.* 2015; Wang *et al.* 2016). Jager *et al.* (2015) encontraram maior índice de comorbidade de Charlson (OR 1,59; 1,15-2,18), uso de ventilação mecânica (OR 1,32; 1,10-1,59) e uso de piperacilina/tazobactam (OR 1,08; 1,02-1,15), como fatores de risco para infecção nosocomial por BGN produtor de NDM-1, em CTI de hospital terciário em Joanesburgo, África do Sul. Um estudo caso-caso-controle foi realizado em dois hospitais de ensino na China, para determinação de fatores preditivos para infecção nosocomial por ERC e *Enterobacteriaceae* sensível aos carbapenemas (ESC), comparando com pacientes com infecção causada por não *Enterobacteriaceae*. Os autores identificaram uso de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (OR 4,55; 1,97-10,53) e uso de carbapenemas (OR 4,05; 1,75-9,39) como fatores de risco para ERC, e doença neurológica (OR 3,06; 1,48-6,32) para ESC (Wang *et al.* 2016).

Quanto a fatores de risco para bacteremia/SIRS por *A. baumannii* RC em CTIs adulto de hospitais terciários, Kim *et al.* (2012), na Coreia, comparando 106 casos com 2015 controles (pacientes sem infecção e/ou colonização por *A. baumannii*), detectaram falência respiratória (OR 2,5; 1,1-5,8), quimioterapia ou radioterapia (OR 3,6; 1,5-8,3), inserção de cateter vascular central recente (OR 5,7; 2,4-13,6), drenagem de abdômen (OR 21,9; 2,6-181,7) e número de antibióticos (OR 1,3; 1,1-1,6). Enquanto Routsis *et al.* (2010) detectaram pneumonia associada à ventilação mecânica prévia por *A. baumannii* RC (OR 16,74; 3,16-88,79) e presença de mais de um dispositivo intravascular (OR 3,93; 1,19-13), como fatores de risco para *A. baumannii* RC em CTI na Grécia, e maior score APACHE II (OR 0,89; 0,80-0,97), como fator de proteção para bacteremia por *A. baumannii* RC, quando comparado à bacteremia por *A. baumannii* SC. Infecção prévia (OR 4,19; 1,69-10,4), uso de ventilação mecânica (OR 6,04; 1,86-19,89) e uso de cateter vascular central (OR 3,61; 1,03-12,57) foram fatores de risco independentes para infecção/colonização por *A. baumannii* RC em CTI de Hospital Universitário em Minas Gerais, Brasil (Romanelli *et al.* 2009). Estudo caso-controle retrospectivo, para detecção de fatores de risco para bacteremia por *A. baumannii* RC, a nível hospitalar, realizado em hospital universitário na Lithuania, encontrou uso prévio de carbapenemas (OR 10,1; 1,16-87,20) e uso de fluorquinolonas (OR 3,6; 1,13-11,51) (Vitkauskiene *et al.* 2013). Fatores de risco independentes para pneumonia associada à ventilação mecânica por *A. baumannii* com resistência estendida (XDR),

comparado com *A. baumannii* SC, em CTI clínico-cirúrgico, através de um caso-controle retrospectivo, foram: maior escore SAPS II (OR 1,95; 1,15-3,30) e maior permanência hospitalar (OR 1,06; 1,026-1,097) (Ozgun *et al.* 2014).

Uso prévio de carbapenemas foi o fator mais encontrado entre os estudos de fatores de risco para *P. aeruginosa* resistente aos carbapenemas (Furtado *et al.* 2009; Gomes *et al.* 2012; Tuon *et al.* 2012a; Dantas *et al.* 2014; Sonmezer *et al.* 2016). Uso prévio de meropenem (OR 3,57; 1,31-9,76) e história de doença cerebrovascular (OR 4,13; 1,21-14,07) foram fatores de risco para infecção hospitalar por *P. aeruginosa* resistente ao meropenem comparado com infecções por *P. aeruginosa* sensível ao meropenem, em CTI de Hospital terciário na Turquia; o uso prévio de cefazolina (OR 3,33; 1,11-10) foi fator de risco para infecção por *P. aeruginosa* resistente ao imipenem, nesta mesma população (Sonmezer *et al.* 2016). Em Taiwan, infecção nosocomial por *P. aeruginosa* RC comparado com infecções por *P. aeruginosa* SC, em hospital terciário, encontrou tempo de hospitalização prévio ao episódio de infecção estudada (OR 1,02; 1,00-1,02), uso prévio de carbapenemas (OR 3,91; 1,49-10,28) e uso de amicacina (OR 3,19; 1,79-5,66), como fatores de risco (Tsao *et al.* 2017).

No Brasil, em hospital terciário, episódios de bacteremia por *P. aeruginosa* foram avaliados durante um período de 28 meses e, dentre 120 isolados do primeiro episódio de bacteremia de cada paciente, 46% foram resistentes aos carbapenemas. Como fatores de risco independentes para resistência aos carbapenemas foram determinados a permanência hospitalar por mais de 30 dias (OR 2,93;  $p=0,05$ ) e o uso prévio de carbapenemas (OR 2,96;  $p=0,04$ ) (Dantas *et al.* 2014). Em CTI clínico-cirúrgico, também no Brasil (São Paulo), o fator de risco para infecção por *P. aeruginosa* resistente a imipenem foi o tempo de permanência prévia em CTI nos três meses que antecederam ao referido episódio (OR 3,54; IC 95% 1,29-9,73) (Furtado *et al.* 2009). Gomes *et al.* (2012) descreveram o uso de nutrição enteral (OR 14,93; IC 95% 3,29-94,13), nutrição parenteral (OR 10,74; IC 95% 1,5-91,88), e o uso de ciprofloxacina (OR 8,87; 1,56-66,38) como fatores de risco independentes para aquisição de *P. aeruginosa* RC em um hospital brasileiro de doenças infecciosas, com predomínio de pacientes com AIDS. Em hospital universitário em Curitiba, Tuon *et al.* (2012a) compararam pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* RC (n=29) com pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* SC (n=48) e encontraram o uso prévio de carbapenemas como fator de risco ( $p=0,014$ ).

Poucos estudos para avaliar fatores preditivos para infecção/colonização para

*S. maltophilia* foram encontrados (Nseir *et al.* 2006; Ansari *et al.* 2007, Hotta *et al.* 2014; Sumida *et al.* 2015). O único estudo que avaliou pacientes em CTI encontrou a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (OR 9,1; IC 95% 2,5-32) e a duração do tratamento antibiótico prévio (OR 1,16; IC 95% 1,0-1,2), como fatores de risco para infecção por *S. maltophilia* adquirida no CTI, comparada com pacientes sem infecção/colonização por este agente, a partir de um estudo caso-controle prospectivo em um hospital universitário em Lille, na França (Nseir *et al.* 2006). Ansari *et al.* (2007), no Texas, estudaram fatores de risco para infecção por *S. maltophilia* resistente a SMX/TMP e mais duas outras classes de antibióticos com ação para esta espécie, comparando com pacientes sem infecção/colonização por *S. maltophilia*, e encontraram uso de carbapenemas (OR 4,70; IC 95% 1,63-13,50), uso de fluorquinolonas (OR 3,19; IC 95% 1,25-8,14) e internação prévia no CTI (OR 5,98; IC 95% 1,72-20,82); e internação prévia no hospital (OR 0,20; IC 95% 0,006-0,64) como fator protetor. Hotta *et al.* (2014) em estudo caso-controle-controle, avaliaram fatores de risco para a ocorrência de bacteremia nosocomial por *S. maltophilia*, comparando com dois tipos de controles: pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* e pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp., em hospital de Quioto. Os fatores de risco encontrados foram isolamento prévio de *S. maltophilia* nos últimos 30 dias (OR 16,4; IC 95% 6,7-39,6) (OR 12; IC 95% 3,5-40,3), uso de cefalosporinas antipseudomonas (OR 4,0; IC 95% 1,8-9,0) (OR 4,1; IC 95% 1,5-11,2) e uso de carbapenemas (OR 2,8; IC 95% 1,1-6,8) (OR 3,0; IC 95% 1,0-9,0), quando comparados com bacteremia por *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, respectivamente. O quarto estudo (Sumida *et al.* 2015) avaliou bacteremia nosocomial por *S. maltophilia* comparando com bacteremia por *P. aeruginosa*, e não encontrou diferenças entre os grupos após análise multivariada.

Estudos de fatores de risco para focos infecciosos específicos causados por BGN-RC incluíram os estudos caso-controle retrospectivos de Kim *et al.* (2014) e Soubirou *et al.* (2014), que avaliaram fatores de risco para pneumonia associada à ventilação mecânica ou pneumonia adquirida no hospital (PAH) em CTI. Alguns dos fatores encontrados eram comuns aos fatores descritos acima. Soubirou *et al.* (2014) encontraram número de classes de antimicrobianos (OR 1,38, IC 95% 1,10-1,73) e exposição prévia a aminoglicosídeos (OR 1,14, IC 95% 1,02-1,30) como fatores de risco para pneumonia associada à ventilação mecânica por BGN-RC, sendo os agentes etiológicos encontrados 100% espécies de não fermentadores (*P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *A. baumannii*), em CTI de hospital universitário em

Paris. Kim *et al.* (2014), em estudo multicêntrico na Coreia, determinaram uso prévio de carbapenemas (OR 4,87, IC 95% 1,41-16,82), escore radiológico  $\geq 5$  (OR 3,63, IC 95% 1,69-7,81) e diabetes mellitus (OR 2,77, IC 95% 1,15-6,67), como fatores independentes associados a PAH por BGN-RC. Os casos de BGN-RC e BGN-SC corresponderam a 66% e 49%, respectivamente, de pneumonia associada à ventilação mecânica, como foco infeccioso dentre as PAH. Os agentes etiológicos detectados foram 100% de não fermentadores entre os casos BGN-RC, enquanto nos casos BGN-SC, 65% eram espécies de *Enterobacteriaceae*. Ozgur *et al.* (2014) avaliaram fatores de risco para pneumonia associada à ventilação mecânica especificamente por *A. baumannii* XDR em CTI de hospital terciário, na Turquia e, encontraram maior escore SAPS 2 na admissão no CTI (OR 1,95, IC 95% 1,15-3,30) e maior permanência hospitalar (OR 1,06, IC 95% 1,02-1,09).

## 2- JUSTIFICATIVA

Sepse é hoje definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida, secundária à resposta desregulada do organismo à infecção, sendo uma das principais causas de óbito durante e após internação em unidades intensivas. Com o aumento de resistência bacteriana em todo o mundo, o tratamento das infecções hospitalares se torna um grande desafio. O início do antibiótico adequado, o mais precoce, está relacionado ao melhor desfecho para estes pacientes. A escolha do esquema antimicrobiano a ser utilizado na terapia empírica é influenciada por fatores clínico-epidemiológicos do paciente e perfil microbiológico da Instituição.

Os esquemas antibióticos empíricos com  $\beta$ -lactâmicos de espectro estendido, carbapenemas, fluorquinolonas, já não proporcionam cobertura para diversas cepas de BGN que podem causar sepsis (Pop-Vicas e Opa 2012). Com isso, a terapia empírica com antibióticos de amplo espectro para tratar infecções graves nas quais diferentes espécies de BGN-RC podem estar implicadas, inclusive em infecções polimicrobianas, contribui para o uso excessivo dessas e outras substâncias em terapia intensiva, com consequente desenvolvimento de resistência bacteriana, em um círculo vicioso (Kumar *et al.* 2009; Flaherty *et al.* 2014).

Desse modo, a determinação de fatores preditivos para sepsis por BGN-RC poderá ser útil para guiar a terapia empírica, evitar o uso indiscriminado de antibióticos e reduzir mortalidade associada à sepsis em CTI. Diversos estudos na

literatura investigam os fatores de risco para infecções pelos agentes descritos acima, mas são poucos os que enfocam o risco para BGN em geral. Acontece que no momento de decidir o tratamento empírico da sepse, numa fase em que muitas vezes não se conhece a etiologia e o foco infeccioso, seria útil para o intensivista conhecer os fatores preditivos, associados às espécies de BGN-RC que são prevalentes na sepse, e não apenas de fatores preditivos de espécie específica, já que a frequência em sepse de diferentes gêneros bacterianos, com diferenças em habitat, perfil de resistência e virulência, pode ser expressiva sugerindo então a necessidade de uma cobertura antibiótica ampla, mas direcionada por fatores clínicos-epidemiológicos, nesse primeiro momento. Esta terapia precisa ser contemplada dentro da primeira hora do diagnóstico, num momento em que ainda não dispomos de métodos diagnósticos capazes de determinar a etiologia, sendo, portanto, os fatores clínico-epidemiológicos os únicos discriminantes do paciente de maior risco.

Diante destes fatos, realizamos um estudo para a determinação de fatores preditivos para sepse por BGN-RC e BGN-SC, a partir de uma coorte de pacientes admitidos em CTI clínico-cirúrgico, de um hospital terciário do Rio de Janeiro. Este estudo, realizado desde agosto de 2015, é parte do projeto “Diagnóstico e Tratamento de Sepse por Bacilos Gram-negativos em Centros de Tratamento Intensivo do Rio de Janeiro”,

### **3- OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICO**

#### **3.1 Objetivo Geral:**

Determinar fatores preditivos para sepse por BGN-RC em pacientes adultos, internados em unidade intensiva do Rio de Janeiro.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

Determinar fatores preditores de risco e de proteção para sepse por BGN-RC e por BGN-SC em pacientes adultos internados em unidade intensiva do Rio de Janeiro.

Analisar as características demográficas, epidemiológicas, microbiológicas e clínicas da sepse por BGN-RC e BGN-SC.

## 4- MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Considerações Éticas

Trata-se de um subprojeto do projeto “Diagnóstico e Tratamento de sepse por bacilos Gram-negativos em Centros de Tratamento Intensivo do Rio de Janeiro”, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da FIOCRUZ, HFSE e Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) sob os números CAAE: 39978114.5.0000.5248, CAAE: 39978114.5.3002.5252 e CAAE: 39978114.5.3001.5253, respectivamente. Parecer consubstanciado do CONEP no anexo A.

### 4.2 Local do Estudo:

Estudo realizado no CTI adulto clínico-cirúrgico, de 19 leitos, do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE).

### 4.3 Desenho do Estudo:

Estudo caso-caso-controle a partir de uma coorte prospectiva de pacientes internados no CTI, que apresentaram critérios de SIRS ou sepse na data da coleta da hemocultura, e tratamento antimicrobiano do episódio investigado. Utilizamos os critérios de sepse adaptados de Monti *et al.* 2015 na coleta de dados que foram iniciadas em 2015. A coleta de dados na pesquisa nos permitiu uma avaliação dos critérios sepse-3, conforme descrição abaixo. As culturas de todos os materiais clínicos e de vigilância, realizadas durante o episódio, por toda a internação no CTI e durante o período de acompanhamento dos pacientes foram também avaliadas. Os pacientes foram acompanhados pelo período de internação e após a alta do CTI por ao menos 30 dias após o término do tratamento antimicrobiano, objetivando detectar episódios recorrentes de sepse, infecção persistente ou reinfecção, como critérios do estudo principal.

#### 4.4 Período do Estudo:

A entrada de pacientes neste subprojeto ocorreu entre agosto de 2015 a março de 2017.

#### 4.5 Critérios de Inclusão e Exclusão

##### **4.5.1 Critérios de inclusão da coorte:**

Pacientes com quadro de SIRS e/ou sepse nas 24 horas que antecedem ou sucedem a data da coleta da(s) hemocultura(s) e tratamento antimicrobiano do episódio investigado, por dois ou mais dias consecutivos, cujo tratamento foi mantido ou iniciado no período entre a data da coleta da hemocultura de entrada no estudo e a liberação do(s) resultado(s) microbiológico(s).

##### **4.5.2 Critérios de exclusão da coorte:**

Foram excluídos do estudo os pacientes menores de 18 anos, com sepse de origem comunitária ou associada à outra instituição de saúde - iniciada menos de 48 horas da internação atual e sem internação anterior no hospital de estudo - e pacientes que se recusaram a assinar o TCLE. Pacientes com sepse iniciada menos de 48 horas de internação no hospital cuja aquisição estava relacionada a procedimentos assistenciais ou internações prévias no hospital de estudo (IRAS), não foram excluídos.

##### **4.5.3 Critérios de exclusão do estudo:**

Infecção polimicrobiana por BGN e agente diferente de BGN entre as etiologias da sepse foram excluídos deste subprojeto. Também foram excluídos pacientes classificados inicialmente como controles ou caso BGN-SC que evoluíram com infecção por BGN-RC ou BGN-SC, após a alta do CTI e durante o período de acompanhamento.

#### 4.6 Definição de Casos e Controles:

Foram definidos como “Caso BGN-RC” os pacientes com identificação de BGN-RC como agente(s) etiológico(s) da sepse, e “Caso BGN-SC” os pacientes com isolamento(s) de BGN sensível aos carbapenemas (SC) como etiologia, ambos isolados em hemocultura e/ou do foco infeccioso da sepse. Pacientes com SIRS ou

sepsis que não isolaram BGN como etiologia foram definidos como “Controles”. Tanto os casos quanto os controles só entraram no estudo uma única vez, portanto caso o paciente tenha apresentado mais de um episódio de sepsis durante o período de acompanhamento do estudo, o episódio incluído foi selecionado por seleção aleatória (sorteio). O isolamento de BGN em swab retal não foi utilizado para avaliar inclusão ou exclusão de pacientes no estudo. Os pacientes não foram pareados por nenhuma variável, considerando a homogeneidade dessa população.

#### 4.7 Variáveis Investigadas como Fatores Preditivos e Outras Variáveis:

As variáveis investigadas como fatores preditivos para sepsis por BGN-RC foram estudadas pelo tempo de internação no hospital e no CTI prévio a data da coleta da hemocultura no episódio de sepsis investigado, tanto para casos como controles. As variáveis estudadas como fatores preditivos foram: idade; sexo; enfermidade de procedência; internação prévia em CTI; comorbidades prévias ao episódio de sepsis; motivo de internação no CTI; escore de gravidade clínica, *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3) e SOFA, na admissão no CTI; ocorrência de diarreia (3 ou mais episódios diários de fezes por 2 ou mais dias consecutivos) prévia ao episódio; colonização e/ou infecção prévia por BGN RC; uso prévio de dispositivos invasivos (cateter vascular central, ventilação mecânica e cateter vesical de demora); tempo de internação prévio no CTI e no hospital e uso de antimicrobianos ativos ou não para BGN, prévio ao episódio de sepsis.

#### 4.8 Coleta de Dados:

Os dados foram obtidos e confrontados através de: (1) acesso aos resultados laboratoriais diretamente no laboratório de microbiologia e/ou do sistema online do Laboratório do HFSE; (2) ficha de vigilância diária de infecção hospitalar da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), dos pacientes do CTI; (3) *rounds* clínicos do CTI que são planilhados em Excel e que contém todas as discussões clínicas diárias dos intensivistas, com participação de infectologistas da CCIH; (4) análise do prontuário, (5) análise de exames complementares, como exames radiológicos cujos laudos são adquiridos com o apoio de um médico radiologista integrante da pesquisa, (6) Banco do EPIMED, contendo dados clínicos, epidemiológicos dos pacientes do CTI, e (7) consulta de resultados dos exames de



PCR convencionais realizados nos isolados de BGN do estudo principal no Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar (LAPIH)/Instituto Oswaldo Cruz (IOC).

#### 4.9 Monitoria Interna do Estudo:

Realizada por dois pesquisadores infectologistas da CCIH e um pesquisador intensivista do CTI do Hospital. A monitoria interna tem como objetivo avaliar a equivalência, veracidade e concordância de todos os dados registrados nos formulários da pesquisa, incluindo os critérios de inclusão e exclusão. Nessa avaliação foram revisados os critérios para a determinação da sepse, incluindo sepse-3, do foco infeccioso, etiologia e plausibilidade da sepse, conforme Klouwenberg *et al.* (2013), além dos demais dados coletados.

Todas as discrepâncias encontradas foram discutidas e corrigidas juntamente com os pesquisadores e o coordenador do estudo. Além disso, o controle das monitorias internas foi feito através de um registro que permite a identificação da pessoa responsável pela monitoria visita a visita.

#### 4.10 Exames Laboratoriais

##### **4.10.1 Fluxograma das Amostras**

As hemoculturas (aeróbica e anaeróbica) e outras culturas foram coletadas pelos intensivistas em frascos BACTEC (Becton Dickinson and Company), de acordo com o padrão recomendado na Rotina de coleta de Amostras Biológicas para Diagnóstico Microbiológico da CCIH-HFSE e processadas no Laboratório de Microbiologia no sistema BacT/ALERT (BioMérieux Hazelwood, MO, EUA), conforme rotina laboratorial. Os isolados de BGN detectados em hemoculturas e outras culturas pelo laboratório de bacteriologia do HFSE foram encaminhados ao LAPIH/IOC para a pesquisa de genes de carbapenemases. O transporte de amostras foi realizado por meio de viaturas do Setor de Transporte do HFSE e dentro dos padrões internacionais de transporte de material biológico, conforme descrito na “Norma para o Transporte de Material Biológico Externo aos campi Fiocruz”

([http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/lab\\_virtual/norma\\_para\\_o\\_transporte\\_exter\\_no.html](http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/lab_virtual/norma_para_o_transporte_exter_no.html)). Dessa forma, os BGNs identificados como provável etiologia da sepse

foram investigados quanto à produção de genes de carbapenemases, a fim de maximizar a caracterização do perfil de resistência por produção de carbapenemases prevalente entre BGN-RC desse estudo. Este dado permitiu determinar fatores preditivos para sepse por BGN produtor de carbapenemases.

#### **4.10.2 Exames Laboratoriais:**

A identificação microbiológica e testes de susceptibilidade aos antibióticos dos agentes isolados foram realizados no HFSE pelos métodos convencionais, utilizando o sistema VITEK®2 (BioMerieux), dentro da rotina do laboratório, de acordo com as recomendações atualizadas do CLSI (2017), EUCAST (2016) e ANVISA (Nota técnica Nº 01/2013). A resistência aos carbapenemas foi confirmada por testes fenotípicos com ácido fenilburônico (AFB) para a detecção de KPC e ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), para a detecção de metalo-betalactamase.

No LAPIH, os isolados bacterianos foram confirmados utilizando métodos bioquímicos, clássicos e moleculares, quando necessários, conforme descrição prévia. Os testes de susceptibilidade foram determinados através da técnica de difusão em ágar, de acordo com as recomendações atualizadas do CLSI (2015), EUCAST (2016) e ANVISA (Nota técnica Nº 01/2013), incluindo aquelas para a detecção de resistência aos carbapenemas. A confirmação da concentração inibitória mínima, quando necessária, foi realizada através do método de E-test® para ertapenem, meropenem e imipenem. Todos os isolados bacterianos foram armazenados na Coleção de Bactérias de Origem Hospitalar do LAPIH-IOC/FIOCRUZ. No entanto, só serão utilizados em outras pesquisas mediante a submissão de novos projetos ao Comitê de Ética. A pesquisa dos genes de produção de carbapenemases, do tipo KPC-2, NDM-1, OXA-48, OXA-51, OXA-23, SPM-1 e VIM foi realizada através de teste *in house* de PCR (Reação em cadeia da Polimerase) multiplex convencional.

#### 4.11 Banco de Dados e Análises Estatísticas:

A coleta de dados e gestão do estudo foi realizada utilizando o software REDCap (*Research Electronic Data Capture*), hospedado pelo IOC-FIOCRUZ exclusivamente para o desenvolvimento do projeto principal. O REDCap é um

aplicativo seguro baseado na web projetado para suportar a captura de dados para estudos de pesquisa.

Todas as variáveis foram analisadas utilizando o software SPSS® statistics v22.0. Variáveis categóricas foram comparadas a partir do Qui-Quadrado ou exato de Fisher. Para variáveis contínuas foi utilizado o teste de Mann–Whitney–Wilcoxon. Análises multivariadas pela regressão logística foram realizadas para identificar os perfis dos pacientes de risco para sepse por BGN-RC e BGN-SC. Colinearidade foi investigada inicialmente utilizando matrix de correlação de Pearson e por tabulações cruzadas entre duas ou mais variáveis. Para a análise multivariada, as variáveis com  $p < 0,20$  na análise univariada foram levadas para o modelo e uma abordagem *backward* foi utilizada para identificar fatores de risco independentes para BGN-RC e BGN-SC. Variáveis que apresentavam importante colinearidade não foram levadas juntas para a análise multivariada. Também foram investigadas possíveis interações. Os resultados das análises multivariadas foram expressos em *odds ratio* (OR) e correspondente intervalo de confiança (IC) de 95%. Os dois lados da curva e o nível de significância de 5% foram considerados em todos os testes.

A análise da curva ROC (*Receiver-operating characteristic*) foi realizada objetivando melhor discriminar, de forma dicotômica, a variável tempo de internação no modelo final. A acurácia do modelo foi determinada pelo teste de Wald.

#### 4.12 Definições:

##### **4.12.1 SIRS**

Definida pela presença de duas ou mais das seguintes variáveis: temperatura corporal axilar  $>38^{\circ}\text{C}$  ou  $<36^{\circ}\text{C}$ ; frequência cardíaca  $>90$  bpm; frequência respiratória  $>20$  irpm ou  $\text{PaCO}_2$ :  $<32$  mmHg; leucócitos  $>12.000$  cel/ $\mu\text{L}$  ou  $<4.000$  cel/ $\mu\text{L}$  ou  $\geq 10\%$  de bastões.

##### **4.12.2 “Sepse-2” (de acordo com Monti et al. 2015)**

###### **A- Sepse**

Definida por infecção suspeita ou documentada com duas ou mais variáveis gerais ou inflamatórias:

- Variáveis Gerais: febre  $>38^{\circ}\text{C}$  ou hipotermia  $<36^{\circ}\text{C}$ ; frequência cardíaca  $>90$  bpm; frequência respiratória  $>20$  irpm; alteração do nível de consciência; edema

significante ou balanço positivo de fluidos (>20 ml/kg em 24 h); hiperglicemia (glicose >140 mg/dl) sem diabetes.

- Variáveis Inflamatórias: leucócitos >12.000 cel/ $\mu$ L ou <4.000 cel/ $\mu$ L ou  $\geq$ 10% de bastões; PCR >2 desvios padrões do valor normal.

**B- Sepses documentada:**

Infecção provada por microbiologia com dois ou mais variáveis gerais ou inflamatórias.

**C- Sepses grave:**

Definida como sepsis com ao menos uma disfunção de órgão.

Disfunção Orgânica: hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300), oligúria aguda (débito urinário <0.5 ml/kg/h por ao menos 2h a despeito de adequada ressuscitação de fluidos); creatinina aumentada >0.5 mg/dl; distúrbio da coagulação (INR >1.5 ou PTT >60s); íleo paratítico (ausência de peristalse); trombocitopenia (plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup>); hiperbilirrubinemia (>4 mg/dl) (Monti *et al.* 2015).

**D- Choque séptico:**

Sepsis com hipotensão arterial persistente que não responde a reposição volêmica e necessita de inotrópicos ou vasopressores.

**4.12.3 “Sepsis-3”**

Os critérios de sepsis-3 foram aplicados porque os parâmetros já estavam sendo coletados desde o início do estudo, prévio a mudança do critério de sepsis (Singer *et al.* 2016). No entanto, foi utilizado de forma adaptada no que se refere ao aumento em dois ou mais pontos do SOFA, uma vez que se considerou como basal o SOFA da admissão no CTI; o SOFA diário não fazia parte do protocolo de acompanhamento dos pacientes no hospital e no estudo. Além disso, aplicamos o critério de qSOFA quando a sepsis foi diagnosticada na admissão no CTI, o paciente se encontrava fora de ventilação mecânica e sem sedação.

**E- Sepsis:**

É a “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida, secundária à resposta desregulada do organismo à infecção” (Singer *et al.* 2016).

***F- Disfunção Orgânica:***

Aumento no escore SOFA em dois pontos ou mais no episódio de sepse em relação ao SOFA basal.

***G- QuickSOFA (qSOFA):***

É definida pela presença de dois ou mais dos critérios clínicos: frequência respiratória  $\geq 22$  irpm; alteração do nível de consciência (escore, segundo a escala de Glasgow, inferior a 15) ou pressão arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg.

***H- Choque séptico:***

A sepse em que anormalidades circulatórias profundas, celulares e metabólicas estão associadas a um maior risco de mortalidade do que com sepse isolada. Os critérios diagnósticos são determinados pela necessidade de uma substância vasopressora para manter uma pressão arterial média de 65 mmHg ou superior e, o nível de lactato sérico maior do que 2 mmol/L ( $>18$  mg/dl) na ausência de hipovolemia.

## I- SOFA:

**Tabela 1. Escore de disfunção orgânica<sup>A</sup>**

Escore SOFA	1	2	3	4
(A) Pulmonar PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg*)	<400	<300	<200, com suporte respiratório	< 200, com suporte respiratório
(B) Coagulação, plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	<150	<100	<50	<20
(C) Hepático, bilirrubina, mg/dL	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	>12,0
(D) Cardiovascular, hipotensão PAM <70mmHg		Dopamina ≤5 ou dobutamina qualquer dose**	Dopamina >5 ou adrenalina ≤0,1 ou noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina >15 ou adrenalina >0,1 ou noradrenalina >0,1
(E) SNC, Escala de coma de Glasgow	13 - 14	10 - 12	6,0 - 9,0	<6
(F) Renal, creatinina, mg/dL ou volume urinário	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 ou <500ml/dia	>5,0 ou <200ml/dia

\* Se gasometria arterial não disponível, utilizar para o parâmetro Pulmonar a SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> conforme tabela abaixo. \*\* Agentes adrenérgicos administrados por, pelo menos, 1 hora. Doses dadas em µg/kg-min.

