



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA GONÇALO MONIZ

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA CAUSADAS POR
ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS EM HOSPITAIS
TERCIÁRIOS DE SALVADOR, BAHIA: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA
E CLÍNICA.**

LORENA GALVÃO DE ARAÚJO

Salvador - Bahia

2019

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA GONÇALO MONIZ

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

**INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA CAUSADAS POR
ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS EM HOSPITAIS
TERCIÁRIOS DE SALVADOR, BAHIA: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA
E CLÍNICA.**

LORENA GALVÃO DE ARAÚJO

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-graduação em Biotecnologia
em Saúde e Medicina Investigativa para
obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Dra. Joice Neves Reis Pedreira

Salvador – Bahia

2019

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

A662i Araújo, Lorena Galvão de.
Infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em hospitais terciários de Salvador, Bahia: caracterização epidemiológica e clínica. / Lorena Galvão de Araújo. - 2019.
107 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Profª. Joice Neves Reis Pedreira, Laboratório de Patologia e Biologia Molecular.
Dissertação (Mestrado de Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, 2019.

1. Enterobactérias. 2. Resistência microbiana. 3. Infecção. 4. Corrente Sanguínea. 4. Carbapenemase. I. Título.

CDU 577.18:615.281.9

" INFEÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS EM HOSPITAIS TERCIÁRIOS DE SALVADOR, BAHIA: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA."

LORENA GALVÃO DE ARAÚJO

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 28 de junho de 2019.

COMISSÃO EXAMINADORA



Dra. Maria Fernanda Rios Grassi
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ



Dra. Fabiana Márcia Maranhão Bahia
Médica pesquisadora
UFBA



Dra. Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que participaram da jornada que me trouxe até aqui. Em especial, agradeço à Regina Galvão e a Gilvan Fontes, que me mostraram que a educação e o conhecimento são os únicos caminhos para a evolução, em todos os sentidos.

À Naiara Galvão, por sempre me impulsionar e acreditar no meu potencial.

A José Barbosa, pelo companheirismo e pela paciência, principalmente nos períodos mais difíceis e cansativos.

Aos amigos Bruno Pamponet, Fernando Teixeira, Igor Brasil e Paulo Vitor Guimarães, por sempre estarem presentes quando precisei.

Aos professores Rejâne Lira, Rosemere Lira, Yukari Mise e Jorge Lúcio Rodrigues, representando todos os demais membros do Programa Ciência, Arte & Magia, responsáveis pela minha introdução no mundo científico.

À Faculdade de Medicina da Bahia e à Universidade Federal da Bahia, por me proporcionarem formação acadêmica de qualidade e humanizada.

À professora Joice Neves Reis, por estar presente na minha vida acadêmica desde o meu primeiro ano de faculdade até o presente momento, me desafiando e me motivando constantemente, numa jornada que já dura dez anos dentro da minha breve vida acadêmica.

À Fundação Oswaldo Cruz, por fazer parte da minha formação desde a iniciação científica até o presente momento, me fornecendo subsídios para a realização dos meus objetivos e projetos.

Ao Instituto Gonçalo Moniz, ao Laboratório de Patologia e Biologia Molecular, ao Laboratório de Epidemiologia Molecular e Bioestatística e à Biblioteca, bem como à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia e ao Laboratório de Pesquisa em Microbiologia Clínica (LPMC) por proverem a estrutura necessária para realização de parte substancial deste trabalho.

A todos os membros do grupo de pesquisa, em especial a Jailton Azevedo, por toda a ajuda na concepção e realização desta dissertação.

Às instituições parceiras e seus membros: Hospital da Bahia e Hospital São Rafael, em especial à Jéssica Luma, que foi fundamental para a conclusão deste trabalho.

“O maior inimigo do conhecimento não é a ignorância;
É a ilusão do conhecimento.”