### **Parâmetro Pulmonar para o Escore SOFA, para os casos de gasometria arterial indisponível<sup>B</sup>:**

Escore SOFA	1	2	3	4
Pulmonar SatO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	221 - 302	142- 221	67 - 142	<67

<sup>A</sup>Adaptado de Vincent *et al.* (1996). <sup>B</sup>Pandharipande *et al.* (2009)

### **4.12.4 Etiologia e foco infeccioso da sepse:**

Os infectologistas pesquisadores revisaram todas as evidências clínicas, microbiológicas e radiológicas para a determinação da etiologia, do foco infeccioso e plausibilidade da sepse, utilizando o critério de Klouwenberg *et al.* (2013), adaptado para incluir os critérios atualizados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para eventos de infecção da corrente sanguínea. (CDC, 2017)

Os critérios de Klouwenberg *et al.* (2013), estabelecidos a partir dos critérios de infecção do CDC dos EUA, classificam a plausibilidade do foco infeccioso da

sepsis em definitiva, provável, possível ou não determinada (ver suplementos de Klouwenberg *et al.* 2013). Para efeito desse estudo, incluímos o critério de pneumonia associada à ventilação mecânica “suspeita”, para os episódios de sepsis com hemocultura positiva para os agentes de pneumonia e evidência clínica e radiológica de pneumonia associada à ventilação mecânica, e sem outro possível foco infeccioso, porém sem a detecção de isolado microbiano em aspirado traqueal ou lavado bronco-alveolar.

Abaixo, as definições das principais infecções:

### **Pneumonia adquirida no hospital ou PNM não associada a ventilação mecânica**

**Apresentação clínica:**

Pacientes com sintomas respiratórios que começaram mais de 48 horas após a admissão hospitalar, sem ventilação mecânica (ou início da pneumonia dentro de 48 horas após o início da ventilação mecânica).

#### **Possível**

1. Radiografia de tórax anormal de causa incerta e baixa suspeição clínica de pneumonia com pelo menos um dos seguintes sintomas/sinais:

- a) tosse;
- b) aparecimento do escarro purulento novo ou alteração das características do escarro;
- c) febre ou hipotermia;
- d) leucocitose;
- e) PCR elevado (>30 mg/l);
- f) hipoxemia (pO<sub>2</sub> <60 mmHg).

#### **Provável**

1. Infiltrado radiológico novo ou progressivo, consolidação, cavitação ou derrame pleural e alta suspeição clínica de pneumonia com pelo menos dois dos critérios possíveis e um ou mais dos seguintes:

- a) isolamento de um agente etiológico a partir de uma amostra obtida por aspirado traqueal, escovado brônquico ou biópsia;
- b) patógeno respiratório provável/possível em concentrações abaixo do limiar (10<sup>4</sup> em BAL e 10<sup>3</sup> em amostra de escovado brônquico protegido) utilizando culturas quantitativas de uma amostra do trato respiratório inferior (aspirado endotraqueal, BAL ou escovado de amostra protegida).

### Definitivo

1. Infiltrado radiográfico, consolidação, cavitação ou derrame pleural, novo ou progressivo, e alta suspeita clínica de pneumonia com pelo menos dois dos critérios em provável e pelo menos um dos seguintes:

- a) provável/possível patógeno respiratório cultivado a partir de sangue;
- b) provável/possível patógeno respiratório em concentrações acima do limiar ( $10^4$  em BAL e  $10^3$  em amostra de escovado brônquico protegido) usando culturas quantitativas do trato respiratório inferior;
- c) isolamento de vírus ou detecção de antígeno viral em secreções respiratórias;
- d) título único de anticorpos (IgM) ou aumento de quatro vezes em soros pareados (IgG) parapatógeno;
- e) evidência histopatológica de pneumonia.

### Comentário:

As culturas de escarro não são úteis no diagnóstico de pneumonia, mas podem ajudar a identificar o agente etiológico e fornecer dados de susceptibilidade antimicrobiana.

### **Pneumonia associada à ventilação mecânica**

Apresentação clínica:

Pneumonia em pacientes que estiveram em ventilação mecânica continuamente através de uma traqueostomia ou por intubação endotraqueal dentro do período de 48 horas antes do início da infecção, incluindo o período de desmame.

### “Suspeita”

1. Infiltrado radiográfico, consolidação, cavitação ou derrame pleural, novo ou progressivo, e alta suspeita clínica de pneumonia com CPIS  $>6$  e patógeno respiratório isolado em hemocultura e amostra obtida por aspirado traqueal ou escovado brônquico negativa ou não realizada.

### Possível

1. Radiografia de tórax anormal de causa incerta e alta suspeição clínica de pneumonia com CPIS  $>6$  e isolamento de um agente etiológico a partir de uma amostra obtida por aspirado traqueal ou escovado brônquico.



### Provável

1. Infiltrado radiográfico, consolidação, cavitação ou derrame pleural, novo ou progressivo, e alta suspeita clínica de pneumonia com CPIS >6 e pelo menos uma das seguintes:

- a) provável/possível agente respiratório em concentrações acima do limiar ( $10^4$  em BAL e  $10^3$  em amostra de escovado brônquico protegido) usando culturas quantitativas do trato respiratório inferior;
- b) provável/possível patógeno respiratório cultivado a partir do sangue e do trato respiratório inferior.

### Definitivo

1. Infiltrado radiográfico, consolidação, cavitação ou derrame pleural, novo ou progressivo, e alta suspeição clínica de pneumonia com CPIS >6 e pelo menos uma das seguintes:

- a) evidência histopatológica de pneumonia;
- b) evidência radiográfica de abscesso pulmonar ou empiema pleural e isolamento do agente etiológico de um espécime.

### **Traqueobronquite, bronquite, traqueíte**

Apresentação clínica:

Pacientes apresentando sintomas respiratórios, mas sem evidência clínica ou radiográfica de pneumonia.

### Possível

1. Pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida:
- a) febre (> 38°C);
  - b) leucocitose ou leucopenia;
  - c) PCR elevado (> 30 mg/L);
  - d) novo aparecimento ou aumento do escarro purulento e ausência de infiltrado na radiografia de tórax.

### Provável

Não se aplica

### Definitivo

1. Critérios de possível e isolamento de um agente etiológico a partir de uma amostra obtida por aspiração traqueal, escovação brônquica ou biópsia.

### **Infecção da corrente sanguínea primária**

Apresentação clínica:

Infecção da corrente sanguínea em um paciente sem evidência de infecção em outro foco.

#### **Possível**

Não se aplica

#### **Provável**

Não se aplica

#### **Definitivo**

1. Pelo menos um dos seguintes:

a) o paciente possui um patógeno reconhecido (definido como um microrganismo que geralmente não é considerado como um contaminante comum da pele, isto é, difípteroídes, espécies de *Bacillus*, espécies de *Propionibacterium*, estafilococos coagulase negativa ou micrococos) cultivados a partir de uma ou mais culturas de sangue;

b) um contaminante comum da pele (por exemplo, difípteroídes, espécies de *Bacillus*, espécies de *Propionibacterium*, estafilococos coagulase negativa ou micrococos) cultivados a partir de duas ou mais culturas de sangue coletadas em ocasiões separadas (incluindo uma retirada pela punção venosa) e o organismo cultivado a partir de sangue não está relacionado a uma infecção em algum sítio, incluindo dispositivos de acesso intravascular.

### **Infecção da corrente sanguínea secundária (Infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter)**

Apresentação clínica:

Infecção da corrente sanguínea em paciente com um ou mais dispositivos de acesso intravascular por mais de 72 horas.

#### **Possível**

1. Hemocultura negativa: a cultura de sangue obtida por punção periférica ou outra linha de cateter é negativa e linha de cateter suspeita, com um ou mais dos seguintes critérios:

- Caso o cateter seja removido:

a) a ponta do cateter é positiva;

b) cultura do cateter não realizada porque a febre desaparece dentro de 48 horas após a remoção da linha do cateter;

- Caso o cateter esteja presente:

a) resolução da febre dentro de 48 horas após o início do tratamento com antibióticos e ausência confirmada de outras possíveis fontes com o mesmo patógeno.

#### Provável

1. Sinais clínicos de infecção com pelo menos um dos seguintes critérios:

a) febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ );

b) calafrios;

c) hipotensão (pressão sistólica  $<100$  mmHg) ou necessidade de vasopressores e hemocultura positiva ou desconhecida: a cultura do sangue periférico ou o sangue obtido da linha do cateter é positivo, ou sem coleta de hemocultura e suspeita da linha do cateter com pelo menos um dos seguintes critérios:

- Caso o cateter seja removido:

a) a ponta do cateter é positiva para o mesmo patógeno que foi recuperado da hemocultura periférica (ou positivo para contaminante da pele comum se nenhuma cultura de sangue foi pareada);

b) cultura do cateter não realizada porque a febre desapareceu dentro de 48 horas após remoção da linha do cateter.

- Caso o cateter esteja presente:

a) resolução da febre dentro de 48 horas após o início do tratamento antibiótico e ausência confirmada de outras fontes de Infecção com o mesmo patógeno.

#### Definitivo

1. Sinais clínicos de infecção (ver em provável) e cultura de sangue positiva: a cultura do sangue periférico ou o sangue obtido da linha do cateter é positivo e cultura da ponta do cateter é positiva com o mesmo patógeno (isto é, colonização do cateter), pelo qual o mesmo microrganismo (espécie e antibiograma) é isolado do segmento do cateter e do sangue periférico e confirmou a ausência de outras fontes com o mesmo patógeno.

### **Infecção do trato urinário sem cateter vesical de demora**

#### Possível

1. Pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida:

a) febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ );

- b) urgência;
- c) frequência;
- d) disúria;
- e) piúria.

#### Provável

1. Veja os critérios em "possível" e pelo menos um dos seguintes

- a) esterase leucocitária e/ou nitrito no EAS;
- b) piúria (>10 glóbulos brancos/mm<sup>3</sup> ou > 3 glóbulos brancos/campo de alta potência na urina);
- c) organismos vistos no Gram de urina;
- d) pus franco pelo cateter urinário;
- e) pelo menos duas culturas de urina com isolamento repetido do mesmo uropatógeno com  $\geq 10^2$  colônias/ml em espécimes colhidos sem micção espontânea;
- f) cultura de urina com  $\leq 10^5$  colônias/ml de um único uropatógeno em um paciente tratado com terapia antimicrobiana apropriada;
- g) evidência de infecção por imagem (por exemplo, ultra-sonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, varredura radiomarcada).

#### Definitivo

1. Veja os critérios de possíveis e cultura de urina com  $>10^5$  colônias/ml com não mais do que duas espécies de microrganismos.
2. Abscesso ou outra evidência de infecção observada em exame direto, durante a cirurgia, ou por exame histopatológico.

### **Infecção do trato urinário associado ao cateter vesical de demora**

Apresentação clínica:

Pacientes que têm um cateter urinário ou que foram removidos nos últimos 6 dias apresentando sintomas de infecção do trato urinário.

#### Possível

1. Pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida

- a) febre (> 38°C);
- b) esterase leucocitária e/ou nitrito no EAS;
- c) piúria (>10 glóbulos brancos/mm<sup>3</sup> ou >3 glóbulos brancos/campo de alta potência de urina);
- d) organismos vistos no Gram de urina não centrifugada;
- e) pus franco pelo cateter urinário;

f) duas culturas de urina com isolamento repetido do mesmo uropatógeno com  $\geq 10^2$  colônias/ml em urina colhida sem micção espontânea (bactéria Gram-negativo ou *S. saprophyticus*);

g) cultura de urina com  $\leq 10^5$  colônias/ml de uropatógenos únicos em um paciente tratado com terapia antimicrobiana apropriada;

h) hematúria.

#### Provável

1. Veja os critérios possíveis e cultura de urina com  $> 10^5$  colônias/ml e não mais de duas espécies de patógenos.

#### Definitivo

1. Ver critérios em provável e drenagem purulenta do local afetado (nefrostomia) e organismos cultivados a partir de sangue que são compatíveis com a cultura da urina;

2. Abscesso ou outra evidência de infecção observada em exame direto, durante a cirurgia, ou por exame histopatológico e bacteremia.

#### Comentário:

A cultura da urina deve ser obtida usando a técnica apropriada, como a coleta limpa pela cateterização.

### **Infecções de sítio cirúrgico: feridas superficiais**

Apresentação clínica:

Pacientes com sintomas ou sinais de infecção da ferida dentro de 30 dias após cirurgia ou trauma.

#### Possível

1. Infecção que ocorre no prazo de 30 dias após o procedimento cirúrgico e no local de intervenção cirúrgica e a infecção envolve a pele ou tecido subcutâneo e pelo menos dois dos seguintes:

a) dor ou aumento da sensibilidade;

b) edema localizado;

c) vermelhidão;

d) calor.

#### Provável

Não se aplica

#### Definitivo

1. Veja os critérios possíveis e pelo menos um dos seguintes:

- a) descarga purulenta de incisão ou drenagem;
- b) abscessos vistos durante a observação, reabordagem cirúrgica, histopatológico ou exame radiológico;
- c) organismos cultivados a partir de tecido ou drenagem do local afetado.

Comentário:

Infecções em torno de suturas cirúrgicas e feridas de queimaduras infectadas não são classificadas como ISC superficiais.

**Infecções de sítio cirúrgico: feridas profundas**

Apresentação clínica:

Pacientes com sintomas ou sinais de infecção da ferida dentro de 30 dias após cirurgia ou trauma.

Possível

1. Infecção que ocorre no prazo de 30 dias após o procedimento cirúrgico e no local da intervenção cirúrgica ou no prazo de 1 ano após a colocação do implante e a infecção envolve a fáscia ou camadas musculares e pelo menos dois dos seguintes:

- a) dor ou aumento da sensibilidade;
- b) edema localizado;
- c) vermelhidão;
- d) calor.

Provável

Não se aplica

Definitivo

1. Veja os critérios possíveis e pelo menos um dos seguintes:

- a) descarga purulenta de incisão ou drenagem;
- b) abscessos vistos durante a observação, reabordagem cirúrgica, histopatológico ou exame radiológico;
- c) organismos cultivados a partir de tecido ou drenagem do local afetado.

**Infecção / abscesso intra-abdominal**

Apresentação clínica:

Pacientes com coleta localizada de pus em cavidade peritoneal ou estruturas abdominais próximas, na ausência de uma perfuração gastrointestinal documentada.

Possível

1. Pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida:

- a) dor;
- b) diarreia;
- c) febre;
- d) vômitos.

#### Provável

1. Veja os critérios possíveis e evidência radiográfica e/ou cirúrgica de abscesso e drenagem purulenta e/ou Gram positivo da drenagem.

#### Definitivo

1. Ver critérios em provável e organismos cultivados a partir de aspiração e/ou sangue.

#### **4.12.5 Classificação do perfil de susceptibilidade:**

O perfil de susceptibilidade das cepas foi definido segundo a classificação de Magiorakos *et al.* (2012), aplicado às categorias e agentes antimicrobianos utilizados para o tratamento e classificando os isolados em MDR, XDR e PDR.

#### ***J- MDR (multi-drogarresistente):***

Definido como não susceptível a pelo menos um agente em três ou mais categorias antimicrobianas.

#### ***K- XDR (resistência estendida):***

Definido como não susceptível a pelo menos um agente de todas as categorias de antimicrobianos, mas permanecendo sensível a somente uma ou no máximo duas categorias.

#### ***L- PDR (pan-drogarresistente):***

Definido como não susceptível a todos os agentes antimicrobianos com susceptibilidade esperada.

#### **4.12.6 SAPS-3:**

*Simplified Acute Physiology Score (SAPS)*, índice prognóstico utilizado em pacientes graves, que quantifica alterações fisiológicas agudas e crônicas na admissão em unidade de terapia intensiva. Possui 20 variáveis que são facilmente mensuráveis, incluindo variáveis demográficas, motivo de admissão no CTI e variáveis fisiológicas.

Estas variáveis representam o grau de comprometimento da doença e avaliação do estado de saúde prévio à admissão hospitalar, indicando comorbidades e condições prévias de saúde (Metnitz *et al.* 2005).

## 5- RESULTADOS

### 5.1 População estudada

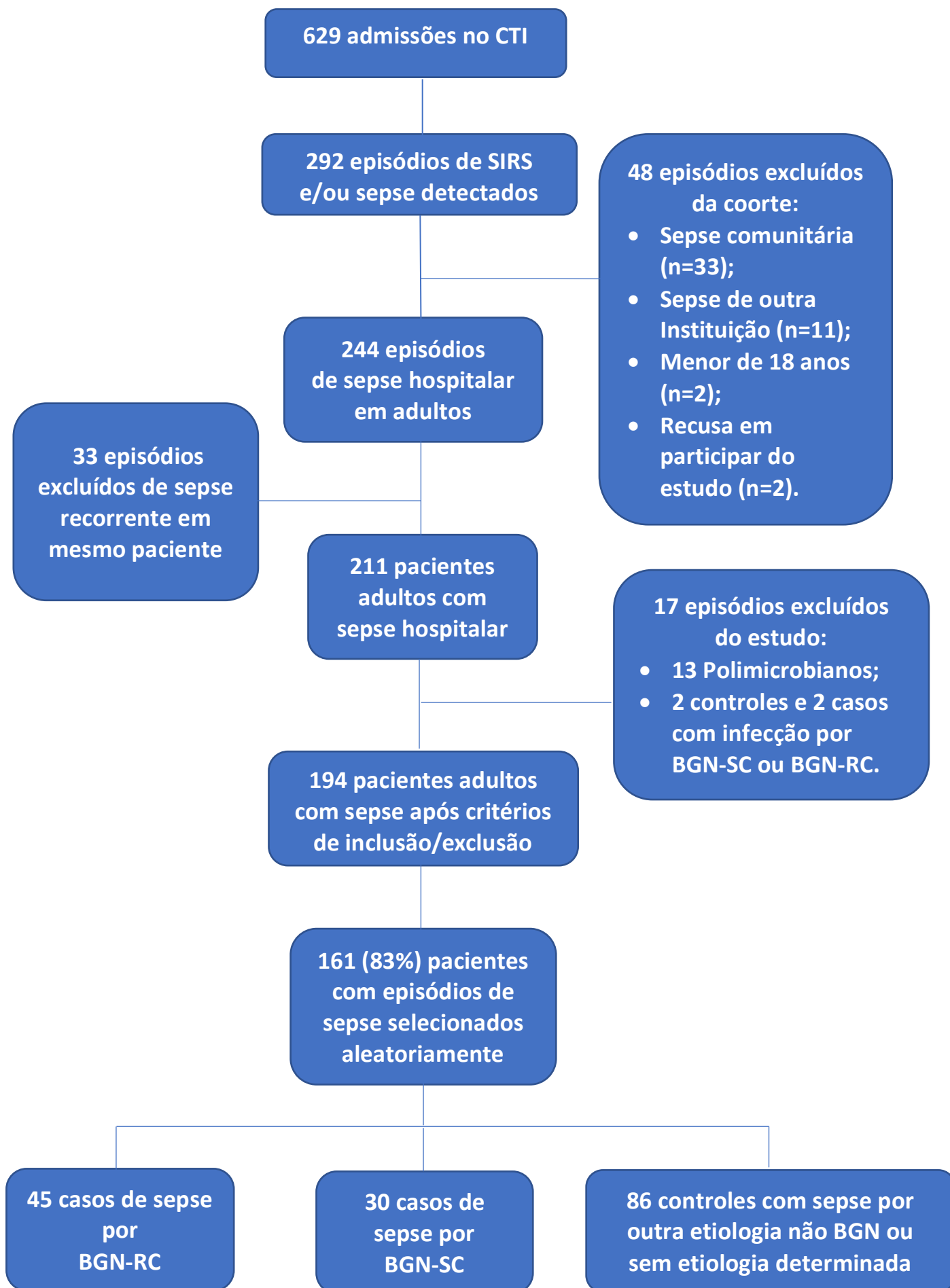
Do total de 292 episódios de SIRS ou sepse, com coleta de hemoculturas e início ou manutenção de terapia antimicrobiana, detectados em 46% dos pacientes admitidos (292/629) no CTI, no período de agosto de 2015 a março de 2017, foram excluídos da coorte 48 pacientes pelos seguintes motivos: sepse de origem comunitária (n=33) ou associada a outras instituições de saúde (n=11), recusa em participar do estudo (n=2) e pacientes menores de 18 anos (n=2).

Dentre 244 episódios de sepse, ocorridos em 211 pacientes, que preenchiam os critérios de inclusão, 13 pacientes foram excluídos por sepse polimicrobiana (BGN com outros agentes não BGN). Quatro pacientes, inicialmente classificados como controles (n=2) e como casos de sepse por BGN-SC (n=2), foram excluídos por apresentarem infecção por BGN-SC ou BGN-RC, após a alta do CTI e durante o período de acompanhamento.

Assim, dentre os 194 pacientes incluídos no estudo, 161 (83%) foram aleatoriamente selecionados e analisados, identificando-se 45 casos de sepse por BGN-RC, 30 casos por BGN-SC e 86 pacientes controles, sendo 14 pacientes com sepse por outras etiologias não BGN e 72 pacientes com sepse sem etiologia determinada.

Abaixo o fluxograma da população estudada (Figura 2).





**Figura 2-** Fluxograma de entrada dos pacientes com sepse no estudo, Centro de Terapia Intensiva - HFSE, agosto de 2015 a março de 2017.

## 5.2 Características da população:

### **5.2.1 Pacientes do grupo de sepse por BGN-RC**

Pacientes com sepse por BGN-RC apresentaram uma mediana de idade de 62 anos (23 a 91 anos) e 62% (28/45) eram do sexo masculino. As comorbidades mais prevalentes foram infecção prévia (71%; 32/45), infecção/colonização por BGN-RC (49%; 22/45) e insuficiência renal prévia ao episódio de sepse (47%; 21/45). Somente 7% (3/45) dos pacientes tiveram internação prévia no CTI e a mediana do tempo de internação hospitalar prévio ao episódio de sepse investigado foi de 27 dias (1-99 dias).

Metade dos pacientes era procedente de enfermaria clínica e, portanto, a metade era procedente de enfermaria cirúrgica. Os motivos de internação no CTI mais prevalentes foram sepse (56%; 25/45), choque séptico (38%; 17/45) e doenças do trato respiratório (31%; 14/45). As medianas do escore SOFA total na admissão no CTI foi de 8 (1-17) e do escore SAPS-3 foi 65 (30-103). As características clínicas e demográficas dos casos de sepse por BGN-RC são mostradas na Tabela 2.

### **5.2.2 Pacientes do grupo de sepse por BGN-SC**

O sexo feminino foi predominante entre os pacientes com sepse por BGN-SC (70%; 21/30) e a mediana de idade foi de 65 anos (27 a 82 anos). Neoplasia (60%; 18/30), cirurgias (53%; 16/30), diabetes mellitus (43%; 13/30) e insuficiência renal prévia ao episódio de sepse (40%; 12/30) foram as comorbidades mais prevalentes no grupo. Trinta e três por cento (10/30) destes pacientes tiveram internação prévia no CTI e a mediana do tempo de internação hospitalar prévia a coleta de hemocultura de entrada no estudo foi de 15 dias (0-142 dias). Dois pacientes com sepse por BGN-SC foram admitidos no hospital diretamente no CTI, porém a aquisição da infecção estava associada à procedimentos assistenciais no hospital de estudo e por isso classificados como sepse de origem hospitalar.

Pacientes com sepse por BGN-SC foram procedentes de enfermaria cirúrgica na sua maioria (70%) e os motivos de internação no CTI foram sepse (37%; 11/30), doenças do trato respiratório (37%; 11/30) e pós-operatório imediato de cirurgia (33%; 10/30), os mais prevalentes. A mediana do escore SOFA total na admissão no CTI foi de 7 (1-18) e a mediana do escore SAPS-3 foi 66 (27-97). Dados clínicos e demográficos dos casos de sepse por BGN-SC são apresentados na Tabela 4.

### **5.2.3 Pacientes do grupo controle**

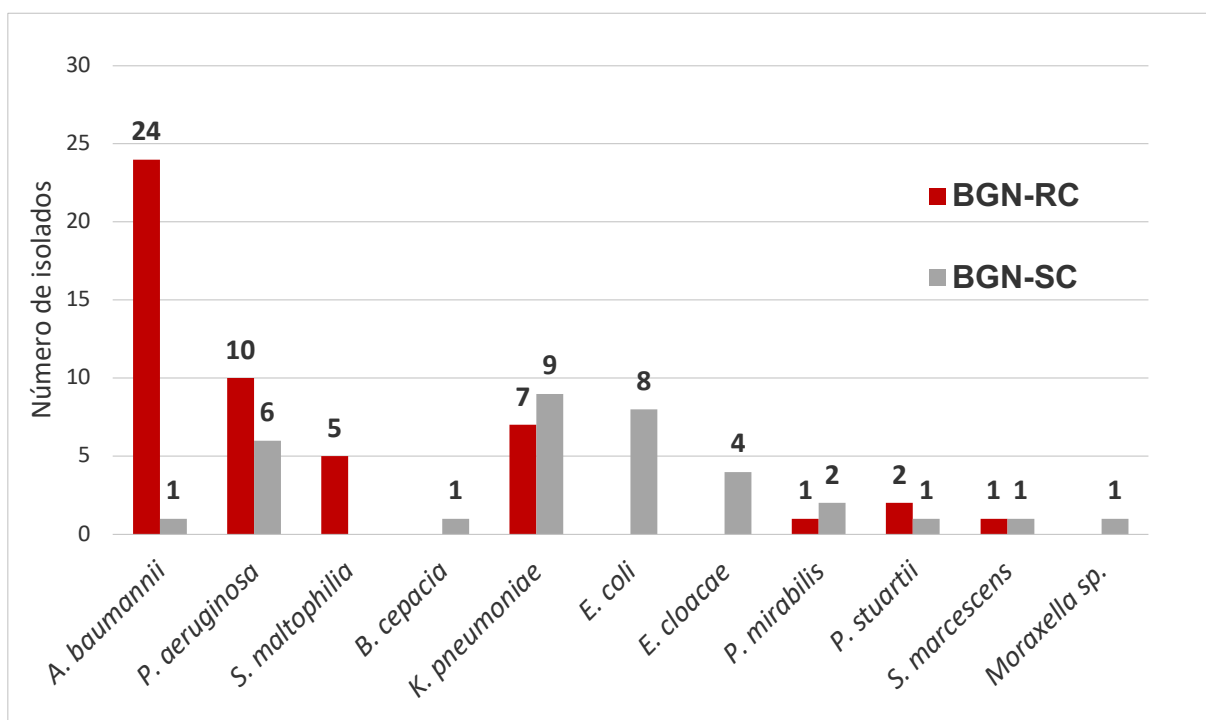
Pacientes com sepse por etiologia diferente de BGN ou por etiologia não determinada apresentaram uma mediana de idade de 62 anos (19-92 anos) e uma prevalência do sexo masculino (51%; 44/86). As comorbidades mais prevalentes neste grupo foram cirurgia (46%; 40/86), insuficiência renal (41%; 35/86) e diabetes mellitus (38%; 33/86), prévios ao episódio de sepse.

Apenas 6% (5/86) destes pacientes tiveram internação prévia no CTI e a mediana de tempo de internação hospitalar prévio foi de 10 dias (0-143 dias). Os principais motivos de internação no CTI foram doenças do trato respiratório (31%; 27/86), sepse (30%; 26/86), choque séptico (30%; 26/86) e cirurgias (29%; 25/86). As medianas do escore SOFA total na admissão no CTI foi de 5 (0-17) e do escore SAPS-3 foi 62 (29-105). As características clínicas e demográficas dos pacientes controles são mostradas na Tabela 2.

## 5.3 Etiologia da sepse determinada

### **5.3.1 Sepse por BGN-RC**

Os bacilos não-fermentadores foram os agentes mais prevalentes dentre os 50 isolados de BGN-RC, identificados como agentes etiológicos dos episódios de sepse de 45 pacientes (grupo de casos BGN-RC), ocorrendo em 78% (39/50) dos casos. *A. baumannii* (48%; 24/50) foi responsável por quase metade das ocorrências. *P. aeruginosa* e *S. maltophilia* representaram 20% (10/50) e 10% (5/50), respectivamente. Dentre as espécies da família *Enterobacteriaceae* (22%, 11/50) resistente aos carbapenemas (ERC), mais da metade foi identificada como *K. pneumoniae* (14%; 7/50) e o restante como *Providencia stuartii* (4%; 2/50), *Serratia marcescens* (2%; 1/50) e *Proteus mirabilis* (2%; 1/50). A Figura 3 apresenta a frequência das espécies de BGN-RC. Nove casos (20%) tiveram sepse por BGN-RC polimicrobiana, com duas ou três espécies de BGNs, predominando não fermentadores (68%, 13/19). Em cinco desses casos, uma das espécies era sensível aos carbapenemas.



**Figura 3- Distribuição dos agentes etiológicos das sepSES por BGN-RC (n=50) e BGN-SC (n=34), CTI do HFSE, agosto/2015 – março/2017.** BGN-RC = bacilo Gram-negativo resistente aos carbapenemas; BGN-SC = bacilo Gram-negativo sensível aos carbapenemas.

Os isolados de BGN-RC foram detectados em aspirado traqueal ou lavado bronco-alveolar (LBA) (56%; 28/50), sangue (38%; 19/50), urina (4%; 2/50) e líquido peritoneal (2%; 1/50). A grande maioria dos isolados (80%, 36/45) apresentaram MIC  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$  para meropenem e/ou imipenem. Os agentes que contribuíram para esta estatística foram *A. baumannii* (88%; 21/24), *P. aeruginosa* (80%; 8/10), *K. pneumoniae* (86%; 6/7), além de *P. stuartii* (50%; 1/2). Outros cinco isolados eram *S. maltophilia*, que apresentam resistência intrínseca aos carbapenemas e por isso não são testados.

Excluindo os isolados de *S. maltophilia* e um isolado de *A. baumannii* e *S. marcescens* sem teste de susceptibilidade antimicrobiana, 91% (39/43) eram cepas MDR, sendo 70% (30/43) possível XDR. *A. baumannii* (79%, 19/24), *K. pneumoniae* (71%, 5/7), *P. aeruginosa* (40%, 4/10) e *P. stuartii* (100%, 2/2) foram as espécies que apresentaram perfil XDR nos percentuais referidos. *P. aeruginosa* foi a única espécie com perfil multissensível (MS) apesar da resistência aos carbapenemas. Não houve detecção de cepa com perfil PDR como etiologia da sepse, nesse estudo. Dentre os isolados testados para polimixinas (84%; 42/50), 90% apresentavam MIC  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  (38/42) e 10% (4/42) apresentaram MIC  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$ , *P.*

*stuartii* (n=2), *P. mirabillis* (n=1) e *S. marcescens* (n=1), que são espécies naturalmente resistentes a essas drogas, configurando ao menos 10% (4/42) de resistência a polimixinas.

A produção de carbapenemases foi estimada em quase 80% (30/38) dos isolados testados por testes fenotípicos (87%, 7/8) ou por técnica de PCR (76%, 26/34), adicionando os cinco isolados de *S. maltophilia* que apresentam resistência intrínseca por produção de carbapenemases carregada por *bla*L1, não investigado neste estudo. Gene da classe A (*bla*<sub>KPC-2</sub>) de Ambler foi encontrado em 28% (9/32) das cepas testadas de *K. pneumoniae* (100%, 7/7), *S. marcescens* (100%, 1/1) e *P. aeruginosa* (12%, 1/8). Enquanto entre os isolados de *A. baumannii* foram detectados *bla*<sub>OXA-51-like</sub> (100%, 15/15) e *bla*<sub>OXA-23-like</sub> (87%, 13/15). O gene *bla*<sub>OXA-51-like</sub>, inicialmente descrito como específico de *A. baumannii*, foi detectado em dois isolados testados de *S. maltophilia*. Quanto as MBL, um único gene NDM-1 foi detectado em isolado de *A. baumannii*. Nenhum gene do tipo OXA-48, SPM-1 ou VIM, foi encontrado em isolados investigados causando sepse nesse estudo.

### **5.3.2 Sepse por BGN-SC**

Dentre os 34 isolados de BGN-SC detectados causando sepse nesse grupo de casos, espécies da família *Enterobacteriaceae* prevaleceram com 74% (25/34), distribuídos entre *K. pneumoniae* (26%; 9/34), *Escherichia coli* (23%; 8/34), *E. cloacae* (12%; 4/34), *P. mirabillis* (6%; 2/34), *P. stuartii* e *S. marcescens* com um isolado cada. BGNs não-fermentadores ocorreram em apenas 26% (9/34) dos isolados e foram representados por *P. aeruginosa* (18%; 6/34), *A. baumannii* (3%; 1/34), *Burkholderia cepacia* (3%; 1/34), e um isolado de *Moraxella* sp.. A Figura 3 mostra a frequência dessas espécies. Quatro casos eram polimicrobianos com duas espécies de BGN-SC, predominantemente da família *Enterobacteriaceae* (75%; 6/8). Estes isolados foram recuperados de sangue (38%; 13/34), aspirado traqueal ou LBA (26%; 9/34), líquido peritoneal (15%; 5/34), urina (18%; 6/34) e secreção de ferida operatória (3%; 1/34).

A grande maioria dos isolados classificados quanto ao perfil de susceptibilidade antimicrobiana (exceto *Moraxella* sp. e *B. cepacia*), apresentaram perfil MS para os antibióticos testados (78%, 25/32): *E. coli* (100%, 8/8), *K. pneumoniae* (56%, 5/9), *P. aeruginosa* (100%, 6/6), *E. cloacae* (75%, 3/4), *P. mirabillis* (50%, 1/2), *A. baumannii* (100%, 1/1) e *S. marcescens* (100%, 1/1). Vinte e dois por cento (7/32) das cepas BGN-SC foram classificados como MDR: *K.*

*pneumoniae* (44%; 4/9), *E. cloacae* (25%; 1/4), *P. mirabilis* (50%; 1/2) e *P. stuartii* (100%; 1/1). Nenhuma cepa apresentou perfil XDR ou PDR.

*P. mirabilis* (n=2), *P. stuartii* (n=1), *S. marcescens* (n=1) e *B. cepacia* (n=1) foram os isolados de BGN-SC com resistência intrínseca a polimixinas (16%; 5/32). Excetuando *Moraxella* sp. e um isolado de *K. pneumoniae* que não foram testados para polimixinas, os demais isolados (84%; 27/32) apresentaram MIC  $\leq$  2  $\mu$ g/ml para essa classe de fármaco.

### **5.3.3 Sepse por outras etiologias não BGN**

Entre os pacientes classificados como controles com etiologia da sepse determinada e diferente de BGN predominaram, na etiologia da sepse, espécies de *Staphylococcus* (64%, 9/14): *Staphylococcus aureus* (n=6) e *Staphylococcus coagulase negativo* (*Staphylococcus capitis*, e *S. haemolyticus*) (n=3). *Enterococcus faecalis* (n=2), *Streptococcus anginosus* (n=1), *Streptococcus gordonii* (n=1) e *Candida albicans* (n=1) compõem os demais agentes infecciosos detectados em sangue (86%; 12/14), líquido peritoneal (7%; 1/14) e aspirado traqueal (7%; 1/14). Segundo a classificação de Magiorakos *et al.* (2012), 33% (2/6) dos isolados de *S. aureus* eram MDR ou *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). Entre todas as espécies de *Staphylococcus* 11% (1/9) apresentou resistência a rifampicina (*S. capitis*) e 11% (1/9) resistência a sulfametoxazol/trimetoprim (*S. haemolyticus*). Não foi detectada resistência à vancomicina, teicoplanina ou linezolida em nenhum destes isolados. Dentre *E. faecalis* isolados não houve cepa MDR ou *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE).

## 5.4 Sepse-3, sepse precoce e foco infeccioso da sepse

Entre os casos de BGN-RC, 60% (27/45) foram avaliados aleatoriamente, e quase a totalidade (96%, 26/27) preencheram um ou ambos os critérios de sepse-3, aumento do SOFA e qSOFA. Do mesmo modo, 89% (49/55) dos episódios avaliados no grupo controle e 82% (14/17) dos episódios no grupo de BGN-SC preencheram critério de sepse-3.

Quanto ao aumento do escore SOFA em dois ou mais pontos, da data da admissão no CTI para a data da coleta da hemocultura do episódio investigado, 54%

(22/41) dos casos BGN-RC, 46% (27/59) dos controles e 28% (5/18) dos casos sensíveis apresentaram este aumento. Também não houve diferença comparando casos BGN-RC e BGN-SC com controle ( $p=0,492$  e  $p=0,157$ , respectivamente) quanto ao aumento do SOFA.

Sepse ocorrida com  $\leq 48$ hs de admissão no CTI foi mais frequente em casos BGN-SC (63%, 19/30) que controles (57%, 49/86), sem diferença estatística ( $p=0,543$ ). Porém quando comparados os casos BGN-RC (22%, 10/45) *versus* controles foi significativamente diferente ( $p<0,001$ ).

#### **5.4.1 Foco infeccioso da sepse por BGN-RC**

Pneumonia associada à ventilação mecânica foi o foco infeccioso de maior ocorrência entre os casos de sepse por BGN-RC (59%; 27/46), sendo um caso com dois focos de infecção (pneumonia associada à ventilação mecânica e infecção do sítio cirúrgico). Entre 31 isolados bacterianos identificados na etiologia da pneumonia associada à ventilação mecânica, bactérias não fermentadoras da glicose foram responsáveis pela quase totalidade (90%, 28/31), com predominância de *A. baumannii* em 58% (18/31), seguido por *P. aeruginosa* (23%; 7/31) e *S. maltophilia* (10%; 3/31). *Enterobacteriaceae*, *K. pneumoniae* (6%; 2/31) e *P. mirabilis* (3%; 1/31), corresponderam a 10% das ocorrências de pneumonias associadas à ventilação mecânica.

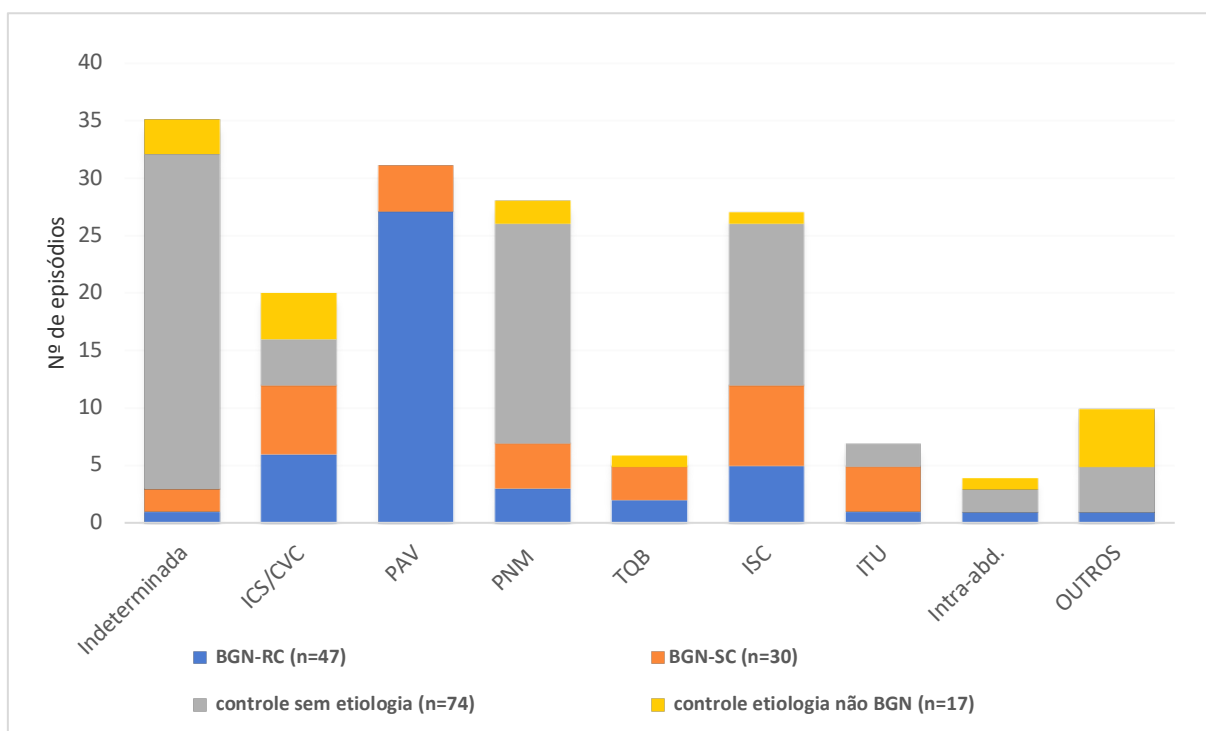
Os demais focos infecciosos da sepse por BGN-RC foram:

- (1) Infecção da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central (13%; 6/46), tendo como agentes etiológicos *K. pneumoniae* (n=2), *S. marcescens* (n=1), *A. baumannii* (n=1), *P. aeruginosa* (n=1) e *S. maltophilia* (n=1);
- (2) Infecção do sítio cirúrgico (11%; 5/46), causada por enterobactérias (n=3) e *A. baumannii* (n=2);
- (3) Pneumonia não associada à ventilação mecânica (6%; 3/46), determinada por três espécies de bacilos não fermentadores (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *S. maltophilia*);
- (4) Traqueobronquite (4%, 2/46), causada por *A. baumannii* e *P. aeruginosa*;
- (5) Infecção do trato urinário associada ao cateter vesical de demora (2%, 1/46), causada por *K. pneumoniae* (n=1);
- (6) Infecção intra-abdominal 2% (1/46), causada por *A. baumannii* (n=1).

Dessa forma, infecção do trato respiratório foi o foco infeccioso em quase 70% (32/46) dos episódios da sepse por BGN-RC, com *A. baumannii* como etiologia em 63% (20/32) desse foco. Houve ainda uma infecção por *P. stuartii*, isolado em sangue, cujo foco infeccioso não pôde ser determinado pelos critérios de Klouwenberg *et al.* (2013) adaptado. A frequência destas infecções está representada na Figura 4.

Segundo os critérios adaptados de Klouwenberg *et al.* (2013), 80% (37/46) das infecções do grupo de casos BGN-RC foram determinadas como definitivas ou prováveis. A pneumonia associada à ventilação mecânica foi classificada como provável em 77% (20/26) dos casos, como possível em 8% (2/26) e como suspeita em 15% (4/26). Dentre as infecções do sítio cirúrgico, 100% foram classificadas como infecção definitiva (n=5), assim como as traqueobronquites (n=2) e, 67% (2/3) das pneumonias não associadas à ventilação mecânica. Como infecção provável foram determinadas 100% (n=6) das infecções da corrente sanguínea associada ao cateter vascular, infecção do trato urinário (n=1) e intra-abdominal (n=1). Um caso de pneumonia associada à ventilação mecânica e um caso de pneumonia não associado à ventilação mecânica não incluía a informação da plausibilidade.





**Figura 4 – Distribuição dos focos infecciosos da sepse por caso BGN-RC, caso BGN-SC e controles sem etiologia determinada e com etiologia não BGN, CTI do HFSE, agosto/2015 – março/2017.** BGN-RC = bacilo Gram-negativo resistente aos carbapenemas; BGN-SC= bacilo Gram-negativo sensível aos carbapenemas; Controle sem etiologia = sepse sem etiologia determinada; Controle etiologia não BGN= sepse por outras etiologias diferentes de BGN; ICS/CVC = infecção da corrente sanguínea associada ao cateter vascular; Indeterminada = foco infeccioso indeterminado; Intra-abd. = infecção intra-abdominal; ISC = infecção do sítio cirúrgico; ITU = infecção do trato urinário; OUTROS = infecção de pele e partes moles, endocardite infecciosa, osteomielite e infecção de fístula arteriovenosa; PAV = pneumonia associada à ventilação mecânica; PNM = pneumonia não associada à ventilação mecânica; TQB = traqueobronquite.

#### **5.4.2 Foco infeccioso da sepse por BGN-SC**

Entre os casos de BGN-SC, nos 30 focos infecciosos encontrados, também prevaleceram infecções do trato respiratório - pneumonia associada à ventilação mecânica 13% (4/30), pneumonia não associada a ventilação mecânica 13% (4/30) e traqueobronquite 10% (3/30). Infecção do sítio cirúrgico (23%; 7/30), e infecções do trato urinário (13%; 4/30) foram mais prevalentes na sepse por BGN-SC que nos controles. Enquanto infecção da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central ocorreu em 20% (6/30) neste grupo. Detectamos ainda duas infecções de foco indeterminado (7%) (Figura 4).

Como descrito anteriormente, a família Enterobacteriaceae predominou entre os 34 agentes etiológicos encontrados na sepse por BGN-SC (74%, 25/34). Com exceção das infecções do trato respiratório em que bactérias não fermentadoras prevaleceram (55%, 6/11) - *P. aeruginosa* (27%; 3/11), *A. baumannii* (9%; 1/11), *B. cepacia* (9%; 1/11) e *Moraxella* sp. (9%; 1/11) - em todos os outros focos infecciosos, determinados ou não, houve o predomínio de enterobactérias. Portanto, espécies de *Enterobacteriaceae* predominaram em 87% (7/8), 83% (5/6), 80% (4/5) e 100% (2/2), respectivamente das infecções do sítio cirúrgico, infecção da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central, infecção do trato urinário associada ao cateter vesical de demora e em sepse sem foco determinado. *E. cloacae* (18%; 2/11), *K. pneumoniae* (18%; 2/11) e *E. coli* (9%; 1/11) foram as enterobactérias detectadas em infecções respiratórias.

As infecções do sítio cirúrgico apresentaram como etiologia nove isolados de: *E. coli* 55% (5/9), *E. cloacae* 22% (2/9), *K. pneumoniae* 11% (1/9) e *P. aeruginosa* 11% (1/9). Enquanto *E. coli* 33% (2/6), *K. pneumoniae* 33% (2/6), *S. marcescens* 17% (1/6) e *P. aeruginosa* 17% (1/6) foram responsáveis pela etiologia das infecções da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central.

Em sepse de foco urinário associado ao cateter vesical de demora (n=1) ou em pacientes sem cateter vesical de demora (n=3), houve 40% (2/5) de *K. pneumoniae* e um isolado de cada: *P. mirabilis*, *P. stuartii* e *P. aeruginosa*. As duas infecções de foco indeterminado tiveram como etiologia *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, detectados em sangue e urina, respectivamente.

Quanto a plausibilidade do foco infeccioso da sepse, excluindo duas infecções (infecção do sítio cirúrgico e pneumonia associada à ventilação mecânica) que não tinham informação, infecção definitiva foi identificada em 100% (3/3) das traqueobronquites, 83% (5/6) das infecções do sítio cirúrgico, 50% (2/4) das pneumonias não associadas à ventilação mecânica, e 25% (1/4) das infecções do trato urinário sem cateter vesical de demora. As infecções da corrente sanguínea associadas a cateter vascular central foram determinadas como infecção provável em 83% (5/6), do mesmo modo que 75% (3/4) das infecções do trato urinário associada ao cateter vesical de demora, 67% (2/3) das pneumonias associadas à ventilação mecânica, 25% (1/4) das pneumonias não associadas à ventilação mecânica, e 17% (1/6) das infecções do sítio cirúrgico. Como infecção possível foi classificada uma de cada dos seguintes focos infecciosos: infecções da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central (17%; 1/6), pneumonia associada à

ventilação mecânica (33%; 1/3) e pneumonia não associada à ventilação mecânica (25%; 1/4). Sendo assim, a plausibilidade das infecções entre os casos BGN-SC foi definitiva ou provável em 77% (23/30) dos episódios.

#### **5.4.3 Foco infeccioso da sepse no grupo controle**

Para os controles com sepse de etiologia diferente de BGN (n=14) foram encontrados 17 focos infecciosos: (1) Infecção da corrente sanguínea associado ao cateter vascular central (23%; 4/17) com 75% (3/4) de *S. aureus* e 25% de *S. haemolyticus* (1/4); (2) Pneumonia não associada à ventilação mecânica em 12% (2/17) por *S. aureus* (n=1) e *S. gordonii* (n=1); (3) Infecção de pele e partes moles por *S. aureus* (n=1) e *C. albicans* (n=1); (4) traqueobronquite por *S. aureus* (n=1); (5) Endocardite infecciosa por *S. aureus* (n=1); (6) Osteomielite por *C. albicans* (n=1); (7) Infecção intra-abdominal por *E. faecalis* (n=1); (8) Infecção de fístula arteriovenosa por *S. aureus* (n=1); (9) Infecção do sítio cirúrgico por *S. anginosus* (n=1) e (10) três infecções de foco indeterminado por *S. capitis* (n=2) e *E. faecalis* (n=1) isolados em sangue. Estas frequências se encontram na Figura 3.

Quanto à plausibilidade das infecções, a sepse no grupo controle com etiologia diferente de BGN foi classificada como definitiva ou provável em 71% (10/14), sendo 100% das infecções de pele e partes moles (2/2), endocardite infecciosa (1/1), traqueobronquite (1/1), infecção do sítio cirúrgico (1/1), infecção de fístula arteriovenosa (1/1) e de infecção intra-abdominal (1/1), enquanto 75% (3/4) das infecções da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central. Osteomielite (100%; 1/1), as pneumonias não associadas à ventilação mecânica (100%; 2/2) e 25% (1/4) das infecções da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central foram identificadas como possíveis.

Quanto aos pacientes controles sem etiologia determinada, 74 infecções determinaram o foco infeccioso em 72 pacientes com sepse. Em quase 40% destas infecções o foco foi indeterminado (39%; 29/74). Pneumonia não associada à ventilação mecânica (26%; 19/74), infecção do sítio cirúrgico (19%; 14/74), infecção da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central (5%; 4/74), infecção de pele e partes moles (5%; 4/74), infecção do trato urinário (n=2) e infecção intra-abdominal (n=2) corresponderam ao foco infeccioso nesse grupo (Figura 3). Algumas das infecções de foco indeterminado, poderiam ser pneumonia associada à ventilação mecânica, porém não puderam ser determinadas em função dos critérios restritos que exigiam o isolamento do microrganismo.

Com exceção das infecções sem foco determinado (39%, 29/74), a plausibilidade do foco infeccioso, segundo os critérios adaptados de Klouwenberg *et al.* (2013), no grupo controle sem etiologia determinada, foi classificada como definitiva ou provável em 47% (21/45), sendo 100% (2/2) das infecções intra-abdominais, 86% (12/14) das infecções do sítio cirúrgico, 26% (5/19) das pneumonias não associadas a ventilação mecânica e 25% das infecções de pele e partes moles (1/4) e das infecções da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central (1/4). As infecções possíveis corresponderam a 75% das infecções da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central (3/4) e das infecções de pele e partes moles (3/4), e 74% (14/19) das pneumonias não associada a ventilação mecânica, além de 50% (1/2) de infecção do trato urinário e 14% (2/14) de infecção do sítio cirúrgico. Uma infecção do trato urinário não apresentou registro da classificação.

## 5.5 Casos BGN-RC *versus* Controles:

### **5.5.1 Análise univariada:**

Não houve diferença significativa entre casos BGN-RC e controles quanto ao sexo, faixa etária, principais comorbidades ou condições prévias ao episódio de sepse, principais motivos de internação no CTI, procedência de enfermaria clínica ou cirúrgica, e escore de gravidade clínica SAPS-3. Os resultados da análise univariada comparativa entre casos de sepse por BGN-RC *versus* controles são mostrados na Tabela 2.

Houve o predomínio de pacientes do sexo masculino, tanto nos casos de BGN-RC quanto nos controles (62% e 51%, respectivamente,  $p=0,98$ ). A mediana de idade foi a mesma para ambos (62 anos), com variação de 23-91 e 19-92, respectivamente ( $p=0,153$ ). As comorbidades diabetes mellitus, insuficiência renal aguda ou crônica, doença hepática crônica, doenças gastrointestinal, geniturinária e pulmonar, neoplasia ou doença infecciosa crônica como AIDS não apresentaram associação com sepse por BGN-RC em análise univariada. Hemodiálise, condição imunossupressora, cirurgia e neutropenia foram às condições prévias avaliadas que também não mostraram diferença estatística entre ambos os grupos estudados. Entre os motivos de internação investigados - cirurgia eletiva ou de urgência,

doenças respiratória, gastrointestinal, cardiovascular e neurológica, patologia renal, e choque séptico, houve frequência semelhante entre casos BGN-RC e controles.

Recorrência de sepse incidiu em 29% (13/45) entre os casos BGN-RC e apenas em 6% (5/86) dos controles (OR 6,58, IC 95% 2,16-19,96;  $p=0,0009$ ), neste estudo. Infecção prévia ao episódio investigado seja por: bactéria, vírus, fungos ou micobactéria, se mostrou um importante fator associado a sepse por BGN-RC em análise univariada, com uma frequência maior entre BGN-RC (71%, 32/45), versus 30% (26/86) nos controles (OR 5,68; IC 95% 2,57-12,54,  $P<0,001$ ). Infecção prévia foi predominantemente bacteriana para os casos BGN-RC (64%; 29/45) mas não para os controles (22%; 19/86), demonstrando diferença estatística (OR 6,39; IC 95% 2,88-14,15;  $p<0,0001$ ). Os casos BGN-RC apresentaram sepse como motivo de admissão no CTI em 56% dos episódios, contrastando com somente 30% dos controles (OR 2,88; IC 95% 1,36-6,08;  $p=0,004$ ).

Apresentaram ainda associação com a variável dependente, em análise univariada: (1) diarreia nosocomial, prévio ao episódio de sepse, foi cinco vezes mais frequente nos casos que controles (OR 5,24; IC 95% 1,69-16,23;  $p=0,003$ ); e (2) infecção/colonização por BGN-RC, detectada nos últimos três meses, foi significativamente maior entre casos (27%, 12/45) do que entre controles (7%, 6/86) (OR 4,84; IC 95% 1,67-14;  $p=0,003$ ); (3) o escore SOFA total na admissão do CTI apresentou uma mediana de 8 pontos (variação 1-17) para os casos com sepse por BGN RC e de 5 pontos (variação 0-17) para os pacientes controles ( $p=0,046$ ), mostrando diferença no grau de disfunção ou falência orgânica prévia.

A mediana do tempo de internação hospitalar prévio ao episódio de sepse foi muito maior ( $p<0,001$ ) nos casos de sepse por BGN-RC (27 dias, variação 1-99) do que nos controles (10 dias, variação 0-143), assim como a mediana do tempo de internação prévio no CTI ( $p<0,001$ ) que foi de 10 dias (variação 0-55 dias) para os casos e de 1 dia (variação 0-33 dias) para os controles.

O uso dos principais dispositivos invasivos foi significativamente maior entre casos que controles. Cem por cento dos casos utilizaram cateter vascular central contra 81% dos controles (OR 21,2; IC 95% 1,24-363;  $p=0,001$ ), 96% utilizaram ventilação mecânica contra 57% (OR 16,23; IC 95% 3,69-71,36;  $p<0,001$ ) e 89% contra 73% (OR 2,92; IC 95% 1,02-8,30;  $p=0,029$ ), respectivamente, utilizaram cateter vesical de demora.

Exposição aos antimicrobianos, previamente ao episódio de sepse investigado, e durante a internação hospitalar, foi mais frequente entre os casos de

BGN-RC, quando comparado aos controles: (1) classes de carbapenemas (ertapenem, meropenem ou imipenem) utilizados por 82% dos casos e 33% dos controles (OR 9,41; IC 95% 3,87-22,88;  $p < 0,001$ ), (2) antibióticos com ação para anaeróbios (amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, clindamicina, ertapenem, meropenem, imipenem ou metronidazol) utilizados em 91% dos casos BGN-RC e 56% dos controles (OR 7,9; IC 95% 2,59-24,03;  $p < 0,001$ ), (3) grupo de antibióticos com ação contra *S. aureus* resistentes a oxacilina (MRSA) e outras bactérias Gram-positivas (glicopeptídeos, linezolida ou tigeciclina) foram utilizados em 80% dos casos e 36% dos controles (OR 6,96; IC 95% 2,96-16,36;  $p < 0,001$ ), (4) polimixinas em 31% dos casos BGN-RC e 11% dos controles (OR 3,81; IC 95% 1,49-9,72;  $p = 0,004$ ), (5) antifúngicos (anfotericina B – formulação lipídica ou desoxicolato, caspofungina, micafungina, fluconazol, itraconazol ou voriconazol) utilizados por 40% dos casos e 15% dos controles (OR 3,69; IC 95% 1,59-8,54;  $p = 0,002$ ), (6) aminoglicosídeos, com uso em 22% dos casos BGN-RC e 8% dos controles (OR 3,18; IC 95% 1,11-9,05;  $p = 0,026$ ), e (7) penicilina antipseudomonas (piperacilina/tazobactam) utilizados em 42% e 18% em casos e controles, respectivamente (OR 3,15; IC 95% 1,41-7,03;  $p = 0,004$ ). Uso de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, fluorquinolonas e metronidazol não apresentaram diferença estatística entre os grupos.

Avaliando o uso de antimicrobianos até 3 dias antes da coleta da hemocultura de entrada no estudo, encontramos 76% (34/45) dos casos BGN-RC com algum antibiótico neste período, comparando com 72% (62/86) dos controles ( $p = 0,670$ ). Destes que usaram antibiótico, 71% (32/45) dos BGN-RC fizeram uso de antibiótico com ação para BGN e 70% (60/86) dos controles ( $p = 0,873$ ), sem diferença estatística. Neste mesmo período, 58% (26/45) dos casos BGN-RC e 41% (35/86) dos controles fizeram uso de carbapenemas ( $p = 0,064$ ). Com relação às polimixinas, 29% (13/45) dos casos e 20% (17/86) dos controles fizeram uso deste fármaco ( $P = 0,240$ ).