Stephen Hawking

ARAÚJO, Lorena Galvão de. Infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em hospitais terciários de Salvador, Bahia: caracterização epidemiológica e clínica. 2019. 107 f. Tese de Mestrado (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2019.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As infecções de corrente sanguínea (ICS) causadas por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) tornaram-se uma grande preocupação em termos de saúde pública mundial, tanto por sua elevada letalidade, quanto pelas limitadas opções terapêuticas para tratamento das mesmas. No Brasil, o primeiro relato de enterobactérias produtoras de carbapenemase foi feito em 2005, enquanto que a detecção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) aconteceu em 2009. A partir de então, outros relatos surgiram no país, embora para alguns estados brasileiros os dados ainda sejam escassos, como é o caso da Bahia. **OBJETIVO:** Descrever letalidade, características sócio-demográficas e clínicas de pacientes com ICS por enterobactérias em dois hospitais terciários de Salvador-BA, identificando as principais enterobactérias isoladas e seu perfil de sensibilidade antimicrobiana, além de determinar a taxa de infecção por ERC na população estudada, fatores de risco para infecções por ERC e para óbito, e descrever os principais regimes antimicrobianos utilizados para tratamento destas infecções. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo de corte transversal em que foram incluídos casos de ICS por enterobactérias provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia, no período de 01/04/2016 a 28/02/2018. Dados epidemiológicos foram coletados por meio de revisão de prontuários e os isolados bacterianos foram identificados por espectrometria de massa e pelo VITEK-2®. O perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos foi realizado através de automação. **RESULTADOS:** No período do estudo, foram identificados 242 pacientes com ICS por enterobactérias, com um total de 255 isolados, sendo *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* as mais frequentes. A letalidade geral das ICS foi de 40,9%, com *K. pneumoniae* e *Proteus mirabilis* apresentando os perfis de sensibilidade mais desfavoráveis. A taxa de resistência aos carbapenêmicos foi de 17,7%, sendo a letalidade para este grupo de 74,3%. Infecção por *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, internação em unidade de terapia intensiva e colonização prévia por gram-negativo resistente a carbapenêmicos foram fatores de risco independentes para infecções por ERC, enquanto que escore de Piit ≥ 4 e qSOFA ≥ 2 foram fatores de risco independentes para o óbito. Não houve homogeneidade na escolha dos esquemas antibióticos utilizados para tratamento das ICS por ERC. **CONCLUSÕES:** As ERC representaram 17,7% dos isolados do estudo. As ICS causadas por estas bactérias apresentaram elevada letalidade, sendo a compreensão de sua epidemiologia fundamental para o estabelecimento de melhores estratégias terapêuticas e para adoção de medidas preventivas.

Palavras-chave: Enterobactérias, Resistência microbiana, Infecção de Corrente Sanguínea, Carbapenemase.

ARAÚJO, Lorena Galvão de. Bloodstream infections caused by carbapenem resistant enterobacteria in tertiary hospitals in Salvador, Bahia: clinical and epidemiological characterization. 2019. 107 f. Dissertation (Masters in Biotechnology in Health and Investigative Medicine) -, Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation Salvador, 2019.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bloodstream infection (BSI) caused by carbapenem resistant enterobacteria (CRE) has become a global public health concern because of its high lethality rate and scarce therapeutic options. In Brazil, the first report of an Enterobacteriaceae producing a carbapenemase came out in 2005, while the first detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) was published in 2009. Since then, new reports and studies emerged around the country, but they remain scarce in some states. **OBJECTIVE:** To describe lethality rate, epidemiological and clinical characteristics of patients with enterobacteria BSI and to determinate carbapenem resistance rate between enterobacteria isolates, identifying major risk factors for CRE infection and mortality, and also to describe the most common therapeutic options used to treat these infections. **METHODS:** Between April 2016 and February 2018 we conducted a cross sectional study in two tertiary hospitals of patients with bloodstream infections caused by enterobacteria in which epidemiological data were collected from medical records review. The bacterial isolates were identified by mass spectrometry and by VITEK-2®. Antimicrobial susceptibility testing was also performed by VITEK-2®. **RESULTS:** In the study period, 242 cases of bloodstream infection were identified, with a total of 255 enterobacteria isolates. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were the most frequent enterobacteria isolated. Overall mortality rate was 40.9% and *K. pneumoniae* and *Proteus mirabilis* had the worst antimicrobial susceptibility profile. Carbapenem resistance was present in 17.7% of the isolates and for patients with BSI caused by CRE, mortality rate was 74.3%. *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* infection, previous admission to intensive care unit and colonization by carbapenem-resistant gram-negative bacteria were independent risk factors for BSI caused by CRE. Pitt score ≥ 4 and qSOFA ≥ 2 , in its turn, were independent risk factors for death. **CONCLUSIONS:** CRE represented 17.7% of the isolates and BSI caused by these bacteria had high mortality rate. Therefore, precise comprehension of its epidemiology is crucial for establishing better therapeutic and prevention strategies.