**Tabela 2 – Características clínicas investigadas quanto à associação com sepse por BGN-RC em CTI adulto clínico-cirúrgica, agosto de 2015 a março de 2017, Rio de Janeiro.**

Fatores preditivos	Análise univariada		Odds ratio	IC 95%	Valor p*
	Casos (n= 45)	Controles (n= 86)			
<b>Dados demográficos</b>					
Idade em anos, mediana (variação)	62 (23-91)	62,5 (19-92)	...	...	0,98
Sexo masculino, n (%)	28 (62)	44 (51)	1,57	0,75 - 3,28	0,153
<b>Comorbidades<sup>a</sup>, n (%)</b>					
Diabetes mellitus <sup>b</sup>	15 (33)	33 (38)	0,8	0,37 - 1,71	0,355
Insuficiência renal <sup>c</sup>	21 (47)	35 (41)	1,27	0,61 - 2,63	0,319
Hemodiálise <sup>d</sup>	14 (31)	17 (20)	1,83	0,80 - 4,18	0,109
Doença hepática crônica <sup>e</sup>	2 (4)	7 (8)	0,52	0,10 - 2,63	0,345
Condição imunossupressora <sup>f</sup>	6 (13)	7 (8)	1,73	0,54 - 5,51	0,258
Doença gastrointestinal	13 (29)	15 (17)	1,92	0,82 - 4,50	0,099
Doença geniturinária	3 (7)	7 (8)	0,8	0,19 - 3,28	0,531
Doença pulmonar	6 (13)	14 (16)	0,79	0,28 - 2,22	0,432
AIDS <sup>g</sup> ou doença infecciosa crônica	2 (4)	2 (2)	1,95	0,26 - 14,35	0,426
Cirurgias <sup>h</sup>	22 (49)	40 (46)	1,1	0,53 - 2,26	0,47
Infecção/Colonização por BGN-RC <sup>i</sup>	12 (27)	6 (7)	4,84	1,67 - 14,0	<b>0,003</b>
Diarreia nosocomial <sup>j</sup>	11 (24)	5 (6)	5,24	1,69 - 16,23	<b>0,003</b>
Neutropenia <sup>k</sup>	4 (9)	3 (3)	2,69	0,57 - 12,62	0,183
Neoplasia	16 (36)	26 (30)	1,27	0,59 - 2,73	0,334
Infecção	32 (71)	26 (30)	5,68	2,57 - 12,54	<b>&lt;0,001</b>
<b>Internação prévia em CTI, n (%)</b>	3 (7)	5 (6)	1,08	0,24 - 4,75	0,597
<b>Tempo de internação hospitalar (em dias)</b>					
Mediana (variação)	27 (1-99)	10 (0-143)	...	...	<b>&lt;0,001</b>
<b>Motivo da internação, n (%)</b>					
Cirurgia eletiva ou de urgência	9 (20)	25 (29)	0,61	0,25 - 1,45	0,263
Doença do trato respiratório	14 (31)	27 (31)	0,98	0,45 - 2,14	0,973
Doença cardiovascular	7 (16)	8 (9)	1,79	0,60 - 5,32	0,289
Doença neurológica	2 (4)	7 (8)	0,52	0,10 - 2,63	0,429
Doença gastrointestinal	2 (4)	5 (6)	0,75	0,14 - 4,04	0,741
Patologia renal	4 (9)	14 (16)	0,50	0,15 - 1,62	0,245
Sepse	25 (56)	26 (30)	2,88	1,36 - 6,08	<b>0,004</b>
Choque séptico	17 (38)	26 (30)	1,40	0,65 - 2,99	0,384
<b>Procedência (clínica x cirúrgica), n (%)</b>					
Enfermaria clínica	20 (50)	33 (44)	1,24	0,57 - 2,68	0,361
<b>Total escore SOFA<sup>m</sup> na admissão,</b>					
Mediana (variação)	8 (1-17)	5 (0-17)	...	...	<b>0,046</b>
<b>Escore SAPs 3<sup>n</sup>, mediana (variação)</b>					
	65 (30-103)	62 (29-105)	...	...	0,165
<b>Dispositivos invasivos, n (%)</b>					
Ventilação mecânica	43 (96)	49 (57)	16,23	3,69 - 71,36	<b>&lt;0,001</b>
Cateter vascular profundo	45 (100)	70 (81)	21,20	1,24 - 363	<b>0,001</b>
Cateter vesical de demora	40 (89)	63 (73)	2,92	1,02 - 8,30	<b>0,029</b>
<b>Uso de antimicrobianos, n (%)</b>					
Aminoglicosídeos <sup>o</sup>	10 (22)	7 (8)	3,18	1,11 - 9,05	<b>0,026</b>
Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> G <sup>p</sup>	4 (9)	14 (16)	0,49	0,15 - 1,60	0,179
Carbapenemas <sup>q</sup>	37 (82)	28 (33)	9,41	3,87 - 22,88	<b>&lt;0,001</b>
Glicopeptídeos <sup>r</sup> , linezolida e tigeciclina	36 (80)	31 (36)	6,96	2,96 - 16,36	<b>&lt;0,001</b>
Fluoroquinolonas <sup>s</sup>	9 (20)	15 (18)	1,16	0,46 - 2,92	0,458
Metronidazol	6 (13)	10 (12)	1,15	0,39 - 3,40	0,5
Piperacilina/tazobactam	19 (42)	16 (18)	3,15	1,41 - 7,03	<b>0,004</b>
Polimixinas <sup>t</sup>	14 (31)	9 (11)	3,81	1,49 - 9,72	<b>0,004</b>
ATB com ação para anaeróbios <sup>u</sup>	41 (91)	48 (56)	7,90	2,59 - 24,03	<b>&lt;0,001</b>
Antifúngicos <sup>v</sup>	18 (40)	13 (15)	3,69	1,59 - 8,54	<b>0,002</b>

\*Utilizado os teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher ou teste U de Mann-Whitney-Wilcoxon, de acordo com o requerido e considerando o p significativo <0,05 (em negrito). IC – Intervalo de confiança. BGN-RC – Bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenemas; CTI – Centro de terapia Intensiva. <sup>a</sup>Comorbidades ou condições prévias ao episódio de sepse investigado; <sup>b</sup>Diagnóstico de diabetes mellitus necessitando hipoglicemiante oral ou injetável; <sup>c</sup>Clearance de creatinina <30cc/min; <sup>d</sup>Requerida nos últimos 90 dias; <sup>e</sup>Evidência clínico laboratorial; <sup>f</sup>> 10 mg de prednisona for > 50 dias, >40 mg corticosteroide for > 7 dias ou agente imunomodulador (exemplos: agentes monoclonais, metotrexate); <sup>g</sup>AIDS – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; <sup>h</sup>Nos últimos 30 dias; <sup>i</sup>Nos últimos 3 meses; <sup>j</sup>Diarreia nosocomial (3 ou mais episódios diários de fezes por 2 ou mais dias); <sup>k</sup>Granulócitos < 500 cel/mm<sup>3</sup>; <sup>m</sup>Escore de disfunção orgânica (Sequential Organ Failure Assessment - SOFA) <sup>n</sup>Escore de gravidade (SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score III); <sup>o</sup>Amicacina e gentamicina; <sup>p</sup>Ceftriaxone, ceftazidime e cefepime; <sup>q</sup>Ertapenem, imipenem e meropenem; <sup>r</sup>Vancomicina; teicoplanina; <sup>s</sup>Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina; <sup>t</sup>Polimixina B e colistina; <sup>u</sup>Antibióticos com ação para anaeróbios -Amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, clindamicina, ertapenem, imipenem, meropenem e metronidazol; <sup>v</sup>Anfotericinas (formulações lipídicas e desoxicolato), caspofungina, micafungina, fluconazol, itraconazol, voriconazol.

### **5.5.2 Fatores preditivos**

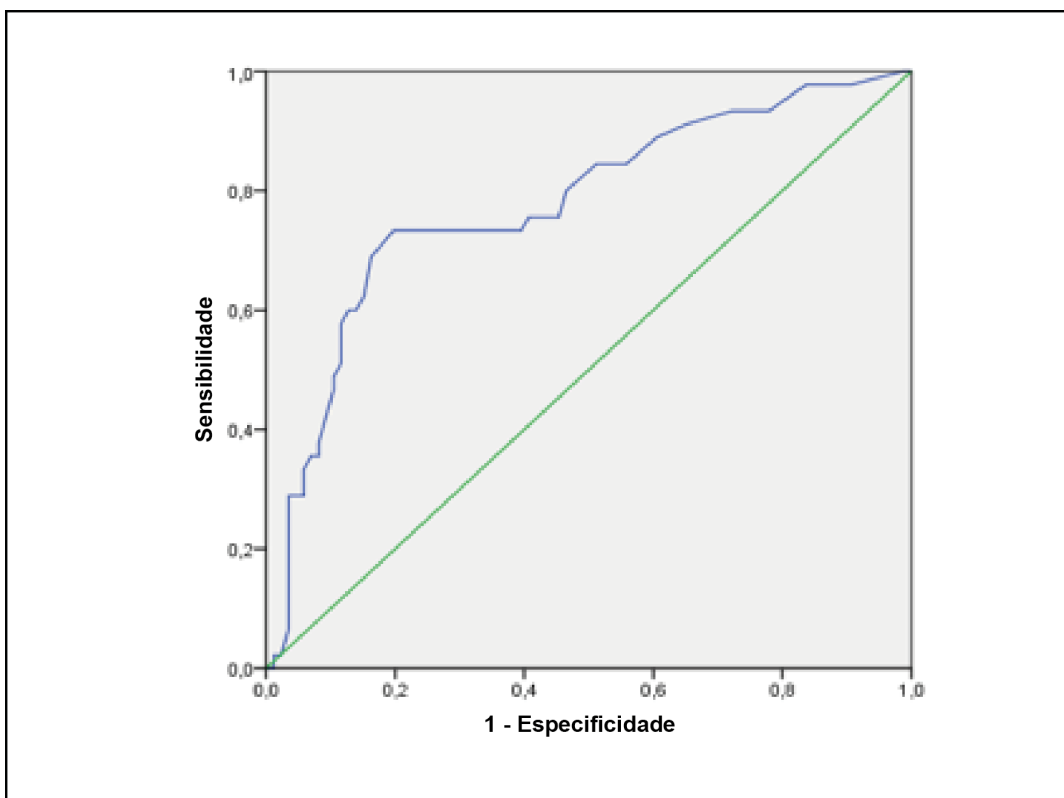
Em análise multivariada, o uso de ventilação mecânica mostrou-se como fator de risco independente com oito vezes maior as chances de sepse por BGN-RC (OR 8,01; IC 95% 1,49-43,03;  $p=0,015$ ), quando comparados com casos de sepse sem etiologia determinada ou por outras etiologias não BGN. Infecção prévia ao episódio de sepse ( $p=0,010$ ) e uso prévio de carbapenemas ( $p=0,025$ ) revelaram um risco três vezes maior de sepse por BGN-RC (1,36-9,20; 1,16-9,05) respectivamente. Enquanto tempo de internação hospitalar prévio foi reconhecido como um dos fatores de risco independentes para a sepse por BGN-RC (OR 1,02; IC 95 % 1,006-1,049;  $p=0,011$ ), mostrando um incremento de 2% (variação de 0,6-4,9%), a cada dia, nas chances de desenvolver sepse por estes agentes (Tabela 3). Pela análise da curva ROC, determinamos 19,5 dias como ponto de corte do tempo de internação prévio ao episódio de sepse que melhor prediz a sepse por BGN-RC, apresentando uma sensibilidade de 73% e uma especificidade de 80% para essa predição (Figura 5).

**Tabela 3 – Fatores de risco independentes associados à sepse por BGN-RC; análise multivariada.**

Fatores de Risco para sepse BGN-RC	BGN-RC (n=45)	Controles (n=86)	Odds ratio	IC 95%	Valor $p^*$
Uso prévio de ventilação mecânica	43 (96%)	49 (57%)	8,01	1,49 - 43,03	0,015
Infecção prévia	32 (71%)	26 (30%)	3,54	1,36 - 9,20	0,01
Uso prévio de carbapenemas	37 (82%)	28 (33%)	3,24	1,16 - 9,05	0,025
Tempo de internação prévio (em dias)	27 (1-99)	10 (1-143)	1,02	1,006 - 1,049	0,011

Nota. Teste de Wald para a regressão logística,  $p$  significativa  $<0,05$ , acurácia do modelo de 80%. BGN-RC – Bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenemas; IC – intervalo de confiança.





**Figura 5-** Curva ROC do tempo de internação hospitalar prévio (em dias) para prever sepse por BGN-RC. AUC = 0,77 (IC 95% 0,689 – 0,864). ROC = Receiver-operating characteristic. BGN-RC = bacilo Gram-negativo resistente aos carbapenemas.

## 5.6 Casos BGN-SC *versus* controles:

### **5.6.1 Análise univariada:**

Diferenças estatísticas não foram encontradas entre os casos de sepse por BGN SC e controles quanto à idade, principais comorbidades ou condições prévias ao episódio de sepse, motivos de internação, tempo de internação hospitalar prévio, procedência de enfermagem clínica ou cirúrgica, total score SOFA e score de gravidade clínica SAPS-3 na admissão no CTI, uso de dispositivos invasivos e com a maioria dos antimicrobianos utilizados previamente à sepse em investigação.

Também não houve diferença em relação à duração da hospitalização prévia na instituição e no CTI. O tempo de internação hospitalar prévio ao episódio de sepse apresentou uma mediana de 15 dias (variação de 0-142 dias) para os casos BGN-SC e uma mediana de 10 dias (variação 0-143) para os controles, sem significância estatística ( $p=0,156$ ). Quanto ao tempo de internação prévio no CTI, tanto os casos BGN-SC quanto os controles tiveram uma mediana de um dia

(variação 0-35 e 0-33, respectivamente) ( $p=0,474$ ). Os resultados da análise univariada comparativa entre casos de sepse por BGN-SC *versus* controles são mostrados na Tabela 4.

O sexo feminino foi maioria no grupo de casos BGN-SC (70%; 21/30), diferentemente dos controles (49%; 42/86), mostrando significância estatística ( $p=0,036$ ). A idade não apresentou diferença nos dois grupos, a mediana foi de 65 anos para os casos BGN-SC (variação 27-82 anos) e de 62 anos (variação de 19-92 anos) para os controles ( $p=0,587$ ).

Dentre as comorbidades estudadas, a neoplasia foi a que apresentou diferença estatística ( $p=0,004$ ) ocorrendo em 60% dos casos BGN-SC e em 30% dos controles (OR 3,46; IC 95% 1,46-8,20). Análise estratificada de neoplasia, aquelas de origem geniturinárias (13%; 4/30 *versus* 3%; 3/86, respectivamente,  $p=0,052$ ) foram mais frequentes nos casos que nos controles, e não houve diferença para outros tipos de neoplasia entre esses dois grupos (neoplasia do trato digestivo,  $p=0,380$ ; neoplasia hematológica,  $p=0,437$  e neoplasia de mama,  $p=0,103$ ).

Sepse prévia como comorbidade foi detectada neste estudo em 27% (8/30) dos casos BGN-SC e comparativamente aos controles (6%, 5/86) com diferença significativa (OR 5,89; IC 95% 1,75-19,80;  $p=0,0042$ ). Do mesmo modo, internação prévia na Unidade Intensiva de estudo foi verificada em 35% dos casos BGN-SC e em 6% dos controles (OR 8,00; IC 95% 2,43-26,33;  $p=0,001$ ).

Uso prévio de fluorquinolonas foi maior para os controles comparado aos casos sensíveis (18% *versus* 3%; OR 0,16; 0,02-1,27,  $p=0,04$ ). Nenhum outro antibiótico apresentou diferença com relação ao uso prévio entre casos e controles.

Com relação à antibioticoterapia utilizada dentro dos 3 dias que antecedem a coleta da hemocultura do episódio de sepse investigado, encontramos que 60% (18/30) dos casos BGN SC utilizaram algum antimicrobiano no período, contra 72% (62/86) dos controles ( $p=0,220$ ). Quanto aos carbapenemas neste período prévio a coleta de hemocultura, 17% (5/30) dos casos BGN-SC e 41% (35/86) dos controles fizeram uso deste fármaco, com diferença estatística (OR 0,29, IC 95% 0,10-0,83;  $p=0,021$ ). Não houve utilização de polimixinas como terapia prévia a coleta da hemocultura nos casos de sepse por BGN-SC, porém 20% (17/86) dos controles utilizaram esta droga neste período.

**Tabela 4 - Características clínicas investigadas quanto à associação com sepse por BGN-SC em CTI adulto clínico-cirúrgica, agosto de 2015 a março de 2017, Rio de Janeiro.**

Fatores preditivos	Análise univariada		Odds ratio	IC 95%	Valor p*
	Casos (n= 30)	Controles (n=86)			
<b>Dados demográficos</b>					
Idade em anos, mediana (variação)	65,5 (27 - 82)	62,5 (19-92)	...	...	0,587
Sexo masculino, n (%)	9 (30)	44 (51)	0,4	0,16 - 0,99	<b>0,036</b>
<b>Comorbidades<sup>a</sup>, n (%)</b>					
Diabetes mellitus <sup>b</sup>	13 (43)	33 (38)	1,22	0,52 - 2,85	0,394
Insuficiência renal <sup>c</sup>	12 (40)	35 (41)	0,97	0,41 - 2,26	0,562
Hemodiálise <sup>d</sup>	6 (20)	17 (20)	1,01	0,35 - 2,87	0,584
Doença hepática crônica <sup>e</sup>	2 (7)	7 (8)	0,8	0,15 - 4,11	0,576
Condição imunossupressora <sup>f</sup>	6 (20)	7 (8)	2,82	0,86 - 9,20	<b>0,08</b>
Doença Gastrointestinal	7 (23)	15 (17)	1,44	0,52 - 3,96	0,323
Doença Geniturinária	2 (7)	7 (8)	0,8	0,15 - 4,11	0,576
Doença Pulmonar	6 (20)	14 (16)	1,28	0,44 - 3,71	0,416
AIDS <sup>g</sup> ou Doença Infecciosa crônica	2 (7)	2 (2)	3	0,40 - 22,30	0,275
Cirurgias <sup>h</sup>	16 (53)	40 (46)	1,31	0,57 - 3,02	0,333
Infecção/Colonização por BGN-RC <sup>i</sup>	4 (13)	6 (7)	2,05	0,53 - 7,83	0,237
Diarreia nosocomial <sup>j</sup>	3 (10)	5 (6)	1,8	0,40 - 8,03	0,341
Neutropenia <sup>l</sup>	1 (3)	3 (3)	0,95	0,95 - 9,53	0,725
Neoplasia	18 (60)	26 (30)	3,46	1,46 - 8,20	<b>0,004</b>
Infecção	10 (33)	26 (30)	1,15	0,47 - 2,80	0,752
<b>Internação prévia em CTI, n (%)</b>	10 (35)	5 (6)	8,00	2,43 - 26,33	<b>0,001</b>
<b>Tempo de internação hospitalar (em dias)</b>					
Mediana (variação)	15 (0 -142)	10 (0 -143)	...	...	0,156
<b>Motivo da Internação, n (%)</b>					
Cirurgia eletiva ou de urgência	10 (33)	25 (29)	1,22	0,50 - 2,97	0,413
Doença do trato respiratório	11 (37)	27 (31)	1,26	0,52 - 3,02	0,597
Doença cardiovascular	0	8 (9)	0,14	0,008 - 2,67	0,196
Doença neurológica	2 (7)	7 (8)	0,80	0,15 - 4,11	0,796
Doença gastrointestinal	1(3)	5 (6)	0,55	0,06 - 4,98	0,598
Patologia renal	2 (7)	14 (16)	0,36	0,07 - 1,72	0,190
Sepse	11 (37)	26 (30)	1,33	0,55 - 3,20	0,332
Choque Séptico	9 (30)	26 (30)	0,57	0,24 - 1,36	0,210
<b>Procedência (clínica x cirúrgica), n (%)</b>					
Enfermaria clínica	9 (33)	33 (45)	0,62	0,24 - 1,56	0,216
<b>Total escore SOFA<sup>m</sup> na admissão,</b>					
Mediana (variação)	7 (1-18)	5 (0-17)	...	...	0,298
<b>Escore SAPs 3<sup>n</sup>, mediana (variação)</b>					
	66,5 (27 - 97)	62 (29-105)	...	...	0,609
<b>Dispositivos invasivos, n (%)</b>					
Ventilação mecânica	14 (47)	49 (57)	0,66	0,28 - 1,52	0,222
Cateter vascular profundo	24 (80)	70 (81)	0,91	0,32 - 2,60	0,53
Cateter vesical de demora	23 (77)	63 (73)	1,20	0,45 - 3,16	0,458
<b>Uso de antimicrobianos, n (%)</b>					
Aminoglicosídeos <sup>o</sup>	3 (10)	7 (8)	1,23	0,29 - 5,13	0,511
Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> G <sup>p</sup>	6 (20)	14 (16)	1,26	0,43 - 3,66	0,426
Carbapenemas <sup>q</sup>	5 (17)	28 (33)	0,40	0,14 - 1,17	0,069
Glicopeptídeos <sup>r</sup> , linezolida e tigeciclina	8 (27)	31 (36)	0,63	0,25 - 1,59	0,228
Fluoroquinolonas <sup>s</sup>	1 (3)	15 (18)	0,16	0,02 - 1,27	<b>0,041</b>
Metronidazol	6 (20)	10 (12)	1,87	0,61 - 5,69	0,205
Piperacilina/tazobactam	9 (30)	16 (18)	1,84	0,71 - 4,78	0,154
Polimixinas <sup>t</sup>	2 (7)	9 (11)	0,60	0,12 - 2,96	0,414
ATB com ação para anaeróbios <sup>u</sup>	13 (43)	48 (56)	0,58	0,25 - 1,36	0,152
Antifúngicos <sup>v</sup>	4 (13)	13 (15)	0,85	0,25 - 2,84	0,529

\*Utilizado teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher ou teste U de Mann-Whitney-Wilcoxon, de acordo com o requerido e considerando o p significativo <0,05 (em negrito). IC – Intervalo de confiança. BGN-RC – Bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenemas; CTI – Centro de terapia Intensiva. <sup>a</sup>Comorbidades ou condições prévias ao episódio de sepse investigado; <sup>b</sup>Diagnóstico de diabetes mellitus necessitando hipoglicemiante oral ou injetável; <sup>c</sup>Clearance de creatinina <30cc/min; <sup>d</sup>Requerida nos últimos 90 dias; <sup>e</sup>Evidência clínico laboratorial; <sup>f</sup>> 10 mg de prednisona for > 50 dias, >40 mg corticosteroide for > 7 dias ou agente imunomodulador (exemplos: agentes monoclonais, metotrexate); <sup>g</sup>AIDS – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida <sup>h</sup>Nos últimos 30 dias; <sup>i</sup>Nos últimos 3 meses; <sup>j</sup>Diarreia nosocomial (3 ou mais episódios diários de fezes por 2 ou mais dias); <sup>l</sup>Granulócitos < 500 cel/mm<sup>3</sup>; <sup>m</sup>Escore de disfunção orgânica (*Sequential Organ Failure Assessment - SOFA*) <sup>n</sup>Escore de gravidade (SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score III*); <sup>o</sup>Amicacina e gentamicina; <sup>p</sup>Ceftriaxone, ceftazidime e cefepime; <sup>q</sup>Ertapenem, imipenem e meropenem; <sup>r</sup>Vancomicina; teicoplanina; <sup>s</sup>Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina; <sup>t</sup>Polimixina B e colistina; <sup>u</sup>Antibióticos com ação para anaeróbios -Amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, clindamicina, ertapenem, imipenem, meropenem e metronidazol; <sup>v</sup>Anfotericinas (formulações lipídicas e desoxicolato), caspofungina, micafungina, fluconazol, itraconazol, voriconazol.

### **5.6.2 Fatores Preditivos**

Em análise multivariada, internação prévia na unidade intensiva mostrou ser um fator de risco independente para sepse por BGN-SC (OR 8,41; IC 95% 2,43-29,12;  $p=0,001$ ) e sexo masculino mostrou ser um fator protetor (OR 0,33; IC 95% 0,12-0,91;  $p=0,032$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5 – Fatores preditivos independentes associados à sepse por BGN-SC, análise multivariada.**

Fatores Preditivos para sepse por BGN-SC	BGN-SC (n=30)	Controles (n=86)	OR	IC 95%	Valor $p^*$
Internação prévia em Unidade Intensiva	10 (35%)	5 (6%)	8,41	2,43 - 29,12	0,001
Sexo masculino	9 (30%)	44(51%)	0,33	0,12 - 0,91	0,032

Nota. Teste de Wald para a regressão logística,  $p$  significativa  $<0,05$ , acurácia do modelo de 78%.  
BGN-SC – Bacilos Gram-negativos sensíveis aos carbapenemas; IC – intervalo de confiança.

## **6- DISCUSSÃO**

Não há na literatura estudos que investigam fatores de risco para sepse por BGN-RC. Ainda são raros os estudos que investigam fatores de risco ou de proteção para infecções por espécies de BGN resistentes aos carbapenemas (Routsis *et al.* 2013; Ting *et al.* 2017). Em geral os estudos enfocam fatores de risco para infecções por espécie específica como *K. pneumoniae* (Gomez *et al.* 2014; Kofteridis *et al.* 2014; Ulu *et al.* 2015), *P. aeruginosa* (Gomes *et al.* 2012; Dantas *et al.* 2014; Sonmezer *et al.* 2016; Tsao *et al.* 2017) e *A. baumannii* (Romanelli *et al.* 2009; Kim *et al.* 2012) ou membros específicos da família *Enterobacteriaceae* com este perfil de resistência (Jager *et al.* 2015; Wang *et al.* 2016). Alguns desses estudos avaliam fatores de risco para bacteremia (Routsis *et al.* 2013; Dantas *et al.* 2014; Ting *et al.* 2017), outros para aquisição de infecção/colonização (Romanelli *et al.* 2009; Kofteridis *et al.* 2014; Marchenay *et al.* 2015) ou para focos infecciosos específicos como pneumonia associada à ventilação mecânica ou pneumonia adquirida no hospital (Kim *et al.* 2014; Soubirou *et al.* 2014; Ozgur *et al.* 2014). Dessa forma, em sua maioria, os estudos não consideram investigar o amplo espectro infeccioso e microbiano que acompanham a sepse, que em geral é desconhecida quanto à etiologia e fonte de infecção, no momento do seu diagnóstico, pelo médico que

precisa decidir pela terapia antimicrobiana empírica.

Outra dificuldade de comparabilidade é o fato de que alguns desses estudos foram realizados em populações específicas como pacientes cirúrgicos, com doenças hematológicas ou com predomínio de AIDS (Alexiou *et al.* 2012; Gomes *et al.* 2012; Micozzi *et al.* 2017). Estudos que não obedecem à relação entre número de eventos e variáveis investigadas podem apresentar erros nas estimativas (Reed & Wu, 2013; Pavlou *et al.* 2015), ou ainda estudos que avaliam infecções de origem comunitária e hospitalar, sem distinção (Lin *et al.* 2016).

Embora haja consistentes recomendações para se ampliar o espectro do tratamento antimicrobiano inicial na sepse, conhecer os fatores de risco para sepse por BGN-RC pode ser um dos primeiros passos para otimizar o uso de antimicrobianos e priorizar medidas preventivas em sepse. Dessa forma, determinar os fatores preditivos para sepse por BGN-RC, em um estudo de coorte que investiga a incidência local dos microrganismos causadores, e acompanha os pacientes pelo período de internação no CTI, e por até 30 dias após término do tratamento infeccioso, considerando os diversos tipos de infecção e as etiologias encontradas, poderá ser mais útil no futuro para auxiliar o intensivista no manuseio inicial do paciente crítico com sepse.

Estudos caso-controle a partir de uma coorte, embora mais trabalhoso, permite inferências sobre o perfil epidemiológico e clínico que estudos caso-controle padrão não permitem identificar. O acompanhamento longitudinal em nosso estudo permitiu identificar uma parcela significativa de pacientes que apresentaram episódios recorrentes de sepse, cujos diagnósticos foram fundamentais para melhor selecionar pacientes casos e controles. Estudo caso-caso-controle, por sua vez, é mais efetivo do que o estudo caso-controle comum, para a identificação de fatores de risco para patógenos resistentes aos antimicrobianos, como foi descrito nas últimas décadas (Harris *et al.* 2001; Kaye *et al.* 2005). A escolha deste desenho de estudo nos evitou o viés de exposição aos antimicrobianos de interesse, por não utilizar BGN-SC como controle, os quais poderiam diminuir a detecção destes casos e superestimar o(s) antibiótico(s) como fator de risco (Harris *et al.* 2002; Paterson, 2002). Além disso, a seleção de um grupo controle composto por pacientes internados no mesmo período no CTI, com sepse por etiologia não BGN ou não determinada, torna-o mais representativo da população de origem dos casos. Ademais, é possível a aplicação em estudos clínicos, visando à utilização futura na prática clínica, dos fatores de risco encontrados para o manejo da terapia empírica, o

que não seria possível se o controle fosse um paciente sem sepse e sem tratamento antimicrobiano do episódio investigado (Kaye *et al.* 2005). Esta metodologia também nos permite a comparação dos resultados dos dois modelos de risco, visto que ambos os casos são comparados com o mesmo controle (Harris *et al.* 2001; Kaye *et al.* 2005).

Em nosso estudo, pacientes com tempo de internação hospitalar mais prolongado e infecção, na maioria bacteriana, que foram tratados previamente com carbapenemas e ventilação mecânica, apresentaram risco maior de sepse por BGN-RC, enquanto pacientes do sexo feminino com reinternação na unidade intensiva apresentaram um risco maior de sepse por BGN-SC, quando comparados com pacientes com sepse por outras etiologias, não BGN, ou não determinada.

Os episódios de sepse por BGN-RC, BGN-SC e controles tiveram uma boa concordância quando se considerou a combinação da positividade no delta SOFA e qSOFA como parâmetros para o diagnóstico de sepse-3 (Singer *et al.* 2016), mesmo considerando uma adaptação do critério original que recomenda o SOFA diário e o qSOFA fora do CTI. Desse modo, a adaptação do novo critério aos dados coletados na nossa pesquisa ainda assim foi útil para confirmar os episódios de sepse-3 em proporção elevada, e sem diferença nos grupos analisados ( $p=0,276$ ). No entanto, houve uma baixa recuperação do delta SOFA  $\geq 2$ . Isto se deve porque uma parcela significativa da sepse, tanto nos pacientes controles quanto nos casos ocorreu na admissão no CTI, inviabilizando a verificação da variação do SOFA nas datas investigadas em nosso estudo, e não nas 24-48 horas que antecedem a coleta da hemocultura suspeita de sepse, conforme sugerido por Singer *et al.* (2016). Além disso, os pacientes desse estudo já chegavam ao CTI, em sua maioria, com elevada disfunção orgânica, embora ainda mais elevada nos casos BGN-RC que nos controles, o que certamente dificultou para observar a variação do SOFA neste estudo.

O episódio de sepse investigado nos casos BGN-SC foi detectado antes das 48 horas de internação no CTI em mais da metade do grupo, semelhante aos controles, porém estatisticamente diferente dos casos BGN-RC ( $p<0,001$ ), que ocorreram mais tardiamente, ou seja, com mais de 48 horas da admissão no CTI. A mediana do tempo de internação no CTI, prévio ao episódio de sepse investigado, foi 10 vezes maior entre os casos BGN-RC que os casos BGN-SC ( $p=0,006$ ). Estes dados caracterizam a sepse por BGN-SC, em sua maioria, como de origem hospitalar adquirida fora do CTI, enquanto que a sepse por BGN-RC foi

principalmente do CTI. Isto corrobora o que já é bastante conhecido, que quanto maior o tempo de internação, principalmente em unidade intensiva onde há uma pressão significativa de uso de antimicrobianos de amplo espectro, maior é o risco de adquirir infecção por cepas MDR.

Todos os grupos de pacientes tiveram, em média, uma elevada predição de morte pelo SAPS-3 (média >63 pontos e mediana >55 pontos). Outro ponto importante é a observação de que recrudescência de sepse foi maior no grupo de casos BGN-RC que nos controles. Sepse prévia ao episódio de sepse investigada representou parte das infecções prévias que ficaram no modelo final como risco para sepse por BGN-RC.

Os casos BGN-RC apresentaram um predomínio de bactérias não fermentadoras da glicose como etiologia, principalmente *A. baumannii*, o que está relacionado à maior prevalência de infecções do trato respiratório, como foco infeccioso da sepse. Em unidades intensivas, seja no Brasil ou em variadas regiões e continentes, os BGNs vêm ganhando espaço e se tornando os mais frequentes organismos associados a IRAS, tendo pneumonia associada à ventilação mecânica como foco infeccioso mais prevalente na sepse em CTI (Sales Junior *et al.* 2006; Routsis *et al.* 2013; Luna *et al.* 2014; Chelazzi *et al.* 2015; Chittawatanarat *et al.* 2014; Lee *et al.* 2014; Ulu *et al.* 2015; Souza-Oliveira *et al.* 2016). Os estudos que avaliaram fatores preditivos para BGN RC (Routsis *et al.* 2013; Soubirou *et al.* 2014; Ting *et al.* 2017), assim como em nosso estudo, encontraram predominância de BGNs não fermentadores.

Os agentes etiológicos detectados nos casos de sepse por BGN-RC, nesta pesquisa, apresentaram MIC elevada para carbapenemas, e foram classificados como XDR em 70% dos isolados, caracterizando uma população bacteriana com altos níveis de resistência e poucas opções de tratamento. Com relação as polimixinas, a ocorrência de resistência foi promovida por espécies de *Enterobacteriaceae* naturalmente resistentes (11%; 4/36), que somadas à resistência aos carbapenemas se tornam ameaçadoras, pelas dificuldades do tratamento.

A produção de carbapenemases foi estimada em 80% dos isolados testados na sepse por BGN-RC, o que demonstra que nosso estudo determinou os fatores de risco para a sepse por BGN predominantemente com este mecanismo de resistência. Embora haja outros mecanismos de resistência envolvidos, como bombas de efluxo e modificação de porinas da membrana externa, a resistência por

produção de carbapenemases é o mecanismo mais frequente e disseminado no mundo (Queenan & Bush, 2007; Zavascki *et al.* 2010; Neves *et al.* 2011; Nordmann *et al.* 2011; Tuon *et al.* 2012b; Bush, 2013), o que corrobora a importância desses achados.

A confirmação da plausibilidade do foco infeccioso na sepse, pela classificação em definitivos e prováveis, ocorreu em proporção elevada em todos os grupos de casos. Entre os controles com etiologia da sepse determinada, também houve uma plausibilidade definitiva e provável preponderante. No entanto, a confirmação da plausibilidade dos focos infecciosos do grupo controle sem etiologia determinada como definitiva e provável, foi determinada em menos da metade dos episódios, principalmente porque a indeterminação da etiologia por exames de cultivos compromete a determinação do foco infeccioso da sepse. Por exemplo: episódios suspeitos de pneumonia associada à ventilação mecânica são classificados como focos indeterminados pela ausência do isolamento do agente etiológico e, pneumonia não associada à ventilação mecânica sem identificação do agente é classificada como possível, segundo os critérios utilizados.

Tanto os casos BGN-RC como controles foram avaliados quanto ao uso de antimicrobianos em geral, uso de antibióticos com ação para BGN, uso de carbapenemas e uso de polimixinas, dentro de três dias que antecedem a coleta da hemocultura, sem diferença entre casos resistentes e controles, diminuindo assim os riscos de viés de seleção dos controles pelo uso de antimicrobianos ativos que eliminariam cepas susceptíveis.

A ventilação mecânica em nosso estudo esteve associada a um risco oito vezes maior de sepse por BNG RC, quando comparado à sepse por etiologia não determinada ou não BGN. Na literatura, os estudos encontrados. (Routsi *et al.* 2013; Ting *et al.* 2017) que avaliam fatores de risco para bacteremia por BGN RC, considerando todas as espécies, não encontrou ventilação mecânica como fator de risco para BGN-RC, mas pneumonia associada à ventilação mecânica prévia foi encontrada por Routsi *et al.* (2013). No entanto, optamos por investigar em nosso estudo, fatores de risco que pudessem ser identificados facilmente pelo intensivista no primeiro momento de avaliação do caso, o que não seria possível com os tipos de infecção, que requerem um tempo muito maior para o diagnóstico. Além disso, ventilação mecânica é um fator de risco conhecido, encontrado em outros estudos (Jager *et al.* 2015). Ventilação mecânica, falência respiratória e VAP prévia são fatores associados à resistência aos carbapenemas em bacteremia/SIRS e infecção



nosocomial por *A. baumannii* em pacientes críticos de Minas Gerais, Seoul e Atenas (Romanelli *et al.* 2009; Routsis *et al.* 2010; Kim *et al.* 2012). Em relação a outros estudos, embora os cateteres vasculares profundos e vesicais de demora tenham mostrado relevância na análise univariada, eles não se mantiveram no modelo de regressão logística. Muitos autores de Minas Gerais (Brasil), Grécia, Coreia e Turquia, relacionaram procedimentos invasivos (cateter vascular profundo, cateter nasogástrico) como fator de risco para bacteremia/SIRS ou infecção/colonização para *A. baumannii* RC, *K. pneumoniae* RC e *K. pneumoniae* produtora de KPC, em pacientes de CTI (Romanelli *et al.* 2009; Routsis *et al.* 2010; Kim *et al.* 2012; Papadimitriou-Olivgeris *et al.* 2014; Ulu *et al.* 2015).

A ocorrência de infecção prévia ao episódio de sepse investigada mostrou ser um fator de risco independente para sepse por BGN-RC na nossa casuística. Este fator foi descrito em apenas dois estudos anteriores que investigaram fator de risco para infecção/colonização ou bacteremia por *A. baumannii* RC em um CTI do Brasil (Romanelli *et al.* 2009) e da Grécia (Routsis *et al.* 2010), sendo que no segundo estudo os autores encontraram pneumonia associada à ventilação mecânica prévia por *A. baumannii* RC como o fator de risco. A infecção prévia como comorbidade, determinada em 71% (32/45) dos casos BGN-RC, em nosso estudo, foi predominantemente por etiologia bacteriana (64%, 29/45), sendo grande percentual de sepse nosocomial (53%; 17/32), definindo o padrão recorrente da sepse, uma característica marcante da população estudada, atingindo aproximadamente um terço de ambos os grupos de casos, e ocorrendo em frequência menor entre controles (6%).

A infecção prévia determina o uso anterior de antimicrobianos, favorecendo a sobrevivência de cepas multirresistentes por pressão seletiva. Em comunicação prévia de nosso estudo principal, Cid *et al.* (2017) mostrou o uso de antimicrobianos de amplo espectro como carbapenemas, utilizado como terapia empírica extensivamente, onde 58% dos pacientes fizeram uso deste antibiótico nos três dias prévios a coleta de hemocultura do episódio de sepse investigado.

Vários estudos (Routsis *et al.* 2010; Tuon *et al.* 2012a; Routsis *et al.* 2013; Lee *et al.* 2014; Ulu *et al.* 2015; Wang *et al.* 2016; Ting *et al.* 2017) citam a ocorrência de outros episódios de infecção ou bacteremia, durante a investigação de fatores de risco. No entanto, em geral, se detêm ao primeiro episódio de infecção do paciente no acompanhamento, não havendo estudos que investigam episódios recorrentes de sepse, como foi feito no estudo principal, útil para selecionar aleatoriamente casos e

controles deste estudo, considerando que a seleção do primeiro episódio por si já é um viés de seleção de pacientes provavelmente menos comprometidos, uma vez que a recorrência de sepse e o aumento do tempo de hospitalização debilitam ainda mais o paciente. Soubirou *et al.* (2014) estudaram fatores de risco para pneumonia associada à ventilação mecânica por BGN-RC e, embora tivessem avaliado o primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação mecânica, determinaram a frequência das infecções subsequentes, sejam elas pulmonares ou extrapulmonares, e encontraram um segundo episódio de pneumonia associada à ventilação mecânica subsequente por BGN-RC, predominando entre os casos, mas sem significância após análise multivariada. Alguns autores estão avaliando a readmissão hospitalar em pacientes sobreviventes de um evento de sepse, como DeMerle *et al.* (2017) que avaliaram 137 readmissões por sepse em 90 dias após a primeira hospitalização, sendo que metade ocorreu por uma nova infecção e dois terços foram infecções no mesmo foco da sepse inicial, em Hospital Universitário de Michigan. Portanto, pouco se conhece ainda sobre a influência de episódios repetidos de sepse em uma mesma internação, e quais as características clínico-epidemiológicas destas infecções.

Permanência hospitalar prolongada é por si só um fator de risco classicamente reconhecido na literatura mundial sobre infecção hospitalar em pacientes de unidade de cuidados intensivos (Fish e Ohlinger *et al.* 2006). Nós mostramos que o tempo de internação hospitalar prévio ao episódio de sepse, independente de ser internação no CTI ou em enfermaria, é um fator de risco para sepse por BGN-RC, com um aumento de 2% nas chances de desenvolver sepse a cada dia de internação. Tempo de internação hospitalar foi fator de risco para: bacteremia por BGN-RC em Taiwan (Ting *et al.* 2017); bacteremia e infecção nosocomial por *P. aeruginosa* RC em Uberlândia e Taiwan (Dantas *et al.* 2014; Tsao *et al.* 2017) e infecção nosocomial e pneumonia associada à ventilação mecânica por *A. baumannii* RC em Taiwan e Turquia (Sheng *et al.* 2010; Ozgur *et al.* 2014).

O uso de carbapenemas é um fator de risco para resistência antimicrobiana classicamente conhecido e foi encontrado tanto nos estudos para BGN como para espécies específicas. Esta variável foi determinada como fator de risco para infecção e bacteremia por BGN-RC (Routsi *et al.* 2013; Ting *et al.* 2017), porém Routsi *et al.* (2013) somente conseguiu demonstrar uso de carbapenemas como fator de risco com significância estatística, ao comparar casos BGN-RC e BGN-SC, o que não aconteceu ao comparar casos com controles. No entanto, uso de carbapenemas

como fator de risco para infecção nosocomial por espécies de BGN RC foi determinado em vários estudos, para diferentes espécies de BGN-RC (Ansari *et al.* 2007; Sheng *et al.* 2010; Tuon *et al.* 2012a; Vitkauskiene *et al.* 2013; Dantas *et al.* 2014; Gómez *et al.* 2014; Hotta *et al.* 2014; Somenzer *et al.* 2016; Wang *et al.* 2016; Tsao *et al.* 2017): por *K. pneumoniae* RC em Medellín (Gómez *et al.* 2014), por Enterobactérias RC na China (Wang *et al.* 2016) e, por *A. baumannii* RC em Taiwan e Lithuania (Sheng *et al.* 2010; Vitkauskiene *et al.* 2013). Também foi determinado como fator de risco para bacteremia/infecção nosocomial por *P. aeruginosa* RC em Curitiba, Uberlândia, Turky e Taiwan (Tuon *et al.* 2012a; Dantas *et al.* 2014; Somenzer *et al.* 2016; Tsao *et al.* 2017). Ansari *et al.* (2007) encontraram uso de carbapenemas como fator de risco para infecção por *S. maltophilia* no Texas, e Hotta *et al.* (2014) para bacteremia por *S. maltophilia*, em Quioto.

Dentre os autores que encontraram uso de carbapenemas como fator de risco Wang *et al.* (2016) foi o único que utilizou como controle um grupo de pacientes com infecção, mas sem o fenótipo de sensível, assim como nosso estudo, sem o viés de superestimar o uso do antimicrobiano como pode ter acontecido com os outros estudos mencionados acima. Nossos resultados então, adequadamente confirmam que a exposição aos carbapenemas é risco para o desenvolvimento de sepse por BGN-RC - embora com predomínio de não fermentadores entre as etiologias - uma vez que o nosso grupo controle é composto por pacientes com sepse e tratamento antimicrobiano.

O uso de antimicrobianos em geral e duração do tratamento antibiótico prévio também foram determinados como fatores de risco para resistência em espécies de BGN como *A. baumannii* RC (Kim *et al.* 2012), *K. pneumoniae* RC (Hussein *et al.* 2013) e *S. maltophilia* (Nseir *et al.* 2006). Soubirou *et al.* (2014) determinou uso de antimicrobianos como fator de risco para BGN RC causando pneumonia associada à ventilação mecânica.

Os pacientes de unidade de terapia intensiva geralmente são pacientes de maior gravidade, mais expostos a procedimentos invasivos e uso de antimicrobianos de amplo espectro, mantendo maior colonização por bactérias resistentes, determinando uma permanência hospitalar maior e aumentando os riscos de infecção (Fish & Ohlinger, 2006), corroborando com os nossos achados.

Os isolados que determinaram a etiologia dos casos BGN-SC, conforme esperado, eram mais susceptíveis que aqueles dos casos BGN-RC, no entanto, resistência intrínseca as polimixinas é um problema em *Enterobacteriaceae* e

espécies de *Burkholderia*, que determinaram um percentual maior, embora sem significância ( $p=0,315$ ), entre cepas BGN-SC *versus* BGN-RC. De fato, a resistência concomitante de carbapenemas e polimixinas é muito preocupante, acontecendo em proporção (12%, 9/75) expressiva entre os isolados de BGN desse estudo. Espécies de *Enterobacteriaceae* com perfil de susceptibilidade muito restrito, como as descritas aqui e previamente por nosso grupo (Gomes *et al.* 2016), são muito preocupantes, considerando que nova formulação útil para tratar cepas produtoras de KPC (Ceftazidima-avibactam), embora aprovada pelo FDA há dois anos (Davé, 2015), persiste sendo indisponível no Brasil, apesar de alertado em 2016 (Gomes *et al.* 2016).

Com relação aos focos infecciosos determinantes dos episódios de sepse por BGN-SC, infecção do sítio cirúrgico e infecção do trato urinário quando juntas e comparadas ao grupo de casos BGN-RC revelaram diferença significativa ( $P=0,018$ ). Com exceção das infecções do trato respiratório, as infecções do sítio cirúrgico, infecção da corrente sanguínea associada ao cateter vascular central e infecção do trato urinário tiveram *Enterobacteriaceae* como etiologia preponderante, assim como em todo o grupo.

Os controles apresentaram um uso maior de carbapenemas, no período de três dias prévios a coleta da hemocultura da sepse investigada, quando comparada aos casos BGN-SC, com significância estatística. Este fato indica uma possibilidade maior de erro de seleção de controles que seriam casos, caso o agente etiológico fosse detectado. Não podemos mensurar o quanto esta limitação do estudo pode ter influenciado os resultados.

O sexo feminino foi determinado como fator de risco independente para sepse por BGN-SC, ocorrendo em 50% de toda a população de nosso estudo, entre casos e controles, sendo menos de 40% dos casos BGN-RC, mas 70% dos casos BGN-SC ( $P=0,006$ ). Frequência de sexo feminino semelhante à da nossa população foi encontrada nos hospitais privados de um estudo em sepse realizado a partir de uma base de dados de vários CTIs de hospitais públicos e privados no Brasil, de 2005 a 2014 (Machado *et al.* 2017b) e em estudo de sepse multicêntrico na Austrália, mas somente no grupo guiado pela procalcitonina (Shehabi *et al.* 2014). Angus *et al.* (2011), em estudo retrospectivo de sepse, de uma base de dados de sete hospitais americanos, encontraram uma incidência da sepse em mulheres semelhante aos homens ao excluir pacientes com HIV, o que se assemelha a nossa população, com baixa ocorrência destes pacientes. Porém, estes dados não refletem o que é

apresentado em um estudo de revisão de sepse, onde apresenta maior incidência de pacientes do sexo masculino (Kempker & Martin, 2016). Mulheres sabidamente apresentam maior risco de infecção do trato geniturinário, em que enterobactérias predominam como agentes causais. Dessa forma, a predominância de espécies de *Enterobacteriaceae* causando infecções do trato urinário e genital podem explicar em parte o predomínio de mulheres neste grupo, quando comparado aos controles. De fato, estudos direcionados a *Enterobacteriaceae* e infecção do trato urinário revelam uma prevalência de 80% do sexo feminino (Khawcharoenporn *et al.* 2013) assim como Guh *et al.* (2015) encontram a maior ocorrência do sexo feminino em um estudo de vigilância de Enterobactérias RC em várias regiões dos EUA, em infecções principalmente de foco urinário.

Internação prévia no CTI foi o outro fator de risco encontrado para sepse por BGN-SC, podendo ser explicado, em parte, por uma fração de pacientes que estiveram no CTI no pós-operatório imediato, obtiveram alta e desenvolveram infecção do sítio cirúrgico. Outros estudos (Ansari *et al.* 2007; Furtado *et al.* 2009; Sheng *et al.* 2010; Ulu *et al.* 2015) determinaram internação prévia em CTI como fator de risco, porém para espécies de BGN RC. Internação prévia é um fator que indica gravidade, amplamente conhecido, sugerindo que gravidade da infecção pode independe da resistência antimicrobiana.

Não detectamos nenhum fator de risco semelhante entre os grupos de casos BGN-RC e BGN-SC, assim como outros estudos que utilizaram como controle, pacientes com infecção e tratamento antimicrobiano (Kofteridis *et al.* 2014; Wang *et al.* 2016). Somente os estudos para resistência antimicrobiana em que os controles selecionados eram pacientes sem infecção ou tratamento antimicrobiano (Routsi *et al.* 2013; Gómez *et al.* 2014) encontraram fatores de risco iguais para grupos sensíveis e resistentes.

Como foi detectado em nosso estudo, o uso de antimicrobianos de espectro ampliado é muito comum em unidades intensivas, o que aponta para a necessidade da incorporação de métodos moleculares que não requeiram cultivo (Lodes *et al.* 2011; Pletz *et al.* 2011; Tabah *et al.* 2012; Lyle & Boyd, 2013; Hill *et al.* 2014; Gomes *et al.* 2017). A origem genética dos isolados que não foram investigados em nosso estudo poderiam sugerir a ocorrência de surtos em CTI, os quais poderiam influenciar os fatores de risco detectados (Gomes *et al.* 2012). Apesar do conhecimento firmado sobre as consequências do uso de antimicrobianos de amplo espectro na aquisição de BGN-RC em CTI, por pressão seletiva, a transmissão

horizontal de cepas resistentes também é determinante da resistência e a investigação genética corrobora para o esclarecimento da origem destas. Alguns estudos (Gomes *et al.* 2012; Kim *et al.* 2012; Tuon *et al.* 2012b) encontraram surtos no período e no local do estudo, sugerindo que a transmissão cruzada e não só a pressão de uso dos antibióticos, podem explicar o desenvolvimento de infecções por agentes resistentes (Gomes *et al.* 2012).

As limitações do nosso estudo podem ser descritas principalmente pelos seguintes fatores: estudo unicêntrico e reduzido tamanho amostral. A metodologia de seleção de casos e controles foi um dos pontos fortes de nosso estudo, no entanto não sabemos precisar quanto a detecção microbiológica por métodos de cultura convencional e o uso de antimicrobianos prévio ao episódio de sepse investigado pode ter influenciado os nossos resultados. A realização do estudo caso-caso controle a partir de uma coorte já é por si bastante complexa, dispendiosa e consome muito tempo, o que dificulta a coordenação para realização em mais de um centro. Apenas dois dos estudos referenciados acima (Sheng *et al.* 2010; Kim *et al.* 2014) tiveram a metodologia multicêntrica, porém em estudos retrospectivos com banco de dados. Por outro lado, aumentar o tempo de acompanhamento para permitir a entrada de maior número de casos também pode gerar outros vieses (Faber & Fonseca 2014; Kaplan *et al.* 2014). Não temos como precisar em quanto à investigação de outras variáveis não estudadas como fatores preditivos poderiam interferir nos resultados encontrados.

Dessa forma, qualquer extrapolação dos nossos resultados deve ser feita com muita cautela, sendo o ideal que cada Instituição conheça o seu perfil microbiológico e fatores preditivos para a sepse por BGN-RC. Entretanto, pela complexidade para que hospitais terciários possam realizar estudos para a determinação de fatores de risco, que pudessem orientar localmente a adoção de medidas preventivas e terapêuticas; pela similaridade dos nossos resultados com outros estudos da literatura mundial em relação à incidência dos agentes infecciosos detectados, perfil das infecções determinantes das sepSES e fatores de risco encontrados; acreditamos que os resultados desse estudo possam ser utilizados em CTIs de mesmo perfil, de adultos, médico-cirúrgicos, de hospitais terciários, que apresentem clientela, perfis de atendimento e microbiológico similares.

## **7- CONCLUSÕES**

Em nosso estudo, os pacientes com tempo de internação hospitalar mais prolongado e com infecção prévia, na maior parte de etiologia bacteriana e de origem hospitalar, que foram tratados previamente com carbapenemas e ventilação mecânica, apresentaram risco maior de sepse por BGN produtor de carbapenemases, enquanto pacientes do sexo feminino com reinternação na unidade intensiva apresentaram um risco maior de sepse por BGN-SC, quando comparados com pacientes com sepse por outras etiologias, não causadas por BGNs, ou não determinadas.

Os fatores de risco associados à sepse por BGN-RC foram relacionados principalmente às bactérias não fermentadoras, enquanto na sepse por BGN-SC ao predomínio de espécies de *Enterobacteriaceae*.

## **8- RECOMENDAÇÕES**

Os fatores detectados neste estudo devem ser utilizados para guiar as medidas preventivas em sepse por BGN-RC.

A aplicação destes fatores preditivos em estudo futuro poderá ser útil para desenvolver um escore de risco para sepse por BGN RC, podendo assim assegurar-se parte das estratégias necessárias para o tratamento antimicrobiano com qualidade em sepse.

## 9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alexiou VG, Michalopoulos A, Makris GC, Peppas G, Samonis G, Falagas ME. Multi-drug-resistant gram-negative bacterial infection in surgical patients hospitalized in the ICU: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31:557–566 DOI 10.1007/s10096-011-1347-2.

Angus DC, Linde-Zwirble WT; Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001 Vol. 29, No. 7

Ansari SR, Hanna H, Hachem R, Jiang Y, Rolston K, Raad I. Risk Factors for Infections with Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in Patients with Cancer. *CANCER* 2007, June / Volume 109 / Number 12

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica Nº 01/2013 [Internet]. 2013. Brasília, DF. Available at: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fbd/Microsoft+Word++NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013%281%29.pdf?MOD=AJPERES>.

ANVISA. Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde - Rede RM: Resistência Microbiana em IPCSL relacionada a CVC em UTI (2012). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA: Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14. 2016. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3074203/Boletim+de+Segurança+do+Paciente+e+Qualidade+em+Serviços+de+Saúde+nº+14+Avaliação+dos+indicadores+nacionais+das+Infecções+Relacionadas+à+Assistência+à+Saúde+%28IRAS%29+e+Resistência+microbiana/dbd57c96-937f-45d3-93fd-e76684b7f35c> (acessado em 26/05/2017).

Bassetti M. and Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections. *Curr Opin Crit Care* 2015, 21:402 – 411 DOI:10.1097/MCC.000000000000235.

Braber A, van Zanten AR. Unravelling post-ICU mortality: predictors and causes of death. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 May; 27(5):486-90. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283333aac.

Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: An Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews* 2012, January Volume 25 Number 1.

Bush, Karen. Carbapenemases: Partners in crime. *J Glob Antimicrob Resist*. 2013 Mar;1(1):7-16. doi: 10.1016

CDC. Antibiotic Resistance Threats to the United States. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2013 (acessado em 02/06/2016). Disponível em: [www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2](http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2) CDC (2013)



CDC. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual. Centers for Disease Control and Prevention. January 2017. Available from: [www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual\\_current.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual_current.pdf))

Chelazzi C, Pettini E, Villa G, Gaudio AR. Epidemiology, associated factors and outcomes of ICU-acquired infections caused by Gram-negative bacteria in critically ill patients: an observational, retrospective study. *BMC Anesthesiology* (2015) 15:125 DOI 10.1186/s12871-015-0106-9.

Chittawatanarat K, Jaipakdee W, Chotirosniramit N, Chandacham K, Jirapongcharoenlap T. Microbiology, resistance patterns, and risk factors of mortality in ventilator-associated bacterial pneumonia in a Northern Thai tertiary-care university based general surgical intensive care unit. *Infection and Drug Resistance* 2014:7.

Cid PA, Lima EM, Pinheiro LHZ, Miyashiro KY, Rosas LLPA *et al.* Carbapenems and polymyxins usage in critical patients with sepsis in Rio de Janeiro. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017; Supl. 1: S62.

CLSI. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Clinical Laboratory Standards Institute. Document M100-S25 CLSI, Wayne, PA. 2017.

Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol*. 2014; Dec; 63(Pt 12):1679-87.

Davé R. VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, and VISN Pharmacist Executives, Ceftazidime/Avibactam (Avycaz®) National Drug Monograph. USA. December 2015.

Davies J and Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2010, Sept. p. 417–433 1092-2172. doi:10.1128/MMBR.00016-10.

DeMerle KM, Royer SC, Mikkelsen ME, Prescott HC. Readmissions for Recurrent Sepsis: New or Relapsed Infection? *Crit Care Med*. 2017; 45:1702–1708. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002626.

Doi Y, Chambers HF Other  $\beta$ -lactam Antibiotics. In Mandell, Douglas and Bennett's (Eighth edition), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Philadelphia, PA, 2015, p. 293-297.

ECDC. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017.

EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. <http://www.eucast.org>. (2016).

Faber J, Fonseca LM. How sample size influences research outcomes. *Dental Press J Orthod*. 2014 July-Aug;19(4):27-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/2176-9451.19.4.027-029.ebo>.

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Me'lot C, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA 2001, Oct 10, vol 286, N° 14.

Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Med (2004) 30:589–596 DOI 10.1007/s00134-004-2157-0.

Fish DN and Ohlinger MJ. Antimicrobial Resistance: Factors and Outcomes. Crit Care Clin (2006) 22: 291–311.

Flaherty SK, Weber RL, Chase M, Dugas AF, Graver AM, Saliccioli JD et al. Septic shock and adequacy of early empiric antibiotics in the emergency department. J Emerg Med. 2014, Nov;47(5):601-7.

Furtado GHC, Bergamasco MD, Menezes FG, Marques D, Silva A, Perdiz LB et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: Risk factors and mortality. Journal of Critical Care 2009; 24, 625.e9–625.e14.

Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. Crit Care Med. 2013 May;41(5):1167-74. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8.

Gaynes R & Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41: 848-54.

Gomes MZR, Oliveira RVC, Machado CR, Conceição MS, Souza CV, Lourenço MCS, Asensi MD. Factors associated with epidemic multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in a hospital with AIDS-predominant admissions. Braz J Infect Dis. 2012;16(3):219-225.

Gomes MZ, Tavares CP, Pereira PS, I. Santos CO, Lobato LC, Junior CF *et al.* Likely Multicenter Plasmid Outbreak Among Clonal Kpc-2-producing Enterobacteriaceae Species. Proceedings of the 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2015, April 25-28, Copenhagen, Denmark. Abstract

Gomes MZR, Lima EM, Pereira PS, Aires CAM, Souza MJ, Souza CMR, Albano RM, Yim J, Assef APDC, Rybak MJ, Asensi MD. Clonal pan or extensively drug-resistant KPC-2-producing ST437 *Klebsiella pneumoniae* causing untreatable infections evidenced by *in vitro* synergy testing. Open Forum Infectious Diseases, 2016, V. 3, P. 2010-2010, 2016.doi: 10.1093/ofid/ofw172.1558.

Gomes, MZR, Beck DS, Lourenço ND, Ribeiro SS, Lima EM, Miyashiro KY *et al.* Contribuição ao desenvolvimento e validação de um Kit-qPCR em tempo real para detecção de carbapenemases em sepse por bacilos Gram-negativos. V Seminário Anual Científico e Tecnológico de Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2017, Rio de Janeiro. V Seminário Anual Científico e Tecnológico de Bio-Manguinhos/Fiocruz. 2017. Resumo. p. 86-87.

Gómez RV, Zuleta TJJ. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-case-control study. Colomb Med. 2014; 45(2): 54-60.

Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J. *et al.* Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. JAMA. 2015 Oct 13;314(14):1479-87. doi: 10.1001/jama.2015.12480.

Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. Clin Infect Dis 2001; 32:1055-1061.

Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control Group Selection Importance in Studies of Antimicrobial Resistance: Examples Applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. Clinical Infectious Diseases 2002; 34:1558–63.

Hill JT, Tran KDT, Barton KL, Labreche MJ, Sharpa SE. Evaluation of the Nanosphere Verigene BC-GN Assay for Direct Identification of Gram-Negative Bacilli and Antibiotic Resistance Markers from Positive Blood Cultures and Potential Impact for More-Rapid Antibiotic Interventions. Journal of Clinical Microbiology. 2014, October Volume 52 Number 10 p. 3805–3807.

Hotta G, Matsumura Y, Kato K, Nakano S, Yunoki T, *et al.* Risk Factors and Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteraemia: A Comparison with Bacteraemia Caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. PLoS ONE. 2014, 9(11): e112208. doi: 10.1371/journal.pone.0112208.

Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, A. Neuberger A, Y. Shachor-Meyouhas Y, Oren I, Kassis I. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. J Hospital Infect. (2013) 83; 307e313.

Idelevich EA, Silling G, Niederbracht Y, Penner H, Sauerland MC, Tafelski S *et al.* Impact of multiplex PCR on antimicrobial treatment in febrile neutropenia: a randomized controlled study. Med Microbiol Immunol 2015, Oct 9 204(5):585–92.

Jager P, Chirwa T, Naidoo S, Perovic O, Thomas J. Nosocomial Outbreak of New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase-1-Producing Gram-Negative Bacteria in South Africa: A Case-Control Study. PLoS ONE. 2015; 10(4): e0123337. Doi:10.1371/journal.pone.0123337.

Juncal VR, Britto Neto LA, Camelier AA, Messeder OHC, Farias AMC. Impacto clínico do diagnóstico de sepse à admissão em UTI de um hospital privado em Salvador, Bahia. J Bras Pneumol. 2011 Feb; 37(1):85–92.

Kaplan RM, Chambers DA, Glasgow RE. Big Data and Large Sample Size: A Cautionary Note on the Potential for Bias. Clin Trans Sci 2014; Volume 7: 342–346.

Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26:346-51.

Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. Clin Chest Med. 2016 Jun;37(2):165-79. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.002.

Khawcharoenporn T, Vasoo S, Singh K. Urinary Tract Infections due to Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department. *Emergency Medicine International* 2013. Article ID 258517, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/258517>.

Kim SY, Jung JY, Kang YA, Lim JE, Kim EY, Lee SK *et al.* Risk Factors for Occurrence and 30-Day Mortality for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia in an Intensive Care Unit *J Korean Med Sci* 2012; 27: 939-947

Klouwenberg PM Klein, Ong DS, Bos LD, de Beer FM, van Hooijdonk RT, Huson MA, *et al.* Interobserver agreement of Centers for Disease Control and Prevention criteria for classifying infections in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2013; 41(10):2373-8.

Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, Maraki S, Christidou A, E Mantadakis, Samonis G. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: A case-case-control study. *J Infect Chemother* 2014; 20; 293e297.

Kousouli E, Zarkotou O, Politi L, Polimeri K, Vrioni G, Themeli-Digalaki K *et al.* Infection control interventions affected by resource shortages: impact on the incidence of bacteremias caused by carbapenem-resistant pathogen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017. DOI 10.1007/s10096-017-3098-1.

Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE *et al.* Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*, 2009, Nov;136(5):1237-48.

Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N *et al.* Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*; 2013, 13: 1057–98.

Lee HY, Chang RC, Suc LH, Liud SY, Wu SR, Chuang CH *et al.* Wide spread of Tn2006 in an AbaR4-type resistance island among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012; 40(2): 163-7.

Lee HY, Chen CL, Wu SR, Huang CW, Chiu CH. Risk Factors and Outcome Analysis of *Acinetobacter baumannii* Complex Bacteremia in Critical Patients. *Critical Care Medicine* 2014, May. Vol 42, N. 5. DOI: 10.1097/CCM.000000000000125.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31:1250–56. [PubMed: 12682500]

Lin KY, Lauderdale TL, Wang JW, Chang SC. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. *J Microbiol Immunol Infect* (2016) 49, 52e59.

Lodes U, Bohmeier B, Lippert H, König B, Meyer F. PCR-based rapid sepsis

diagnosis effectively guides clinical treatment in patients with new onset of SIRS. *Langenbecks Arch Surg.* 2012; 397:447–455 DOI 10.1007/s00423-011-0870-z.

Luna CM, Rodriguez-Noriega E, Bavestrello L, Guzmán-Blanco M. Gram-Negative Infections in Adult Intensive Care Units of Latin America and the Caribbean. *Critical Care Research and Practice.* 2014, Article ID 480463, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/480463>.

Lutgring JD, Limbago BM. The problem of carbapenemase-producing-carbapenem-resistant-*Enterobacteriaceae* detection. *J Clin Microbiol* 2016, 54:529 –534. doi:10.1128/JCM.02771-15.

Lyle N & Boyd J. The Potential for PCR Based Testing to Improve Diagnosis and Treatment of Sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013.DOI10.1007/s11908-013-0350-4

Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Carrara FSA, Sousa JL, *et al.*, on behalf of the SPREAD Investigators and the Latin American Sepsis Institute Network\* The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 2017aAugust 17. Cited in [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection); [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30322-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30322-5).

Machado FR, Ferreira EM, Sousa JL, *et al.* Quality improvement initiatives in sepsis in an emerging country: does the institution's main source of income influence the results? An analysis of 21,103 patients. *Crit Care Med*2017b; published online July 6. DOI:10.1097/CCM.0000000000002585.

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. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2012;18(3):268-81.

Marchenay P, Blasco G, Navellou JC, Leroy J, Cholley P, Talon Det *al.* Acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: predictors and molecular epidemiology. *Med Mal Infect.*2015, Jan-Feb;45(1-2):34-40.

Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, *et al.* Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2011, 49(5): 1866-71.

Martínez P. and Mattar S. Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Carrying the *Isaba1-Bla<sub>oxa</sub>-23*, 51 and *Isaba1- Bla<sub>adc</sub>-7* Genes in Monteria, Colombia. *Brazilian Journal of Microbiology* (2012): 1274-1280.

Mayr FB, Yende S and Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014, January 1; 5:1, 4–11.

Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv. Infect Dis.* 2016 Feb;3(1):15-21. doi: 10.1177/2049936115621709

Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E *et al.* - SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005; 31:1336-1344.

Micozzi A, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, Ballarò D, *et al.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:203 DOI 10.1186/s12879-017-2297-9.

Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53:333–334. 10.1128/AAC.00736-08.

Monti G LG, Taddeo D, Isella F, Zangrillo A. *Clinical Aspects of Sepsis: An Overview. Sepsis Diagnostic Methods and Protocols*, New York: Humana Press, Springer, J W, editor, 2015; p. 17-33. DOI 10.1007/978-1-4939-1776-1.

Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, *et al.* Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious diseases.* 2013;13(9):785-96.

Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an endemic problem in Brazil. *J Bras Patol Med Lab.* 2011, agosto, v. 47; n. 4 p. 409-420.

Nseir S, Pompeo CD, Brisson H, Dewavrin F, Tissier S, Diarra M *et al.* Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Critical Care* 2006, 10: R143 (doi:10.1186/cc5063).

Nordmann P, Naas T, and Poirel N. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging Infectious Diseases*, 2011. Vol. 17, No. 10, October.

O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance.* 2016, May 19.

Özgür ES, Horasan ES, Karaca K, Ersöz G, Atis SN, Kaya A. Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors, clinical features, and outcomes. *American Journal of Infection Control* 42;2014,206-8.

Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, *et al.* Derivation and validation of Spo2/Fio2 ratio to impute for Pao2/Fio2 ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med.* 2009; 37:1317–21.

Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES *et al.* Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis.* 2014; 46: 642–648.

Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011, Nov. p. 4943–4960 doi:10.1128/AAC.00296-11.

Paterson DL. Looking for risk factors for the acquisition of antibiotic resistance: a 21st-century approach. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1564–7.

Pavez M, Mamizuka EM, Lincopan N. Early dissemination of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009, 53:2702. 10.1128/AAC.00089-09.

Pavlou M, Ambler G, Seaman SR, Guttman O, Elliott P, King M, Omar RZ. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ* 2015; 351:h3868 doi: 10.1136/bmj.h3868.

Pereira PS. Caracterização molecular de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases do tipo KPC-2, NDM-1 e OXA-370 isoladas no Brasil. Rio de Janeiro. Tese doutorado em Biologia Celular e Molecular-Instituto Oswaldo Cruz; 2016.

Pletz MW, Wellinghausen N, Welte T. Will polymerase chain reaction (PCR)-based diagnostics improve outcome in septic patients? A clinical view. *Intensive Care Med* (2011) 37:1069–1076 DOI 10.1007/s00134-011-2245-x.

Poirel L and Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826–836.

Pop-Vicas A, Opa SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence* 2012; 5:1, 206–212.

Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, *et al*. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011;15(2): R100. doi: 10.1186/cc10114.

Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile  $\beta$ -Lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* July 2007 vol. 20 no. 3 440-4581.

Reed P, Wu Y. Logistic regression for risk factor modelling in stuttering Research. *Journal of Fluency Disorders* 38 (2013) 88–101.

Romanelli RMC, Jesus LA, Clemente WT, Lima SSS, Rezende EM, Coutinho RL *et al*. Outbreak of Resistant *Acinetobacter baumannii* – Measures and Proposal for Prevention and Control. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(5):341-347. DOI: 10.1590/S1413-86702009000500005.

Routsi C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V *et al*. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection* (2010) 38:173–180.

Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Papas V, Pitsiolis T. *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* (2013) 39:1253–1261.

Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CT *et al.* Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006 Mar; 18(1):9–17.

Sánchez, M. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol* 2015, 6: 658.

Seki LM, Pereira PS, Souza MPAH, Conceição MS, Marques EA, Porto CO, Colnagof EML *et al.* Molecular epidemiology of KPC-2- producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Brazil: the predominance of sequence type 437. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011, 70. 274–277.

Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, *et al.* Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15;190(10):1102–10.

Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu JW *et al.* A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis*. 2010 14; e764-e769.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016, February 23; 315(8): 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.

Sonmezer MC, Ertem G, Erdinc SF, Kilic EK, Tulek N, Adiloglu A, Hatipoglu C. Evaluation of Risk Factors for Antibiotic Resistance in Patients with Nosocomial Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Infect Dis Med Microbio*. 2016, Article ID 1321487, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1321487>.

Soubirou JF, Gault N, Alfaiate T, Lolom I, Tubach F, Andremont A. *et al.* Ventilator-associated pneumonia due to carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an intensive care unit without carbapenemase-producing Enterobacteriaceae or epidemic *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis*. 2014; Early Online: 1–6.

Souza-Oliveira AC, Cunha TM, Passos LBS, Lopes GC, Gomes FA, Röder DVDB. Ventilator-associated pneumonia: the influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(5):437–443.

Sumida K, Chong Y, Miyake N, Akahoshi T, Yasuda M, Shimono N, *et al.* Risk Factors Associated with *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: A Matched Case-Control Study. *PLoS ONE*. 2015, 10(7): e0133731. doi:10.1371/journal.pone.0133731.



Tabah A, Kourenti D, Laupland K, *et al.* Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012, 38(12): 1930-45.

Ting S-W, Lee CH, Liu JW. Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacillus bacteremia: A retrospective propensity-matched case control study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.022>.

Tsao LH, a, Hsin CY, Liu HY, Chuang HC, Chen LY, Lee YJ. Risk factors for healthcare-associated infection caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol Immunol Infect.* (2017) xx, 1e8.

Tumbarello M, Repetto E, Trecarichi Em, Bernardini C, G. De Pascale G, Parisini *et al.* Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect.* (2011), 139, 1740–1749.

Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR *et al.* Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015, April [doi:10.1093/jac/dkv086](https://doi.org/10.1093/jac/dkv086).

Tuon FF, Gortz LW, Rocha JL. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. *Braz J Infect Dis.* 2012a;16(4):351–356.

Tuon FF, Rocha JL, Toledo P, Arend LN, Dias CH, Leite TM *et al.* Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Braz J Infect Dis.* 2012b;16(5):416–419.

Ulu AC, Kurtaran B, Inal AS, Kömür S, Kibar F, Çiçekdemir HY *et al.* Risk Factors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Serious Threat in ICUs. *Med Sci Monit* 2015; 21: 219-224.

Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen EGY and Tambyah PA. A prediction tool for nosocomial multi-drug resistant gram-negative bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14:615.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al.* Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22(7):707–710. [PubMed: 8844239]

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri M, Reinhart K *et al.* Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34, No. 2. DOI: 10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD *et al.* for the EPIC II Group of Investigators. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009; 302 (21): 2323-2329.

Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381(9868):774–775. [PubMed: 23472921]

Vitkauskiene A, Dambrauskiene A, Cerniauskiene K, Rimdeika R & Sakalauskas R. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scand J Infect Dis*.2013; 45: 213–218.

Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H *et al*. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016. DOI 10.1007/s10096-016-2710-0.

Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, *et al*. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):1151-61.

Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2010; 8(1), 71–93.

## 10- EQUIPE DE PESQUISA

**Equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HFSE** - Contribuição para o desenvolvimento do estudo no HFSE, pela disponibilização dos dados da ficha de vigilância de infecção hospitalar da CCIH e no monitoramento do estudo. Marisa Zenaide Ribeiro Gomes, MD, MSc, MBA, PhD, infectologista; Glaura Martha Florim Terra, MD, MSc, infectologista; Ronaldo Rozenbaum, MD, MSc, PhD, infectologista; Glória Regina de Almeida Alves Magalhães, RN, MSc, Chefe da CCIH; Denise Cotrim da Cunha, MD, MSc, infectologista; Patrícia Lima Zveiter, RN; Elisângela Martins de Lima, MD, infectologista.

**Equipe do Centro de Tratamento Intensivo do HFSE** - Contribuição no preenchimento do protocolo, coleta de dados e amostras, análise e publicação dos resultados da pesquisa. José Aurélio Marques, MD - Chefe do CTI, Scyla Maria de Sant'Anna Reis Di Chiara Salgado, MD – Médica intensivista. Newton Dias Lourenço – Biólogo, contribuição ao desenvolvimento do estudo no CTI do HFSE, na coleta, processamento e transporte de hemoculturas e dos isolados de BGN, e do preenchimento do banco de dados laboratoriais da pesquisa.

**Equipe do Laboratório de Bacteriologia do HFSE** – Responsável pelas análises microbiológicas, bem como no armazenamento e envio de hemoculturas, sangue e isolados clínicos de BGN ao LAPIH. Maria José de Souza, MD, MSc – Patologista Clínica, Mestre em Microbiologia, Chefe do Laboratório de Bacteriologia do HFSE e Caio Augusto Santos Rodrigues, biólogo, MSc.

**Radiologia do HFSE** – Contribuição com os laudos radiológicos das imagens realizadas pelos pacientes do CTI. Roberto Queiroz dos Santos, MD - Médico radiologista.

**Equipe do LAPIH – IOC/FIOCRUZ** – responsável pelos resultados microbiológicos moleculares, confirmação das análises microbiológicas convencionais, pela análise e publicação dos resultados da pesquisa. Marisa Zenaide Ribeiro Gomes, MD, MSc, MBA, PhD, Pesquisador Titular, Orientador e Coordenador do Projeto; Marise Dutra Asensi, MSc, PhD, Pesquisador Titular, Chefe do LAPIH.

**Acadêmicos bolsistas de Medicina da UNIRIO e Estácio, e auxiliares de pesquisa pelo Centro de Estudos do HFSE**– Participação na coleta e digitação de dados em programa próprio no Hospital dos Servidores do Estado, análise e publicação dos resultados da pesquisa. Débora Souza Beck, bolsista de iniciação científica pela FAPERJ; Luiz Henrique Zanata Pinheiro, bolsista PIBIC; Patrícia Aquen Cid, bolsista PIBIC; João Pedro Tonhá, bolsista de iniciação científica pela FAPERJ; Lucas Lameirão Pinto de Abreu Rosas, bolsista de iniciação científica pela FIOCRUZ; Thaisa Medeiros Tozo, Paulo Cesar Mendes Barros e Amanda Aparecida da Silva Machado, auxiliares de pesquisa.

**Pesquisador Saint Clair S. Gomes Junior** – Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz – Coorientador, responsável pelas análises estatísticas.

## 11- ANEXOS

### Anexo A: Parecer e Aprovação da CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Diagnóstico e tratamento de sepse por bacilos Gram-negativos em centros de tratamento intensivo do Rio de Janeiro

**Pesquisador:** Marisa Zenaide Ribeiro Gomes

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 6

**CAAE:** 39978114.5.0000.5248

**Instituição Proponente:** FUNDACAO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO OSWALDO CRUZ

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.758.883

##### Apresentação do Projeto:

###### INTRODUÇÃO.

Sepse é uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica em resposta a um processo infeccioso. Em pacientes hospitalizados é uma importante causa de morbidade e mortalidade, sendo uma das principais causas de óbito durante e após internação em unidades intensivas. Mais de 800,000 casos de sepse são reportados anualmente nos EUA. Infecções da corrente sanguínea (ICS) são usualmente diagnosticadas através de hemoculturas seriadas. No entanto, esta técnica é lenta, e em geral requer um ou mais dias para um resultado positivo. Uma completa identificação microbiológica com perfil de susceptibilidade está disponível não antes de 24 a 72 horas. Dados microbiológicos e epidemiológicos demonstram que somente um limitado número de bactérias são responsáveis pela maioria das ICS em Centros de Tratamento Intensivo (CTIs). Bacilos Gram -negativos (BGN) têm sido a principal etiologia de sepse, sendo *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* as espécies mais frequentemente encontradas e associadas à resistência aos carbapenemas. As opções terapêuticas para o tratamento de infecções por BGN resistente aos carbapenemas (BGN-RC) são muito restritas ou inexistentes, e os médicos se deparam usualmente com a necessidade de iniciar terapia empírica que cubra essas etiologias em infecções graves. Terapia empírica dupla com diferentes

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5878

**E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 1.758.883

combinações de antibióticos para tratar esses microrganismos, utilizando em geral polimixina B, tigeciclina, ampicilina e/ou meropenem, tem sido a regra em sepse em CTIs; além da cobertura antibiótica empírica para bactérias Gram-positivas. Portanto, o uso de antibióticos de amplo espectro para tratar de forma empírica infecções graves nas quais BGN-RC poderiam estar implicados, contribui para o uso excessivo de antibióticos em terapia intensiva, com consequente desenvolvimento de resistência bacteriana, em um círculo vicioso. Além disso, a transmissão cruzada de microrganismos multirresistentes pelas mãos dos profissionais de saúde e superfícies contaminadas contribui para esse desenvolvimento contínuo de resistência bacteriana. Dessa forma, a detecção precoce de carbapenemases em ICS em CTIs pode agilizar o diagnóstico de resistência e orientar a terapia antibiótica com resultados favoráveis ao prognóstico dos pacientes em terapia intensiva. Além disso, a detecção de marcadores de resistência bacteriana em infecções graves em CTIs pode ser um apelo para a adesão às medidas de precaução de contato e intensificação da higiene ambiental, ambos necessários para o controle de bactérias multirresistentes. Embora haja diversos mecanismos de resistência aos carbapenemas descritos em BGN, mediados ou não pela produção de beta-lactamases, a maioria inclui a presença de ESBL ou enzimas AmpC em combinação com mutações de porinas, alterações de bombas de efluxo e produção de carbapenemases das classes A (exemplos: KPC-2 e GES), B (exemplos: SPM, IMP, VIM e NDM-1) e D (exemplos: OXA-23, OXA 48 e OXA-51). Entre as carbapenemases, NDM-1 é provavelmente a mais temida por ter sido largamente encontrada em *Escherichia coli* e disseminada na comunidade. Esses múltiplos mecanismos de resistência de patógenos Gram-negativos ocorrem frequentemente em uma mesma cepa bacteriana pertencentes comumente a espécies de *Klebsiella*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter*. A concomitância de diferentes mecanismos de resistência, amplifica a resistência aos carbapenemas e determina resistência a outras classes de antibióticos, se tornando um grande desafio para o tratamento de infecções graves. No entanto, a resistência *in vitro* nem sempre determina resistência *in vivo* e a terapia combinada para BGN-RC pode ser considerada efetiva mesmo quando um antibiótico com resistência *in vitro* é utilizado. Além disso, os testes fenotípicos de susceptibilidade aos antibióticos carbapenêmicos, automatizados ou não, comumente empregados no laboratório clínico, podem não detectar a resistência aos antibióticos carbapenemas, mesmo quando a cepa alberga genes de carbapenemases. O padrão ouro para a detecção de carbapenemases são o teste de hidrólise de carbapenemas, restritos a laboratórios de pesquisa, e técnicas moleculares como PCR. Objetivando agilizar o diagnóstico de bactérias multirresistentes, novos kits que utilizam PCR em tempo real vêm sendo desenvolvidos e empregados no diagnóstico de ICS e na vigilância e controle de surtos

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

de microrganismos multirresistentes. Esses kits agilizam o resultado microbiológico de hemoculturas positivas, principalmente quando detectam uma gama de patógenos ou genes produtores de carbapenemases; e já demonstraram utilidade para redirecionar a terapia antibiótica na prática clínica. Por causa de resultados falso-negativos e identificação adicional de patógenos que não cresceram em cultura convencional, há uma concordância que PCR seja um arma valiosa como complemento e não substituição a hemoculturas. A aquisição desses kits multiplex é, no entanto, dispendiosa para serem empregados nos hospitais públicos brasileiros. Portanto, o Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar (LAPIH) do Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, em parceria com Biomanguinhos iniciou há dois anos o desenvolvimento de kits para a detecção por PCR em tempo real de carbapenemases. Um protótipo foi desenvolvido para a detecção de carbapenemases *K. pneumoniae* 2 (KPC-2) e New Delhi Metallo-beta lactamase 1 (NDM-1), que são as mais frequentes ou temidas carbapenemases detectadas em enterobactérias no Brasil. Essas carbapenemases tem sido também detectadas em *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, inclusive no Brasil. Análises em triplicata em 20 cepas de BGN produtoras de carbapenemases (BGN-PC) do tipo KPC-2 e/ou NDM-1, e 20 cepas não produtoras de KPC-2 ou NDM-1 como controle negativo, foram realizadas a fim de validar este novo teste. Os resultados iniciais foram satisfatórios de tal forma que o protótipo inicial vem sendo desenvolvido já com definição de sondas e outros reagentes. Objetiva-se incorporar a pesquisa dos genes *blaSPM-1*, *blaOXA-23*, *blaOXA-48* e *blaOXA-51* a este protótipo. A incorporação desse protótipo para a detecção de carbapenemases em tempo real ao resultado microbiológico convencional poderá contribuir para o diagnóstico etiológico e tratamento de sepse causadas por BGN-PC, com repercussões favoráveis no prognóstico dos pacientes, no consumo de antibióticos, na ocorrência de bactérias multirresistentes e nos custos associados em terapia intensiva. Este projeto permitirá também a validação desse protótipo em Fase III de desenvolvimento. Uma vez que a incorporação da detecção dos genes *blaSPM-1*, *blaOXA-23*, *blaOXA-48* e *blaOXA-51* ao protótipo PCR-KPC-2/NDM-1 permitirá ampliar o poder de detecção de carbapenemases, a versão mais efetiva do protótipo será a utilizada nesse estudo.

### HIPÓTESE.

A incorporação da detecção de carbapenemases por PCR em sangue ou no caldo de hemocultura positiva poderá contribuir para agilizar o diagnóstico microbiológico e otimizar o tratamento antibiótico de ICS causadas por BGN-PC.

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 03 de 14

Continuação do Parecer: 1.758.883

#### METODOLOGIA.

Investigaremos a detecção de carbapenemases do tipo KPC-2 e NDM-1 em hemoculturas de pacientes internados em CTIs de adultos do HFSE e HFB. Todos os frascos de hemoculturas que sinalizarem como positivos serão investigados, assim como alíquotas negativas no 5º dia de incubação coletadas do paciente no mesmo momento de uma alíquota positiva. Como controle, uma alíquota negativa após o 5º dia de incubação, de paciente que não obteve alíquota positiva, será aleatoriamente incluída no estudo para cada frasco de hemocultura positiva. Estimamos que ao longo de um ano poderão ser incluídos no estudo 107 pacientes com infecções por BGN e como controle (2 controles para cada caso) 214 pacientes sem infecções por BGN (Total 321 pacientes). As hemoculturas serão coletadas quando indicadas pelos intensivistas. Os frascos serão enviados aos laboratórios de microbiologia (LM) para processamento, conforme rotina laboratorial. Alíquotas de hemoculturas positivas e os frascos de hemoculturas negativas serão enviadas diariamente ao LAPIH. Para a detecção direta de carbapenemases em sangue, frascos com EDTA (aproximadamente 10 ml do sangue), realizado nos pacientes que obtiverem hemoculturas coletadas dentro da rotina de diagnóstico, serão encaminhados ao LAPIH. A coleta do sangue será realizada com técnica asséptica. Após processamento, as sobras de sangue serão descartadas conforme Normas de Biossegurança da FIOCRUZ. Na internação do paciente no CTI, os responsáveis legais receberão o "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), todas as explicações necessárias e serão convidados a participar da pesquisa. Se o paciente internado apresentar quadro suspeito de sepse, automaticamente como procedimento padrão do serviço será feita a coleta de hemocultura. Com o intuito de não fazer uma nova punção e propiciar a realização de um teste que visa contribuir para agilizar e aumentar o poder de diagnóstico do exame de hemocultura convencional, será coletado nas mesmas punções da hemocultura convencional o total de 10ml de sangue. Quando os responsáveis assinarem o TCLE, o teste no sangue coletado será realizado. Os casos que optarem por não participar, as amostras de sangue coletadas serão descartadas e os pacientes retirados do estudo. Nos casos específicos em que os pacientes evoluírem ao óbito precoce e não houver tempo hábil do responsável legal responder ao convite de participação na pesquisa, será usada a solicitação de dispensa aprovada pelos CEPs e os pacientes serão incluídos. A equipe de pesquisa se compromete a manter o sigilo, anonimato e confidencialidade de todos os dados envolvidos, assegurando ainda se tratar de uma pesquisa onde os benefícios superam os riscos. O Anexo 2 apresenta o protocolo de registro do fluxo de amostras entre os laboratórios. Os isolados de BGN detectados em hemoculturas pelos LM serão também encaminhados à FIOCRUZ e armazenados na Coleção de Bactérias Hospitalares do LAPIH.

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

No entanto, só serão utilizados em outras pesquisas mediante a submissão de novo projeto ao Comitê de Ética. O transporte de amostras será realizado por meio de viaturas do Setor de Transporte da FIOCRUZ e dentro dos padrões internacionais de transporte de material biológico. Para a realização do teste serão utilizados oligonucleotídeos e sondas produzidas para a detecção de blaKPC-2 e blaNDM-1 pelo método de PCR em Tempo Real. A extração do DNA bacteriano a partir do sangue será feita utilizando o kit QIAGEN Blood. Será feita amplificação e leitura dos amplicons para blaKPC-2 e blaNDM-1 em termociclador para PCR em tempo real ABI 7500, utilizando ciclagem já padronizada. A identificação e testes de susceptibilidade na rotina laboratorial nos hospitais serão posteriormente confirmados no LAPIH. Os pacientes serão diariamente acompanhados pelos profissionais das CCIHs dos hospitais como parte do programa de vigilância e controle de infecções hospitalares (Anexo 3. Ficha do HFSE). O Anexo 4 mostra as variáveis que serão investigadas.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.

Todos os frascos de hemoculturas que sinalizarem como positivos serão investigados, assim como as alíquotas negativas no 5º dia de incubação coletadas do paciente no mesmo momento de uma alíquota positiva. Como controle, uma alíquota negativa após o 5º dia de incubação, de paciente que não obteve alíquota positiva, será aleatoriamente incluída no estudo para cada frasco de hemocultura positiva. Um mesmo paciente poderá ter outras amostras de hemoculturas selecionadas em dias subsequentes caso apresente nova positividade em hemoculturas ou ser selecionado com amostra controle negativa. No entanto, para efeito de comparabilidade entre os pacientes nos diferentes grupos descritos a seguir, apenas a investigação da hemocultura de inclusão do paciente nos grupos será considerada. Dessa forma, não haverá repetições de pacientes nos diferentes grupos de comparabilidade. Para os pacientes que apresentaram hemocultura (s) positiva (s) com BGN durante o período de internação nos CTIs, a inclusão do paciente nos grupos de estudo será a do primeiro episódio de positividade do gênero ou espécie de BGN sob estudo, enquanto para os pacientes que só apresentaram hemoculturas negativas ou hemoculturas com outros agentes, o episódio de inclusão nos grupos será aleatoriamente selecionado entre os episódios de hemocultura incluídos no estudo. Os pacientes serão incluídos independentemente dos resultados das culturas de outros sítios realizadas pelos médicos assistentes as quais serão, no entanto, investigadas. Para efeito de avaliação do perfil de risco por espécie de BGN, as ocorrências de ICS causadas por diferentes espécies em um mesmo paciente, assim como aquelas causadas por mesma espécie com intervalos superiores a 30 dias serão

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

investigadas. Os pacientes que tiveram hemoculturas incluídas no estudo serão agrupados para efeito de comparabilidade quanto ao uso de Terapia Empírica (TE) Antibiótica e quanto aos Resultados do Protótipo (RP), conforme se segue. Grupo 1-TE incluirá pacientes que fez uso de terapia empírica dentro dos 3 dias prévios a coleta da hemocultura sob investigação a até a liberação do resultado dessa hemocultura, enquanto o grupo 2-TE incluirá pacientes sem uso de terapia empírica no período descrito acima. Grupo 1-RP incluirá pacientes que apresentaram a detecção de carbapenemases do tipo KPC-2 e /ou NDM-1. Enquanto o grupo 2-RP será formado por pacientes em que a pesquisa de carbapenemase pelo protótipo em hemoculturas e sangue foi negativa. Apenas a primeira inclusão do paciente em cada grupo será considerada.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.

Serão excluídos do estudo os pacientes internados nos CTIs que não obtiveram hemoculturas selecionadas no estudo.

### Objetivo da Pesquisa:

#### OBJETIVO PRIMÁRIO.

Avaliar a contribuição do método PCR-KPC-2/NDM-1 em tempo real para a detecção de carbapenemases no diagnóstico microbiológico de ICS de pacientes em CTIs do Rio de Janeiro.

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

#### RISCOS.

Os dados coletados dos pacientes utilizados nessa pesquisa fazem parte do processo de vigilância e controle de microrganismos multirresistentes realizados pelas CCIHs. Neste estudo prospectivo não haverá coleta de novos dados além daqueles normalmente já investigados pela ou disponibilizados às CCIHs. Além disso, a coleta de hemoculturas e exames laboratoriais inespecíficos fazem parte da rotina de atendimento desses pacientes e os procedimentos de diagnóstico microbiológico são parte da rotina laboratorial e/ou não afetam o resultado final dos mesmos. Os resultados do protótipo serão abertos aos pacientes ou profissionais de saúde. Dessa forma, os profissionais acompanhantes poderão fazer uso clínico dos resultados do protótipo. Caso se verifique nos resultados iniciais do protótipo uma contribuição significativa ao diagnóstico microbiológico convencional de ICS, um novo adendo ao projeto será encaminhado aos comitês de ética em pesquisa com seres humanos do IOC-FIOCRUZ, HFSE e HFB, solicitando-se a liberação do TCLE para permitir que o teste seja aplicado em todos os pacientes que obtiverem hemoculturas coletadas nos CTIs. O procedimento de coleta de sangue (10 ml) é comumente realizado em hospitais e é considerado muito seguro. Além disso, ao utilizarmos o mesmo momento de punção

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 06 de 14

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

da hemocultura convencional estaremos evitando os riscos descritos a seguir decorrentes da punção exclusiva do vaso sanguíneo. No entanto, qualquer procedimento pode apresentar riscos. Riscos graves é muito raro e há muito pouca possibilidade de complicações. Hematoma, equimoses e sangramento locais, tonteira, síncope e infecção são as principais complicações. Os riscos de infecção decorrentes de coleta de sangue são extremamente baixos, pois os profissionais de saúde utilizam luvas de procedimento e materiais estéreis e descartam as agulhas e seringas em caixas de lixo próprias, prevenindo a possibilidade de infecções na manipulação de materiais biológicos. Em algumas situações, o local por onde entra a agulha na veia pode se infectar, se isso é o caso, em geral o local ficar vermelho e inchado. Se notar esses sintomas ou sinais o paciente será orientado informar o profissional de saúde. Em função do paciente estar internado em unidade intensiva, aonde diariamente são realizados procedimentos de coleta de sangue, alterações moderadas como inflamação, inchaço, rouidão e vermelhidão nos locais de punção são comuns e geralmente decorrentes do diagnóstico e tratamento intensivo e não da coleta de 10 ml (eventualmente poderá ser necessário repetir a coleta desse exame, caso o paciente volte a apresentar quadro suspeito de infecção na corrente sanguínea) desse estudo. Alterações locais também são decorrentes da falta de pressão no local de punção da veia após a coleta do sangue. A pressão local exercida com gaze minimiza o risco dessas alterações locais. No entanto, pode ser causado por lesão na veia no momento da inserção da agulha. O sangramento após a punção da veia para a coleta do sangue é comum, mas em geral isto para rapidamente após a pressão com gaze. Em algumas raras ocasiões o local sangra mais, se isso acontecer a enfermeira ou o médico irão proceder para a parada do sangramento imediatamente. O hematoma no local de punção também é um evento pouco comum. A aplicação de gelo local diminui a formação do hematoma. Algumas pessoas tem tonteira durante ou após a coleta de sangue. Isto é comum em pessoas que tem medo de agulhas e injeções. Será orientado a informar se sentir tonteira antes ou durante o exame de sangue. No paciente internado em unidade intensiva, devido a sua doença e os procedimentos para o seu tratamento ele pode estar com alteração ou depressão do nível de consciência e esses sintomas não podem ser expressados pelo paciente. No entanto, a monitoração hemodinâmica do paciente permite que as raras complicações graves sejam prontamente tratadas.