Keywords: Enterobacteria, Microbial resistance, Bloodstream infection, Carbapenemase.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 Fluxograma da seleção de amostras e pacientes com infecção de corrente sanguínea por enterobactérias do estudo. 44
- Figura 2 Curva de Kaplan Meier comparando tempo de sobrevida de pacientes com infecção por isolados sensíveis vs. resistentes aos carbapenêmicos. Teste Log-rank. 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Comparação entre a cobertura dos antibióticos carbapenêmicos para bactérias gram-negativas aeróbias.	18
Tabela 2	Classificação das carbapenemases segundo Ambler e Bush-Jacoby-Medeiros.	21
Tabela 3	Índice de comorbidades de Charlson ajustado pela idade.	38
Tabela 4	Escore de bacteremia de Pitt.	40
Tabela 5	Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias provenientes de hospitais terciários de Salvador, Bahia (N=242).	45
Tabela 6	Frequência de enterobactérias isoladas em hemoculturas de pacientes com infecções de corrente sanguínea monomicrobianas provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.	46
Tabela 7	Distribuição das espécies bacterianas em casos de infecções de corrente sanguínea polimicrobianas (N=19) provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.	47
Tabela 8	Perfil de resistência aos antimicrobianos dos isolados de <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> e <i>E. cloacae</i> identificados em hemoculturas de pacientes com infecções de corrente sanguínea em dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.	48
Tabela 9	Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias, estratificadas conforme fonte de infecção (infecção relacionada à assistência à saúde vs. infecção comunitária), provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia (N=242).	50
Tabela 10	Análise multivariada de fatores de risco associados às infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias classificadas como infecções relacionadas à saúde em provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.	51
Tabela 11	Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias, estratificadas pela resistência antimicrobiana aos	52

	carbapenêmicos, provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia (N=222).	
Tabela 12	Análise multivariada de fatores de risco associados à infecção de corrente sanguínea causada por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.	54
Tabela 13	Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias, estratificadas pelo desfecho clínico, provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia (N=242).	56
Tabela 14	Análise multivariada de fatores de risco associados ao óbito entre pacientes com infecção de corrente sanguínea causada por enterobactérias provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.	58
Tabela 15	Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, estratificadas conforme desfecho clínico, provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.	59
Tabela 16	Esquemas antibióticos utilizados por pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, conforme desfecho clínico, provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Pontos de corte propostos para teste de susceptibilidade à polimixina pelo método de microdiluição em caldo.	23
Quadro 2	Principais gêneros e espécies de importância médica da família Enterobacteriaceae.	25
Quadro 3	Agentes antimicrobianos em teste para tratamento das infecções por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos.	31
Quadro 4	Pontuação conforme <i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i> – SOFA.	39
Quadro 5	<i>Primers</i> utilizados na Reação de Polimerase em Cadeia (PCR).	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AmpC	Cefalosporinase do tipo AmpC
BGN	Bacilo gram-negativo
C	Celsius
CDC	<i>Centers For Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLSI	<i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i>
CRACKLE	<i>Consortium on Resistance against Carbapenems in Klebsiella pneumoniae</i>
dL	Decilitro
DNA	Acido Desoxirribonucleico
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EPC	Enterobactéria Produtora de Carbapenemase
ERC	Enterobactéria Resistente a Carbapenêmicos
ESBL	<i>Extended Spectrum Betalactamase</i>
EUA	Estados Unidos da América
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
g	Grama
GES	<i>Guiana extended-spectrum β-lactamase</i>
GN	Gram-negativo
HBA	Hospital da Bahia
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSR	Hospital São Rafael
IC	Infecção Comunitária
IC95%	Intervalo de confiança com 95% de confiança
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
IIA	Infecção Intra-abdominal
IMI	<i>Imipenem-hydrolyzing betalactamase</i>
IMP	Imipenemase

IND	<i>Chryseobacterium indologenes metallo-β-lactamase</i>
IPCS	Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IQR	Intervalo Interquartilico
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
ITR	Infecção do Trato Respiratório
ITU	Infecção do Trato Urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
LPMC	Laboratório de Pesquisa em Microbiologia Clínica
LPS	Lipopolissacarídeo
L	Litro
MALDI-TOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization</i>
MBL	Metalobetalactamase
<i>mcr1</i>	<i>Mobilized Colistin Resistance 1</i>
MDR	Multidrograrresistente
mL	Mililitro
MIC	Concentração Inibitória Mínima
Mg	Miligrama
mmHg	Milímetros de Mercúrio
μg	Micrograma
μL	Microlitro
NDM	<i>New Delhi metalloβ-lactamase</i>
NMC-A	<i>Non-metallo carbapenemase</i> da classe A
OmpC	<i>Outer Membrane Porine C</i>
OmpF	<i>Outer Membrane Porine F</i>
OmpK35	<i>Outer Membrane Porine of Klebsiella 35</i>
OmpK36	<i>Outer Membrane Porine of Klebsiella 36</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OprD	<i>Outer Membrane Porine D</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OXA	Oxacilinase
OXA-23	Oxacilinase 23
OXA-48	Oxacilinase 48
<i>p</i>	Valor de Probabilidade ou Valor de <i>p</i>