### BENEFÍCIOS.

A detecção precoce de carbapenemases em ICS em CTIs poderá contribuir para agilizar o diagnóstico de resistência e orientar a terapia antibiótica com resultados favoráveis ao prognóstico

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 07 de 14

Continuação do Parecer: 1.758.883

dos pacientes em terapia intensiva. A detecção de marcadores de resistência em infecções graves em CTIs pode ser um apelo para a adesão às medidas de precaução de contato e intensificação da higiene ambiental, ambos necessários para o controle de bactérias multirresistentes. A otimização da terapia antibiótica contribui para a redução do consumo de antibióticos com resultados favoráveis tanto aos pacientes quanto ao ambiente, diminuindo o desenvolvimento de resistência bacteriana e os custos em terapia intensiva. Este estudo poderá trazer benefícios imediatos para os pacientes incluídos no estudo, e poderá trazer benefício aos pacientes que no futuro precisarem internar em unidades intensivas onde a ocorrência de infecções causadas por essas bactérias produtoras de carbapenemases é muito frequente. A determinação de antibióticos efetivos por ensaios checkerboard e time kill para avaliar as terapias de combinações antimicrobianas além de melhorar a eficácia, proporcionam uma terapia de amplo espectro e previne o aparecimento de micro-organismos resistentes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

**EMENDA 02**

1. Justificativa: A justificativa para o envio do protocolo à Conep está apresentada no documento intitulado "Justificativa\_Envio\_CONEP\_1\_E2.pdf", datado de 12/08/2016. A justificativa para esta emenda está apresentada nos documentos intitulados "respostaparecerconsubstanciado.doc" e "scanAdequacaodoAnexo4.doc", datados de 23/08/2016.

- As respostas às pendências apresentadas no documento "respostaparecerconsubstanciado.doc", datado de 23/08/2016 referem-se ao Parecer Substanciado do CEP nº 1644992.

- NÃO haverá envio de material biológico dos participantes de pesquisa ao exterior. O que será encaminhado são os isolados bacterianos pan-resistentes ou com resistência estendida obtidos em hemocultura no laboratório. Os isolados bacterianos obtidos serão utilizados em testes de sinergia antimicrobiana nos EUA.

- Submissão dos seguintes documentos datados de 23/08/2016.

- TraducaocolaboracaoWayneStateUniversity.docx
- respostaparecerconsubstanciado.doc
- scanSolicitacaodeDispensaTCLE.doc
- scanAdequacaodoAnexo4.doc

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

- Folhaderostopesquisasepse2016.pdf
- Submissão dos seguintes documentos datados de 20/09/2016.
- Pocomisionamentodopesquisadorsobreaemendarybak.docx
- Pocomisionamentodopesquisadorsobreaemendarybak.pdf
- LtrStrains91616a.pdf
- TraducaocolaboracaoWayneStateUniversitySetembro2016.docx
- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_765093\_E2.pdf

LISTA ATUALIZADA DE CENTROS PARTICIPANTES:

Centro: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
Pesquisador Responsável: Marisa Zenaide Ribeiro Gomes

Centro: Hospital Federal de Bonsucesso -RJ  
Pesquisador Responsável: Carolina Romero Cardoso Machado

Centro: Hospital dos Servidores do Estado/RJ  
Pesquisador Responsável: Glaura Martha Florim Terra

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**  
Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**  
Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**  
Não foram observados óbices éticos.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_765093E2.pdf	20/09/2016 16:49:13		Aceito
Outros	TraducaocolaboracaoWayneStateUniversitySetembro2016.docx	20/09/2016 16:40:25	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	LtrStrains91616a.pdf	20/09/2016 16:39:22	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Pocisionamentodopesquisadorsobreamendarybak.pdf	20/09/2016 16:37:13	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Pocisionamentodopesquisadorsobreamendarybak.docx	20/09/2016 16:36:33	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Folhaderostopesquisasepse2016.pdf	30/08/2016 12:06:34	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	scanAdequacaodoAnexo4.doc	23/08/2016 14:59:54	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	scanSolicitacaodeDispensaTCLE.doc	23/08/2016 14:59:17	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	respostaparecerconstanciado.doc	23/08/2016 14:58:26	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	TraducaocolaboracaoWayneStateUniversity.docx	23/08/2016 14:56:19	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurriculosLattesClarelisCunhadaSilva.pdf	28/07/2016 23:50:24	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurriculosLattesNataliaEnglerRavasio.pdf	28/07/2016 23:49:57	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurriculosLattesKarenYumMiyashiro.pdf	28/07/2016 23:49:31	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculoLattesJoaoTonha.pdf	28/07/2016 23:40:29	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	notificacaoauxiliarnatalia.pdf	28/07/2016 23:38:10	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	notificacaoauxiliarkaren.pdf	28/07/2016 23:37:48	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	notificacaoauxiliarjoaotonha.pdf	28/07/2016 23:37:22	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	notificacaoauxiliarclarelis.pdf	28/07/2016 23:36:44	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	TraducaocolaboracaoWayneStateUniversity.pdf	28/07/2016 23:28:58	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

Outros	MarisaGomesLetter75161180287Rybak.pdf	28/07/2016 23:12:28	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoBGNPlataformaBrasilFinalJulho2016EmendaRybak.pdf	28/07/2016 23:09:19	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	RespostaaoparecerdoCEP03282016.pdf	28/03/2016 22:10:38	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoBGNPlataformaBrasilFinalMarco2016.pdf	28/03/2016 22:09:22	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurrículosLattesDayanaGrayceAlmeidadaSilva.pdf	25/01/2016 20:05:15	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurrículosLattesDeboraSouzaBeck.pdf	25/01/2016 20:03:28	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurrículosLattesLuzHenriqueZanataPinheiro.pdf	25/01/2016 19:57:47	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurrículosLattesPatriciaAguenCid.pdf	25/01/2016 19:56:10	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurrículosLattesLeandroAugustoLedesma.pdf	25/01/2016 19:40:38	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurrículosLattesAnaPaulaGuimaraesGomes.pdf	25/01/2016 19:40:05	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurrículosLattesDouglasQuintanilha.pdf	25/01/2016 19:39:21	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	scanNotificacaodeAuxiliares.pdf	25/01/2016 19:35:08	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Cronograma	scanRevisaoCronograma.pdf	25/01/2016 19:24:19	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Anexo4FormulariodaPesquisaPCRKPC2NDM1Ficha5.pdf	25/01/2016 19:22:37	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Anexo4FormulariodaPesquisaPCRKPC2NDM1Ficha4.pdf	25/01/2016 19:22:01	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Anexo4FormulariodaPesquisaPCRKPC2NDM1Ficha3.pdf	25/01/2016 19:21:12	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Anexo4Ficha2CulturasePCR.pdf	25/01/2016 19:20:34	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Anexo4FormulariodaPesquisaPCRKPC2NDM1Ficha2Final.pdf	25/01/2016 19:19:47	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Anexo4FormulariodaPesquisaPCRKPC2NDM1Ficha1.pdf	25/01/2016 19:19:00	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	scanAdequacaodoAnexo4.pdf	25/01/2016 19:18:00	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	scanSolicitacaodeDispensaTCLE.pdf	25/01/2016 19:16:15	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	scanEmenda.pdf	25/01/2016 19:14:36	Marisa Zenaide Ribeiro Gomes	Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos	02/03/2015		Aceito

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

Outros	Lattes (Gloria Regina de Almeida Alves Magalhães).pdf	18:22:35		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Marise Dutra Asensi).pdf	02/03/2015 18:21:27		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Carolina Romero Cardoso Machado).pdf	02/03/2015 18:20:52		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Denise Cotrim da Cunha).pdf	02/03/2015 18:20:31		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Patrícia Alvarez da Silva Baptista).pdf	02/03/2015 18:20:08		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Wagner de Souza Tassinari).pdf	02/03/2015 18:19:40		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Nicole Ferreira Luperini).pdf	02/03/2015 18:19:11		Aceito
Outros	Anuência do Diretor - HFB.PDF	02/03/2015 18:18:18		Aceito
Outros	Anuência do Diretor - HFSE.PDF	02/03/2015 18:17:32		Aceito
Outros	Autorização para Publicação de Trabalhos na Íntegra no Site do Hospital.PDF	02/03/2015 18:16:10		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Alexandre Cardoso Baptista).pdf	02/03/2015 18:15:10		Aceito
Outros	Curriculum Vitae atual Ronaldo Rozenbaum.pdf	02/03/2015 18:13:01		Aceito
Outros	Currículo Jose Aurelio 2015.pdf	02/03/2015 18:12:22		Aceito
Outros	CURRICULUM VITAE RESUMIDO Antonio Pedroto.pdf	02/03/2015 18:11:41		Aceito
Outros	Posicionamento do Pesquisador.pdf	02/03/2015 18:11:05		Aceito
Outros	Curriculum Vitae Marcia Halpern.pdf	02/03/2015 18:10:20		Aceito
Outros	Curriculum Vitae versao 20012 Maria Jose Salva.pdf	02/03/2015 18:08:18		Aceito
Outros	Curriculum Vitae Patricia novo.pdf	02/03/2015 18:07:40		Aceito
Outros	Curriculum Vitae Patricia novo.pdf	02/03/2015 18:06:52		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Stefanie da Silva Ribeiro).pdf	02/03/2015 18:06:02		Aceito
Outros	Carta de Autorização CCIH HFSE.PDF	02/03/2015 18:03:38		Aceito

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

Outros	Carta Autorização da Chefia HFB.PDF	02/03/2015 18:02:58		Aceito
Outros	Declaração 3 paginas.PDF	02/03/2015 18:00:54		Aceito
Outros	Termo de Compromisso para utilização de dados.PDF	02/03/2015 17:59:57		Aceito
Outros	Carta de Autorização da Chefia HFSE.PDF	02/03/2015 17:58:53		Aceito
Outros	Ao CEP HGB.PDF	02/03/2015 17:57:59		Aceito
Outros	encaminhamento do projeto 3 paginas.PDF	02/03/2015 17:57:17		Aceito
Outros	passo a passo do pesquisador (2).PDF	02/03/2015 17:56:43		Aceito
Outros	declaracao orcamentaria.PDF	02/03/2015 17:56:13		Aceito
Outros	resposta parecer consubstanciado.PDF	02/03/2015 17:55:37		Aceito
Outros	Anexo 3 Vigilancia CCIH HFSE pagina 2.pdf	02/03/2015 17:53:17		Aceito
Outros	Anexo 3 Vigilancia CCIH HFSE pagina 1.pdf	02/03/2015 17:52:41		Aceito
Outros	Anexo 4 Formulário da Pesquisa PCR-KPC-2 NDM-1 - Pacientes.pdf	02/03/2015 17:51:53		Aceito
Outros	Anexo 2 Formulário da Pesquisa PCR-KPC-2 NDM-1 ç Laboratório.docx.pdf	02/03/2015 17:51:05		Aceito
Outros	Anexo 5 - Termo de Confidencialidade.pdf	02/03/2015 17:49:32		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo 1 TCLE.docx.pdf	02/03/2015 17:45:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto BGN Plataforma Brasil Final fev2015.pdf	02/03/2015 17:45:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo 1.docx	09/12/2014 12:30:09		Aceito
Folha de Rosto	004120.PDF	01/12/2014 15:00:27		Aceito
Outros	Scan0002Formulário de Vigilância 2.pdf	01/12/2014 14:48:34		Aceito
Outros	Scan0001Formulário de Vigilância 1.pdf	01/12/2014 14:48:02		Aceito
Outros	Protocolo PCR-KPC2,NDM1 -	01/12/2014		Aceito

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.758.883

Outros	Laboratório.docx	14:32:36		Aceito
Outros	Protocolo PCR-KPC2,NDM1 - Pacientes Final.docx	01/12/2014 14:32:05		Aceito
Outros	Anexo 5.docx	01/12/2014 14:31:37		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de pesquisa GNRC PCR 29102010FINALProjeto Dettalhado.docx	01/12/2014 14:25:42		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

BRASILIA, 04 de Outubro de 2016

---

**Assinado por:**  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## Anexo B:

invade tissues and be maintained within hospital environment.

### 2010. Clonal Pan or Extensively Drug-Resistant KPC-2-Producing ST437 *Klebsiella pneumoniae* Causing Untreatable Infections Evidenced by In Vitro Synergy Testing

Marisa Zenaide Ribeiro Gomes, MD, MSc, MBA, PhD<sup>1,2</sup>; Elisangela Martins De Lima, MD<sup>2</sup>; Polyana Silva Pereira, BMSc, MSc, PhD<sup>3</sup>; Caio Augusto Martins Aires, BMSc, MSc, PhD<sup>3</sup>; Maria José De Souza Menicalli, MD, PharmB<sup>3</sup>; Claudio Marcos Rocha De Souza, BSBio, MSc, PhD<sup>3</sup>; Rodolpho Mattos Albano, BSBio, MSc, PhD<sup>3</sup>; Juwon Yim, PharmD<sup>3</sup>; Ana Paula D'alincourt Carvalho Asséf, BSBio, MSc, PhD<sup>3</sup>; Michael J. Rybak, PharmD, MPH<sup>4</sup>; Marise Dutra Asensi, BSBio, MSc, PhD<sup>3</sup>; <sup>1</sup>Laboratório De Pesquisa Em Infecção Hospitalar, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>2</sup>Infection Control Committee, Hospital Federal Servidores do Estado, Ministry of Health, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>3</sup>Laboratório De Genoma, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>4</sup>Anti-Infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, Wayne State University, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Detroit, MI

Session: 228. Antimicrobial Resistance Mechanisms  
Saturday, October 29, 2016: 12:30 PM

**Background.** Pan (PDR) or extensively drug-resistant (XDR) *Klebsiella pneumoniae* carbenapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* (Kp) has become a growing threat.

**Methods.** We retrospectively investigated phenotypic profile of 353 Kp isolates from 258 patients hospitalized from December 2014 to August 2015. Chart review was performed on cases with PDR- or XDR-Kp possible untreatable infection (UI). Proved UI was defined as any systemic infection caused by PDR/XDR strain in which the susceptible drugs are not recommended for the site of infection (including biofilm) or available in local market, the infection cannot be surgically removed and antagonism or non-synergistic action was evidenced by any combination therapy synergy testing.

**Results.** Among 196 Kp detected from clinical samples, 16% (32/196) was PDR (n = 4) /XDR (n = 28)-Kp strains, corresponding to 38% (32/84) of MDR Kp isolates. High MICs  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$  were found in 97% (29/30) of meropenem-resistant Kp. 15% (17/113) was polymyxin B (E-test)/colistin (Vitek 2) resistant. The incidence densities of clinical MDR, XDR and PDR Kp per 1,000 patient days were 1.0, 0.4 and 0.05, respectively (figure 1). We diagnosed two cases with proved UI caused by PDR KPC-2 Kp strains with none enough synergistic activity achieved at 4, 6, 8 and 24 h at target concentrations of meropenem 0.5  $\times$  MIC plus colistin 1  $\times$  MIC (figures 2 and 3). Three strains recovered from proved untreatable cases (CCBH 17440 and CCBH 17428) and a patient with XDR Kp infection, who had close contact during hospitalization, pertained to same PFGE clone (Fig. 1) and MLST 437. Through whole genome sequencing we detected resistance genes corroborating the resistance phenotype of CCBH 17440. Virulence genes and other features demonstrated several potential abilities to

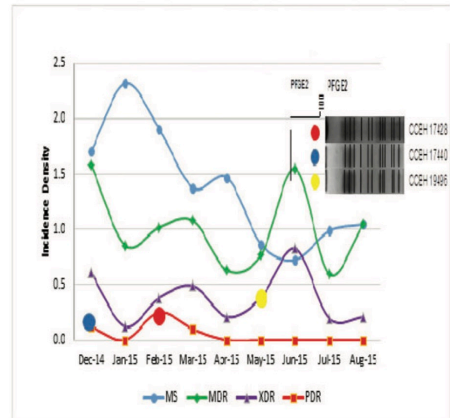
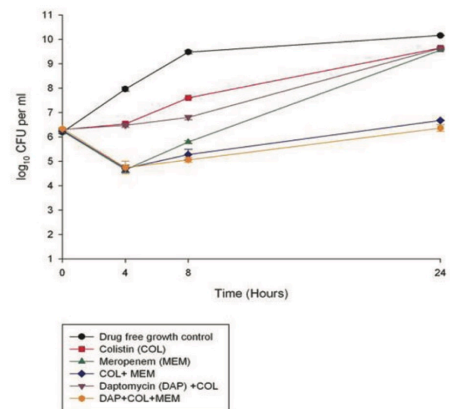


Figure 1. Incidence of *K. pneumoniae* phenotypes (MDR, XDR and PDR) according to Magioranos et al. 2012) from clinical samples 1,000 patient days hospital-wide surveillance (n=194 isolates). PFGE and temporal distribution of clonal PDR/XDR-KPC-2-Kp strains

CCHB 17440 (COL MIC=32, MEM MIC>64) *K. pneumoniae*



multiprofissional, após análise dos indicadores, melhoramos a incidência de extubação no setor, garantindo a segurança na qualidade da assistência.

## Sepse

### EP-099

#### Predictive factors for sepsis by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in critical patients in Rio de Janeiro

Elisângela Martins de Lima<sup>1</sup>, Patrícia Aqueen Cid<sup>1</sup>, Débora Souza Beck<sup>1</sup>, Luiz Henrique Zanata Pinheiro<sup>1</sup>, Paulo Cesar Mendes Barros<sup>2</sup>, Caio Augusto Santos Rodrigues<sup>2</sup>, Saint Clair dos Santos Gomes Junior<sup>2</sup>, Marisa Zenaide Ribeiro Gomes<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; <sup>2</sup>Hospital Federal dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; <sup>3</sup>Instituto Fernandes Figueira - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

**Objective:** We aimed to determine the predictive factors for sepsis by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (CR-GNB) in a Brazilian public ICU.

**Methods:** We conducted a case-control study from a prospective cohort of patients with SIRS/sepsis-2/sepsis-3 criteria in which blood cultures were collected and antimicrobial therapy instituted at an adult medical-surgical ICU in a tertiary federal hospital in Rio de Janeiro, from August-2015 through December-2016. Case-group comprise all patients with CR-GNB sepsis (n=34) and Control-group unselected patients with non-GNB sepsis (n=60).

**Results:** Previous infection was the most common comorbidity condition found in 53% of cases and 38% controls (p=0.18). Ventilator-associated pneumonia dominated as source of sepsis in cases (47%, 16/34) than in controls (7%, 4/60) (p<0.001). *Acinetobacter baumannii* (42%;16/38), *Pseudomonas aeruginosa* (18%;7/38) and *Klebsiella pneumoniae* (16%;6/38) prevailed as the etiologies of CR-GNB sepsis. In multivariate analysis, SOFA score at ICU admission (OR, 1.30; 95% CI, 1.04-1.62; P=0.017) and duration of mechanical ventilation (MV) (OR, 1.29, 95% CI, 1.09-1.53; P=0.002) proved to be independent risk factors.

**Conclusion:** Severity of baseline condition with organ dysfunction and prolonged use of MV were associated with CR-GNB sepsis in this population where previous nosocomial infection is frequent. Multicenter study is required to extrapolate the impact of such study to other Brazilian centers.

### EP-100

#### Terapia extracorpórea de purificação sanguínea en la disfunción múltiple de órganos por sepsis

Maykel Lazel Rocha Quintana<sup>1</sup>, Anselmo Abdo Cuza<sup>1</sup>, Oliver German Pérez Martín<sup>2</sup>, Miriam de San Juan Bosco Lastre González<sup>2</sup>, Andy Rocha Quintana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas - Habana, Cuba; <sup>2</sup>Instituto "Carlos J. Finlay", Vicepresidencia de Investigaciones y Desarrollo - Habana, Cuba; <sup>3</sup>Hospital Gustavo Aldereguía Lima - Cienfuegos, Cuba

**Objetivo:** En la fisiopatología de la sepsis juega un rol fundamental las toxinas bacterianas y/o los mediadores inflamatorios, los cuales participan en la generación de diferentes desórdenes en el síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO). Las terapias de reemplazo renal se han desarrollado con el fin de brindar mayores posibilidades a la "purificación" de la sangre. **Objetivo:** comparar los niveles de lipopolisacáridos (LPS) en suero de los pacientes con SDMO, durante el uso de hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC).

**Métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, entre octubre de 2009 y marzo de 2010, con diagnóstico de SDMO por sepsis, a los cuales se les aplicó HDFVVC por más de 12 horas (n=5). Se tomaron muestras diarias de suero de sangre periférica para determinar LPS circulantes, previo y hasta finalizar el proceder.

**Resultados:** La variación de los niveles de LPS en sangre de los 5 pacientes estudiados mostró una reducción entre 72.2% y 100% de la intensidad de banda con el uso de HDFVVC. La media de reducción resultó estadísticamente significativa a las 24 horas del inicio de HDFVVC (p=0.036) y al finalizar la terapia (p=0.01).

**Conclusão:** Los niveles de LPS en sangre periférica disminuyeron de manera significativa, luego de la aplicación de HDFVVC en pacientes con SDMO por sepsis.

### EP-101

#### Accuracy of Sepsis-3 and Sepsis-2 definitions to predict 28-day mortality in a general intensive care unit

Jaqueline Lima de Souza<sup>1</sup>, Bárbara Nunes Terol<sup>1</sup>, Gabriel de Oliveira Araújo<sup>1</sup>, Paula de Souza Pereira<sup>1</sup>, Juliana Regis de Almeida<sup>1</sup>, Lucas Barbosa Bezerra<sup>1</sup>, Fabricio Duarte Caires<sup>2</sup>, Fábio Ferreira Amorim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Escola Superior de Ciências da Saúde - Brasília (DF), Brasil; <sup>2</sup>Hospital Regional de Taguatinga - Brasília (DF), Brasil

**Objective:** The aim of this study was to assess the accuracy of Sepsis-3 and Sepsis-2 definition in stratifying 28-day mortality in a general intensive care unit.

**Methods:** Retrospective cohort study conducted on patients admitted to the ICU of Hospital Regional de Taguatinga, Brasília, DF, Brazil, during 24 months. Patients transferred to another ICU were excluded. 28-day mortality was compared among Sepsis-3 and Sepsis-2 definitions in patients admitted with diagnostic of infection. Area under the receiving

**Métodos:** Avaliamos com a ferramenta do business intelligence (BI), todos os pacientes em foi acionado eletronicamente o protocolo de sepse no período de julho de 2016 a dezembro de 2017.

**Resultados:** Com a análise do prontuário encontramos no período de julho a dezembro de 2016 taxa de 47,33% de início de antibiótico menor que 60 minutos, taxa de coleta de hemocultura antes do início do antibiótico de 72,50%, taxa de resultado de lactato menor que 45 minutos de 60%, com efetividade clínica de 87,50% e letalidade de 25,60%. Em relação ao período de janeiro a maio de 2017 encontramos taxa de 64,40% de início de antibiótico menor que 60 minutos, taxa de coleta de hemocultura antes do início do antibiótico de 62,20%, taxa de resultado de lactato menor que 45 minutos de 54,2%, com efetividade clínica de 93,2% e letalidade de 3%.

**Conclusão:** Após 6 meses de implantação do protocolo de sepse realizamos reunião com equipe envolvida no gerenciamento do mesmo e após análise dos dados identificamos alguns pontos críticos que foram reformulados, o que resultou em melhora significativa nos nossos índices de taxa de administração dos antibióticos que se elevou de 47,33% para 64,40%. Com esta medida melhoramos a efetividade clínica de 87,5% para 93,2% e que se refletiu na taxa de letalidade que caiu de 25,60% para 3%.

#### EP-122

##### Bradycardia induced by use of oseltamivir in patient with suspected H1N1 influenza: case report

Laise Locks Stahlhofer<sup>1</sup>, Samantha Brandes<sup>1</sup>, Vanessa Bordin<sup>1</sup>, Sílvia Maria Fachin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Regional Hans Dieter Schmidt - Joinville (SC), Brasil

**Objective:** Report a clinical case of a patient affected by bradycardia and junctional heart rhythm after started oseltamivir phosphate during his hospitalization.

**Methods:** Observational study - case report.

**Results:** M.A.N., 38 years old, was hospitalized due to fever, chills, productive cough, dyspnea, hypotension and ventilator-dependent chest pain. Healthy anteriorly, with sporadic use of antibiotic therapy for urinary tract infection in the last 6 months. He was hospitalized, respiratory isolated, starting piperacillin-tazobactam and oseltamivir. Patient evolved with acute respiratory insufficiency, requiring oro-tracheal intubation. He was transferred to Intensive Care Unit. The admission presented serology tests non-reactive for HIV, Hepatitis B and C, and syphilis; 16,300 leukocytes with 4% of rods. Chest x-ray demonstrated consolidation in the left pulmonary base. Patient had favorable clinical evolution, was extubated on the third day. After 5 days presented bradycardia with junctional rhythm to the electrocardiogram. A thoracic echocardiography was performed, which was within normal limits. After suspension of oseltamivir, patient

returned to sinus rhythm the next day. A 24-hour Holter test was performed: sinus rhythm, with no alterations. The RT-PCR performed using nasopharyngeal swabs for influenza A was negative.

**Conclusions:** Oseltamivir phosphate induced junctional bradycardia is rare and there are few reports associate with junctional rhythm. Therefore, one must be aware of the adverse event of this medication.

#### EP-123

##### Carbapenems and polymyxins usage in critical patients with sepsis in Rio de Janeiro

Patrícia Aqueen Cid<sup>1</sup>, Elisangela Martins de Lima<sup>2</sup>, Luiz Henrique Zanata Pinheiro<sup>1</sup>, Karen Yumi Miyashiro<sup>2</sup>, Lucas Lameirão Pinto de Abreu Rosas<sup>3</sup>, Scyla Maria de Sant'Anna Reis Di Chiara Salgado<sup>3</sup>, Saint Clair dos Santos Gomes Junior<sup>4</sup>, Marisa Zenaide Ribeiro Gomes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro (RJ), Brazil; <sup>2</sup>Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz, - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; <sup>3</sup>Hospital Federal dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; <sup>4</sup>Instituto Fernandes Figueira - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

**Objective:** Investigate antimicrobial usage and explore the value of blood culture to down-regulate broad-spectrum antibiotic treatment in septic patients in Rio de Janeiro.

**Methods:** Prospective investigation of SIRS/sepsis-2/sepsis-3 criteria episodes in patients admitted in an adult medical-surgical ICU at a tertiary, federal hospital, whose blood and other cultures were collected and episodes treated with antimicrobials, during July/2015-August/2016. Antimicrobial therapy was classified as Empirical 1 (E1) whenever used for sepsis until three days before initial blood culture; Empirical 2 (E2), comprising the period between blood cultures and results; Final treatment (FT), after blood cultures results. Daily therapy per 100 patient-days represents the sum of all antimicrobial drugs administered daily normalized to 100 patient-days.

**Results:** Among 148 aleatory episodes, the median duration of drugs used alone or in combination was 13 days (range 1-70). Carbapenems were implemented in 58% (70/121) of episodes during E1, 82% (122/148) in E2 and 67% (74/111) in FT (p<0.0001), while polymyxins were given in 31% (37/121), 60% (89/148) and 58% (64/111) in E1, E2 and FT (p<0.00001), respectively. Daily therapy with carbapenems and polymyxins were 1.5 and 1.3/100 patient-day, respectively.

**Conclusion:** Although preliminary, blood-culture results demonstrated little influence to de-escalate broad-spectrum antibiotics, as polymyxins, which represents substantial days of consumption, even before suspicion of new sepsis episode This population would benefit of the introduction of a biomarker to guide antimicrobial therapy.



se dividindo em 13 e 22 sucessivamente. O sexo feminino possui uma média de idade de 61,27 anos e o sexo masculino de 61,07. Foram provenientes da Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Pronto Socorro, Ortopedia, Semi Intensiva, Clínica Especialidades e Ginecologia e Obstetrícia. O número de pacientes que desenvolveram a sepse dentro da UTI foi de 43 indivíduos, 18 do sexo feminino e 25 do sexo masculino, e 37 com choque séptico, se dividindo em 14 e 23 sucessivamente, totalizando em 80 pacientes, sendo a média de idade feminina de 61,94 anos e masculino de 61,69 anos.

**Conclusão:** Se faz necessário a implementação adequada de protocolos para identificar e tratar precocemente a sepse, contribuindo para um cuidado contínuo e mais seguro.

### EP-119

#### Analysis of fluid balance on prediction of sepsis mortality in an university hospital of Curitiba, Brazil

Álvaro Réa-Neto<sup>1</sup>, Paula Gerales David João<sup>2</sup>, Luana Alves Tannous<sup>2</sup>, Cyntia Woitexen Campos<sup>1</sup>, Anderson Vilela de Freitas<sup>3</sup>, Carolina Kowalczyk Cioffi<sup>4</sup>, Flaviane Leite Bortoli<sup>3</sup>, Niels Vinícius Padua Carvalho<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Centro de Estudos e Pesquisa em Emergências Médicas e Terapia Intensiva (Cepeti) - Curitiba (PR), Brasil; <sup>2</sup>Hospital Universitário Cajuru - Curitiba (PR), Brasil; <sup>3</sup>Universidade Positivo - Curitiba (PR), Brasil; <sup>4</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná - Curitiba (PR), Brasil

**Objective:** To evaluate mortality in patients with sepsis or septic shock admitted to Intensive Care Units (ICUs) at a University Hospital in Curitiba, Brazil and to correlate their fluid balance of the first 72 hours of the diagnosis of sepsis.

**Methods:** Retrospective analysis of medical records of patients admitted to the ICUs of the Hospital Universitário Cajuru in Curitiba, Brazil, who developed sepsis or septic shock during ICU period from December 2016 to May 2017, totalizing 80 patients.

**Results:** The mean APACHE II score was 22, the mean SOFA score was 6.85 and the mean lactate was 2.1 in the first 72 hours. The causes of admission were: polytrauma (43.7%), infections (30%) and acute neurological events (26.25%). Regarding the site of infection, the groups were: respiratory (36.25%), abdominal (21.25%), meningitis (16.25%), skin and soft parts (12.5%), urinary (8.75%) and bloodstream in 5% of the cases. The sample was composed by 57.5% of patients with septic shock and 42.5% with sepsis. Concerning the clinical outcome, ICU mortality rate was 30%. The analysis of the mean fluid balance amount on the first 72 hours of the diagnosis of sepsis showed that the balance was higher (6021 milliliters) in those who died, than in those who were discharged (4032 milliliters) ( $p < 0.02$ ). Moreover, patients with septic shock presented higher fluid balance than sepsis, with statistic difference ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Positive fluid balance is related with higher mortality rates in septic shock patients.

### EP-120

#### Applicability of strict criteria for determination of the source and plausibility of infection in sepsis among intensive care patients from Rio de Janeiro

João Pedro Silva Tonhá<sup>1</sup>, Patrícia Aqun Cid<sup>1</sup>, Débora Souza Beck<sup>1</sup>, Amanda Aparecida da Silva Machado<sup>2</sup>, Thaisa Medeiros Tozo<sup>2</sup>, Elisângela Martins de Lima<sup>3</sup>, Saint Clair dos Santos Gomes Junior<sup>4</sup>, Marisa Zenaide Ribeiro Gomes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro (RJ), Brazil; <sup>2</sup>Hospital Federal dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro (RJ), Brazil; <sup>3</sup>Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro (RJ), Brazil; <sup>4</sup>Instituto Fernandes Figueira - Rio de Janeiro (RJ), Brazil

**Objective:** To evaluate the applicability of strict criteria for determination of source and plausibility of infection in sepsis, established for the reality of developed countries, in critical patients of a public institution in Rio de Janeiro.

**Methods:** Prospective cohort study of patients admitted in a 19-bed medical-surgical ICU of a tertiary federal hospital with SIRS/sepsis-2/sepsis-3 criteria, whose blood and other samples' cultures were collected and treated with antimicrobials, between August-2015 to December-2016. For the determination of source and plausibility of infection, we applied Klein Klouwenberg et al (2013) criteria. Plausibility of infection was classified as definite, probable and possible; or not documented source.

**Results:** Among 474 admitted patients, 176 episodes in 154 patients were aleatory selected for this preliminary analysis. The most frequent sources were non-ventilator-associated pneumonia (VAP) 19%, VAP 17%, catheter-related bloodstream infection (CRBSI) 14% and surgical-site infection 11%. After post-hoc analysis in 166 episodes, possible, probable and definite probability was 20%, 36% and 17%, while in 26% the source was not determined. We detected none or lower probability of definitive CRBSI (0%), non-VAP (13%, 4/32) and VAP (15%, 4/26) comparing to other infections (48%) ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Although the criteria were applicable to the studied institution, the lower likelihood of definite infections, compared to data from developed countries, may suggest the need to improve access to clinical, microbiological and radiological information. A multicenter study is warranty to evaluate the standardized criteria in Brazilian health system.

### EP-121

#### Avaliação do protocolo de sepse em um hospital privado

Antonio Gonçalves de Oliveira<sup>1</sup>, Martha Maria Romeiro F F Fonseca<sup>1</sup>, Rita de Cássia Berenguer de Almeida<sup>1</sup>, Livia Roberta Paiva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Unimed Recife - Recife (PE), Brasil

**Objetivo:** Analisar retrospectivamente o prontuário de todos os pacientes internados no hospital no em que disparou o protocolo de sepse.



## RESUMOS

> [ACESSO AQUI A REVISTA ONLINE](#)

**Resumo:** Introdução: Infecções relacionadas à assistência (IRAs) são complicações comuns em pacientes hospitalizados e resultam em aumento de permanência e da mortalidade. A classificação dos Diagnostic Related Groups (DRG) foi desenvolvida em Yale com o objetivo de definir categorias de pacientes com diferentes graus de complexidade e que fossem homogêneas no consumo de recursos e nos desfechos assistenciais, óbito e condições adquiridas. Objetivo e métodos: determinar o impacto da IRA na permanência hospitalar por estudo caso-controle pareados por instituição hospitalar, ano de admissão, categoria de complexidade DRG e idade em três hospitais de saúde suplementar que somam 500 leitos de alta complexidade, entre 2013 e 2015. Foram incluídos pacientes admitidos com mais de 14 anos, que permaneceram por até 30 dias. Os critérios diagnósticos de IRA foram os da National Healthcare Safety Network (NHSN). A coleta de dados foi dupla, por busca ativa das equipes de controle de IRAs e pelas equipes de coleta das variáveis de categorização DRG com posterior confronto dos dados. Da população inicial de 62.567, extraiu-se o grupo caso composto por pacientes com IRA que não apresentavam outros eventos adversos infecciosos e/ou não infecciosos associados, sendo realizado pareamento 1:1 com grupo controle sem IRA ou outro evento adverso não infeccioso. Foram excluídos 50 pacientes com IRAs para os quais não existia paciente controle. O estudo foi realizado com 195 pacientes de cada grupo. Foram usados qui-quadrado de McNemar e t de Student para avaliação das diferenças e os resultados foram considerados significativos com valor de  $p < 0,05$ . Resultados: no grupo caso, a permanência média foi de 15,2 +/- 7,2 dias e controles 7,1 +/- 6,6 dias ( $p < 0,001$ ); nos casos de pneumonias a permanência média foi de 16,7 +/- 6,9 dias nos casos e 8,3 +/- 7,6 dias nos controles ( $p < 0,001$ ); nos casos de infecções do trato urinário a permanência média foi de 14,9 +/- 7,2 dias para os casos e 7,0 +/- 5,4 dias para os controles ( $p < 0,001$ ). Os resultados não modificaram com a exclusão dos pacientes que evoluíram para óbito. Conclusão: As IRAs determinam uma maior permanência hospitalar e consequente aumento dos custos assistenciais.

## JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE COM ÊNFASE NA REPERCUSSÃO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES NO TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE MINAS GERAIS

José Carlos Serufo; Valéria Fátima de Alencar.

Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Resumo:** Introdução: Ao lado do crescente movimento à tutela jurisdicional, a busca por reparação de danos causados por infecção hospitalar dissemina nos tribunais ações reparatórias aos hospitais que provocarem lesões aos seus consumidores. Isto porque, o estado Democrático de Direito vigente no país, prediz o Direito à Saúde, relaciona o Direito à vida e nesta senda, percorre uma melhor qualidade dos serviços de saúde disponíveis no país. Objetivo: Analisar a repercussão das infecções hospitalares no TJMG. Método: Banco de dados formado através de seleção de acórdãos para o levantamento das ações de reparação de danos por Infecção hospitalar no Tribunal de Justiça (MG) no período de 2001 a 2013. Resultados: Nas ações ajuizadas

reivindicando a reparação de danos causados por infecção hospitalar, 45% foram julgadas improcedentes e 55% foram julgadas procedentes para infecção hospitalar, não houve ações julgadas por dolo, no entanto, houve culpa em 54% das ações julgadas. Ao analisar a ocorrência de sequelas, verificou-se que houve sequelas em 41% das ações estudadas. Considerou-se o erro médico em 16% das ações julgadas. Foram realizadas perícias técnicas em 84% das ações julgadas. Não houve indenização em 47% das ações ajuizadas reivindicando a reparação de danos causados por infecção hospitalar e em 24% das ações ajuizadas, foram concedidas a indenização por dano moral e por dano material em 4% das ações. O dano moral cumulado com dano material foi concedido em 12% das ações ajuizadas. Concedeu-se a indenização por pensão vitalícia ou temporária em 4% das ações ajuizadas. Referente às indenizações, encontrou-se 9% de dano moral cumulado com dano material através da pensão vitalícia, não houve pena restritiva de liberdade em 96% das ações ajuizadas, no entanto, em 4% das ações julgadas, as penas restritivas de liberdade foram convertidas em prestação de serviço à comunidade. Verificou-se a evolução da busca por reparação de danos causados por infecção hospitalar ao longo de 10 anos. Quanto ao óbito, ocorreu em 30% das ações estudadas. Conclusão: Os resultados demonstram a necessidade de um rearranjo no atual modelo para o controle das infecções hospitalares indicam também, a necessidade de maior aprimoramento técnico, fático e jurídico, para consubstanciar as fundamentações jurídicas e as ações em saúde no tocante a infecção hospitalar.

## KLEBSIELLA PNEUMONIA KPC-2 CLONE ST437 PAN-RESISTENTE OU DE RESISTÊNCIA ESTENDIDA CAUSANDO INFECÇÕES INTRATÁVEIS EVIDENCIADA POR TESTES DE SINERGISMO IN VITRO

Marisa Zenaide Ribeiro Gomes; Elisângela Martins de Lima; Caio Aires; Rodolfo Mattos Albano; Michael Joseph Rybak; Marise Dutra Asensi.

Instituição: HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DE ESTADO

**Resumo:** Objetivo: Klebsiella pneumoniae (Kp) produtora de K. pneumoniae carbapenemase (KPC) pan-resistente (PDR) ou de resistência estendida (XDR) é uma ameaça crescente. Nesse estudo relatamos casos de infecções sistêmicas intratáveis causadas por Kp KPC PDR/XDR que levou a pesquisa dos padrões fenotípicos e caracterização genotípica de cepas de K.p detectadas em um hospital terciário do Rio de Janeiro. Métodos: Investigamos retrospectivamente 353 isolados de Kp de 258 pacientes hospitalizados de dezembro/2014 a agosto/2015. Foi realizada revisão dos casos clínicos com cepas Kp PDR e XDR com perfil microbiológico sugestivo de infecção intratável. Infecção intratável provada foi definida como aquela causada por cepa PDR ou XDR em que as drogas susceptíveis não eram recomendadas para o sítio da infecção ou não estavam disponíveis no mercado, não podendo ser removida cirurgicamente, e que não houve ação sinérgica in vitro com terapia combinada. Infecção intratável possível preenche os critérios acima, mas sem a confirmação por teste de sinergismo. Resultados: De 196 amostras clínicas de Kp, 16% (32/196) eram cepas Kp PDR (n=5)





## RESUMOS

&gt; ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

e XDR (N=27), que correspondeu a 38% (32/84) dos isolados MDR. Entre Kp resistentes aos carbapenemas, 97% (29/30) apresentavam MIC  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$ . Dos isolados testados para polimixina B (E-test)/colistina (Vitek-2), 15% (17/113) foram resistentes. Diagnosticamos 2 infecções intratáveis provadas causadas por cepas Kp KPC-2 PDR/XDR (CCBH17440 e CCBH 17428) sem nenhuma atividade sinérgica em concentração alvo de meropenem 0,5x MIC e colistina 1x MIC em 4, 6, 8 e 24h. Essas cepas e outra recuperada de paciente contactante durante hospitalização, pertenciam ao mesmo clone de PFGE e MLST437. Através do sequenciamento do genoma completo, detectamos genes de resistência e virulência, que corroboram os resultados fenotípicos de elevada resistência. Conclusão: ST437 é o clone mais disseminado no Brasil entre Kp KPC e um locus variante deste pertence ao complexo clonal 11, disseminado mundialmente. Esses achados apontam para a necessidade de ações globais contra Kp KPC-2 PDR/XDR, e o desenvolvimento de novas opções terapêuticas. A associação de importantes fatores de resistência e virulência explicam o sucesso deste patógeno em causar infecções intratáveis, com potencial de disseminação de fenótipo PDR em hospitais brasileiros.

### O IMPACTO DA IMPLANTAÇÃO DAS CULTURAS DE VIGILÂNCIA EM DIFERENTES CENÁRIOS: UM RETRATO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE DE UM MUNICÍPIO DO INTERIOR DE SÃO PAULO

Lígia Maria Abraão; Sandra Mara Queiroz; Juliana Cristina da Silva de Oliveira; Fabiana Deliberali Scremin; Paulo Roberto Zanatta Machado; Lourival Michelin; Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza.

Instituição: FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

**Resumo:** Introdução: As culturas de vigilância exercem um papel de extrema importância para o controle das Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde permitindo identificar de forma precoce a colonização por bactérias multidroga-resistentes - MDR, minimizando assim, a disseminação desses agentes no ambiente hospitalar. Objetivo: Identificar o impacto, bem como a real necessidade da manutenção das culturas de vigilância para microrganismos MDR em diferentes cenários no âmbito hospitalar. Metodologia: Foram coletados dados de dois hospitais localizados no interior do estado de São Paulo, sendo o Hospital I de nível secundário, pertencente a rede privada e o Hospital II, quaternário vinculado ao serviço público. A coleta de dados foi proposta para um período de 4 meses, logo após a implantação das culturas de vigilância nas Unidades de Terapia Intensiva das instituições UTI, que correspondem a 10% do total de leitos de cada uma das unidades. Os cenários escolhidos partilhavam da mesma metodologia em relação aos microrganismos pesquisados (Enterobactérias resistentes a Carbapenêmicos [swab oral/retal], Staphylococcus aureus resistente a Oxacilina/Meticilina MRSA [swab nasal] e Enterococcus resistente à Vancomicina VRE [swab retal]), bem como as técnicas de coleta e identificação. Resultados: Ao término dos 4 meses de análise pós-implantação das culturas de vigilância nas UTIs, pode-se observar o total de 121 amostras coletadas no hospital I, sendo que dessas, apenas 1,65%(2) das culturas

foram positivas para espécimes MDR (gram negativo), das quais somente 1 resultou em isolamento. No cenário 2, identificou-se um total de 564 amostras, das quais foram detectadas 7,26% (41) de amostras positivas, que resultaram na instituição de medidas de precauções e isolamento. Em ambos os hospitais a prevalência foi de bactérias gram negativas. Conclusão: No final do estudo pode-se concluir que o sistema de vigilância através da pesquisa de bactérias MDRs, traz grandes benefícios às instituições hospitalares viabilizando a identificação precoce de pacientes colonizados, norteando medidas adequadas de precaução. No entanto, vale ressaltar que o impacto das culturas de vigilância frente à ocorrência de infecções está diretamente relacionado ao perfil de cada instituição, cabendo ao controlador de infecção avaliar a necessidade de manter essa metodologia como parte ou não da rotina de um hospital.

### PREVALÊNCIA DE COLONIZAÇÃO POR ESTREPTOCOCOS DO GRUPO B EM GESTANTES ATENDIDAS EM UMA MATERNIDADE PARTICULAR NA CIDADE DE SÃO PAULO BRASIL

Gisely Pereira; Chayenne Matsumoto; Tatiane T. Rodrigues; Camila De Almeida Silva; Dania Rahman; Lívio Dias; Rosana Richtmann.

Instituição: MATERNIDADE PRO MATRE PAULISTA

**Resumo:** Introdução: O Estreptococo do Grupo B - EGB (*S. agalactiae*) é o principal agente etiológico da sepsse neonatal precoce. Estima-se que o EGB coloniza gestantes em cerca de 20% e os bebês em 50%; 1-2% dos bebês colonizados desenvolvem infecção e a letalidade neonatal relacionada ao EGB é maior que 50%. A transmissão materna pode ser prevenida através da pesquisa da colonização materna e realização de antibiótico-profilaxia intra-parto(AIP). Desde 1996, o Centro de Controle de Doenças (CDC) sugere a investigação de colonização de todas gestantes e propõe AIP e indica algumas medidas preventivas de transmissão para o RN, assim como O Guideline do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetria (ACOG), Academia Americana de Pediatria (AAP). Objetivo: Descrever a prevalência da colonização anal e vaginal pelo EGB em gestantes e avaliar a influencia da sazonalidade na colonização. Método: Estudo prospectivo em gestantes com idade gestacional (IG) entre 22 e 37 semanas internadas em uma Maternidade Particular de São Paulo no período de 2005 à 2015 que avaliou a colonização por EGB, por meio de coleta de swab anal/vaginal. Resultados: No período estudado foram pesquisadas 8321 gestantes, desta amostra 1528 apresentaram EGB positivo, com um percentual de positividade de 18%. Em 2005 o percentual de colonização foi de 8%(54) em 615 pesquisas. Aumento importante da colonização foi observado no período estudado. Em 2008 a colonização de gestantes com EGB evoluiu para 23% e se manteve nesta faixa até o ano de 2011 quando novo aumento foi evidenciado, chegando atingir o maior índice em 2014 com 30% de colonização em 552 amostras. Na avaliação mensal, observamos maior prevalência de colonização nos meses de outubro (22%), dezembro (23%) e janeiro (21%). Os meses de junho e julho apresentaram o menor índice de gestantes colonizadas com 14% e 15% respectivamente. Conclusão: Observamos aumento no índice de colonização ao



## RESUMOS

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

Resultados: dos 15.991 pacientes admitidos em dois anos, 543 (3,39%) desenvolveram algum tipo de Infecção Hospitalar (IH), e, dentre estes, 77 (14,18%) tiveram IH causada por Bacilo Gram-negativo resistente a carbapenêmico (31 *Klebsiella pneumoniae*, 31 *Acinetobacter baumannii*, 12 *Pseudomonas aeruginosa*, dois *Enterobacter cloacae* e um *Escherichia coli*). A idade média dos pacientes infectados foi de 53 anos, com um máximo de 89 e mínimo de 6 meses. A duração média e a mediana de permanência foram 63 e 50 dias, respectivamente, com um máximo de 443 e um mínimo de oito. Quanto ao intervalo de tempo entre a admissão e o desenvolvimento de IH por estes agentes, a média e a mediana foram, respectivamente, 31 e 23 dias sendo o menor e maior intervalo de 6 a 221. Destes 77 pacientes, 40 (51,28%) foram submetidos a algum tipo de cirurgia e 42 (54,5%) foram internados na unidade de terapia intensiva. A taxa de mortalidade bruta neste grupo foi de 64,9%. Em relação à topografia das infecções, 32,47% foram infecção primária da corrente sanguínea, 23,38% pneumonia, 22,09% infecção de ferida, 14,29% infecção do trato urinário, 6,49% infecção local de cateter e 1,28% de traqueobronquite. Conclusão: nossos dados ressaltam a emergência dos bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenêmicos como causa frequente de infecção hospitalar e com elevada mortalidade associada à sua ocorrência. Esses dados indicam a necessidade imperativa de se buscar novas estratégias terapêuticas e preventivas para conter o avanço dessas infecções.

mínima (MIC) e 1.000 µg/ml como concentração bactericida mínima (CBM). Já na bactéria *Pseudomonas aeruginosa* o óleo essencial cinemaldeído apresentou atividade antimicrobiana com espectro de ação menor com MIC de 1.000 µg/ml e CBM de 2.000 µg/ml. Quanto a viabilidade da bactéria observou-se que a *Pseudomonas aeruginosa* apresentou inibição de 100% nas concentrações de 1 ml/mg e 2 mg/ml de óleo essencial cinemaldeído. Já na viabilidade da bactéria *Staphylococcus aureus* observou-se que nas concentrações de 0,5 mg/ml, 1 mg/ml e 2 mg/ml apresentou inibição de 100%. Quanto ao metabolismo da bactéria observou-se que a *Pseudomonas aeruginosa* apresentou inibição de 100% na concentração de 2 mg/ml de óleo essencial cinemaldeído. Já a bactéria *Staphylococcus aureus* demonstrou inibição de 100% no metabolismo nas concentrações 1 mg/ml e 2 mg/ml. Com base nos resultados deste estudo conclui-se que o cinemaldeído exerce atividade antimicrobiana significativa, sendo um recurso promissor no tratamento de doenças infecciosas causadas por estas bactérias.

### AUMENTO DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE NA SEPSE POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EM PACIENTE CRÍTICO NO RIO DE JANEIRO: UMA COORTE UNICÊNTRICA

Luiz Henrique Zanata Pinheiro; Débora Souza Beck; Patrícia Aquen Cid; Newton Dias Lourenço; Elisângela Martins Lima; Marise Dutra Asensi; Marisa Zenaide Ribeiro Gomes.  
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

**Resumo:** Introdução: Sepsé é a causa mais comum de morte entre pacientes criticamente enfermos internados em centros de terapia intensiva (CTIs) não coronariana. Objetivos: Avaliar o atual perfil microbiológico e a evolução da sepsé documentada em CTI do Rio de Janeiro. Métodos: Estudo prospectivo, no qual foram incluídos todos os pacientes admitidos em CTI de hospital terciário com episódios de SIRS ou sepsé, investigados com hemoculturas e culturas de outros materiais, e que foram submetidos à terapia antimicrobiana, entre agosto de 2015 a fevereiro de 2016. As amostras foram processadas utilizando o sistema Vitek-2 de identificação dos agentes e pesquisa da susceptibilidade antimicrobiana. Um PCR multiplex foi realizado para a detecção de genes produtores de carbapenemases em bactérias Gram-negativas (BGN) isoladas. Resultados e Conclusão: De 233 pacientes admitidos nesse período, 81 (35%) tiveram 102 episódios de SIRS ou sepsé. Dentre 44 episódios documentados de sepsé com agente determinado, BGN foi a principal etiologia, correspondendo a 68% dos episódios por um único agente ou em infecções polimicrobianas. 70% dos isolados de BGN eram multirresistentes (MDR) e 20% possuíam resistência estendida (XDR), enquanto as bactérias Gram-positivas tiveram somente perfil MDR, em 43% dos isolados. Enterobacteriaceae predominaram (53%) como etiologia da sepsé, já entre os isolados de *Acinetobacter baumannii*, 100% eram MDR ou XDR. Entre cepas testadas, 44% de BGN, sejam de sangue ou de outros sítios de infecção, eram produtores de carbapenemases. A ocorrência de BGN MDR não foi diferente nos casos de sepsé precoce ( $\leq 48$ h) ou tardia, 20% versus 27%, respectivamente ( $p=0,22$ ),

### ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO ÓLEO ESSENCIAL CINEMALDEÍDO NAS BACTÉRIAS PSEUDOMONAS AERUGINOSA (ATCC 27853) E STAPHYLOCOCCUS AUREUS (ATCC 25923)

Jéssica Silva dos Santos; Jéssica Mayara Mendes Araújo; Bruna Lorrana dos Santos Pinto; Eliene Batista Souza; Thiago Azevedo Feitosa Ferro; Elizabeth Soares Fernandes.  
Instituição: UNICEUMA - UNIVERSIDADE CEUMA

**Resumo:** A multirresistência bacteriana tem ganhado proporção global, ocasionando a busca por uma nova terapêutica para esta e estudos mostram que alguns óleos essenciais extraído das plantas apresentam ação antimicrobiana contra uma ampla variedade de micro-organismos, entre elas as bactérias, por esta razão, este estudo teve por objetivo analisar atividade antimicrobiana do óleo essencial cinemaldeído nas bactérias *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). Para isto, a atividade antimicrobiana do óleo essencial cinemaldeído nas bactérias *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) foi analisada através do método de microdiluição. O crescimento bacteriano foi detectado primeiro por determinação de densidade óptica. Ainda, efeitos do cinemaldeído sobre a viabilidade e metabolismo bacteriano, através da adição de 10 µl do reagente Presto Blue (Life Technologies) a 37°C por 90 minutos e os resultados calculados conforme as instruções do fabricante. A avaliação estatística dos resultados obtidos foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA), considerando  $\alpha < 0,05$  como o valor indicativo de significância. Os resultados mostraram que o óleo essencial cinemaldeído apresentou eficiência na inibição da bactéria *Staphylococcus aureus* obtendo a concentração de 500 µg/ml do óleo essencial cinemaldeído como concentração inibitória





## RESUMOS

&gt; ACESSO AQUI A REVISTA ONLINE

embora a taxa de mortalidade foi mais alta nos casos de sepse precoce (76% versus 56%,  $p=0.03$ ). A taxa de mortalidade geral foi de 62%, enquanto nos casos de sepse por BGN, tal taxa foi de 80% ( $p<0.01$ ). Comparativamente a estudo multicêntrico anterior, há aumento da incidência de MDR/XDR BGN em sepse de pacientes críticos adultos, o que pode explicar o aumento da mortalidade detectada. Estudos em diversos centros são necessários para avaliar o perfil epidemiológico, perfil microbiológico e o desfecho atual da sepse em CTIs brasileiros.

*Francyne Lopes; Gabriel Narvaez.*

Instituição: HOSPITAL MÃE DE DEUS

**AValiação da Capacidade da Produção de Biofilme e Perfis de Susceptibilidade de Amostras de Staphylococcus haemolyticus Isoladas de Bacteremia.***Bruna Ribeiro Sued Karam; Paula Marcelle Afonso Pereira; José Augusto Adler Pereira; Ana Luíza de Mattos Guaraldi.*  
Instituição: UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

**Resumo:** *Staphylococcus haemolyticus* faz parte da microbiota normal da pele e mucosa de humanos. É a segunda espécie mais isolada de hemoculturas humanas, sendo uma das espécies que apresenta uma múltipla resistência aos antimicrobianos, limitando assim as opções entre os agentes antimicrobianos disponíveis. Sua habilidade de produzir biofilme e sua multirresistência o torna uma espécie emergente em infecções nosocomiais. O estudo tem como objetivo avaliar a capacidade da produção de biofilme e pesquisar a resistência a oxacilina e vancomicina em amostras de *S. haemolyticus*. Foram selecionadas para este estudo 25 amostras de *S. haemolyticus* isoladas de hemoculturas nos anos de 2013 e 2014, fornecidas pelo laboratório de bacteriologia do HUPE. A identificação foi confirmada pela técnica de Maldi Tof. O perfil de sensibilidade para os antimicrobianos e a MIC em placas de microdiluição para oxacilina, vancomicina e moxifloxacina foram realizadas segundo CLSI (2014). O teste quantitativo da produção de biofilme em placa de poliestireno foi realizado segundo Stepanovic (2000) e o ensaio de aderência ao vidro foi realizado segundo Mattos-Guaraldi & Formiga (1991). Dentre as 25 (100%) amostras, 88% das amostras foram multirresistentes. Todas as amostras foram oxacilina resistentes e vancomicinas sensíveis, e 8% das amostras foram sensíveis a moxifloxacina. Para o teste de produção de biofilme, 24% das amostras foram fortemente aderentes, e 76% das amostras aderiram nas laterais do tubo de vidro e na interface entre o meio de cultura e o ar (+++). A espécie *S. haemolyticus* apresenta uma elevada resistência a diversos antimicrobianos utilizados na rotina do hospital, logo, é necessário o uso racional de antimicrobianos e que se estabeleça a vigilância permanente tanto da patogenidade quanto da resistência.

**AValiação da Evolução de um Programa de Otimização do Uso de Antimicrobianos em um Hospital Privado***Gabrielli Paré Guglielmi; Juliana Prates; Diego Stumpf;*

**Resumo:** Introdução: Programas de controle de antimicrobianos (PCA) tem o objetivo de promover o emprego racional de antibióticos e, através dele, minimizar seu uso e a emergência de resistência bacteriana. A auditoria prospectiva de antimicrobianos, a construção de protocolos de tratamento e perfil microbiológico institucional, reuniões educativas com o corpo clínico, entre outras ações, podem tornar o programa bem-sucedido. Desta forma, é muito importante avaliar a adesão dos médicos às orientações do programa e para isso, a reversão da discordância sugerida pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) é uma das práticas empregadas. Objetivo: Avaliar os resultados do Programa de Controle de Antimicrobianos desenvolvido pelo Serviço de Controle de Infecção (SCIH) de um hospital privado de Porto Alegre/RS no período de janeiro/2012 a dezembro/2015. Metodologia: O PCA é desenvolvido pela equipe do SCIH, composta por médico, farmacêutico e enfermeiros. São avaliadas todas as prescrições de ampicilina/sulbactam, anfotericina B ligada a complexo lipídico, ciprofloxacino, daptomicina, ertapenem, linezolida, meropenem, micafungina, piperacilina/tazobactam, polimixina B e tigeciclina. Se necessária intervenção, realiza-se contato telefônico com o prescritor, emissão de parecer em prontuário eletrônico e, para os antimicrobianos da terapia intensiva, os casos clínicos são discutidos em rounds. Resultados: No período de 36 meses foram avaliados 15.404 antimicrobianos; a média no período do estudo da taxa de concordância foi 88,1%, discordância 11,9% e de adesão às sugestões propostas de 2012, 2013, 2014 e 2015 foi 34,9%, 45,7%, 67,6% e 67,7%, respectivamente. A crescente adesão às intervenções foi atribuída aos contatos telefônicos realizados. Conclusão: Diante dos dados apresentados, pode-se concluir que ações como auditorias prospectivas de antibióticos, orientação do uso racional por meio do contato com prescritor e participação ativa em rounds junto às equipes podem contribuir para uma melhor terapia, minimização da resistência e, eventualmente, melhor desfecho.

**AValiação da Taxa de Sucesso de Antibioticoterapia Empírica em Pacientes com Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) na UTI Neonatal de um Hospital em Diamantina/MG.***Beatriz Rebelo de Sousa Benetton; Fernanda Fraga Campos; Emerson Vinicius de Oliveira Braga.*  
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI

**Resumo:** Os antimicrobianos são uma das classes de drogas mais utilizadas em unidade de terapia intensiva (UTI), porém o uso indiscriminado e por tempo prolongado é um dos principais fatores envolvidos no surgimento de bactérias multirresistentes. A melhor maneira de reduzir o surgimento de cepas resistentes, sobretudo nas UTIs, é por meio de estratégias de uso racional dos antimicrobianos, como praticando o descalonamento e avaliando o tempo adequado de antibioticoterapia. O descalonamento consiste na adequação do esquema anti-