PAD	Pressão arterial diastólica.
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PAS	Pressão arterial sistólica
PAM	Pressão arterial média
PBP	<i>Penicillin-binding protein</i>
PBP2a	<i>Penicillin-binding protein 2a</i>
PBP5	<i>Penicillin-binding protein 5</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PgBSMI	Pós-Graduação em Biotecnologia e Medicina Investigativa
qSOFA	<i>Quick Sepsis-Related Organ Dysfunction Assessment Score</i>
RMS	Região Metropolitana de Salvador
Rpm	Rotações por minuto
RR	Risco relativo
SFC	<i>Serratia fonticola carbapenemase</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SME	<i>Serratia marcescens enzyme</i>
SME1	<i>Serratia marcescens β-lactamase 1</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato Gastrointestinal
Tn1999	Transposon 1999
TSA	<i>Tryptic Soy Agar</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UFBA	Universidade Federal da Bahia
USCAST	<i>United States Committee on. Antimicrobial Susceptibility Testing.</i>
VIM	<i>Verona integron-encoded metalloβ-lactamase</i>
Vs.	<i>Versus</i>
X ²	Qui-quadrado

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
1.1	O PROBLEMA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	15
1.2	ANTIBIÓTICOS CARBAPENÊMICOS	17
1.3	RESISTÊNCIA A CARBAPENÊMICOS E CARBAPENEMASES	18
1.4	POLIMIXINA E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	21
1.5	ENTEROBACTERIACEAE	24
1.6	EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS	26
1.7	FATORES DE RISCO PARA ÓBITO EM PACIENTES COM INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS	28
1.8	TRATAMENTO DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS	29
2.	OBJETIVOS	33
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.	RESULTADOS	44
5.	DISCUSSÃO	62
6.	CONCLUSÕES	72
	REFERÊNCIAS	73
	ANEXOS	85
	Anexo I – Questionário clínico-epidemiológico I	85
	Anexo II – Questionário clínico-epidemiológico II	86
	Anexo III – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia	90
	Anexo IV – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael	96
	Anexo V – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Bahia	103

1 INTRODUÇÃO

1.1 O PROBLEMA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

O manejo das infecções com uso de antibióticos foi inaugurado após a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, em 1928. A partir de 1940, essa droga passou a ser utilizada para tratamento de infecções graves, principalmente durante a segunda guerra mundial. Pouco menos de 10 anos depois, a resistência à penicilina já constituía problema clínico relevante, ameaçando os avanços alcançados na terapia antimicrobiana (VENTOLA, 2015). Poucos anos depois, novos antibióticos betalactâmicos foram descobertos, restaurando o poder de cura antimicrobiano. Com o passar dos anos, entretanto, a cada nova droga descoberta, novos mecanismos de resistência foram observados (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

De forma geral, as bactérias tornam-se resistentes aos antibióticos pelos seguintes mecanismos: 1) diminuição da entrada dos antibióticos na célula bacteriana; 2) alteração do sítio de ação dos antimicrobianos; e 3) inativação da droga. Esses mecanismos podem ser desenvolvidos por mutações espontâneas de genes preexistentes ou por aquisição de novos genes (CAG *et al.*, 2016). Essa habilidade de desenvolver mecanismos de proteção às substâncias tóxicas, naturais ou sintéticas, associada à plasticidade genômica das bactérias, garantiu a estes microrganismos a capacidade de se adaptar a diferentes ambientes ao longo dos bilhões de anos em que habitam o planeta (SULTAN *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, foi notória a expansão da resistência bacteriana, superando o desenvolvimento de novos antibióticos capazes de combater as infecções por microrganismos resistentes (BOUCHER *et al.*, 2009). A crise da resistência antimicrobiana tem sido atribuída ao uso excessivo e inadequado dos antibióticos disponíveis, assim como à redução do desenvolvimento de novas drogas pela indústria farmacêutica (VENTOLA, 2015).

O uso veterinário de antibióticos também contribui para a gênese do problema da resistência antimicrobiana (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013; KHACHATOURIANS, 1998). Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 80% dos antibióticos vendidos sejam destinados ao uso em animais (VENTOLA, 2015), sendo que

90% destes antimicrobianos são utilizados primariamente como promotores de crescimento ou como profilaxia a infecções, com apenas 10% reservados ao tratamento de infecções (KHACHATOURIANS, 1998). O uso de antibióticos em animais, assim como no homem, seleciona cepas bacterianas resistentes, favorecendo a sua proliferação no momento em que elimina ou suprime as bactérias suscetíveis, fenômeno conhecido como pressão seletiva. Os seres humanos, ao ingerirem esses alimentos, podem se colonizar por microrganismos com perfil de sensibilidade diferenciado, o que, por sua vez, pode levar a infecções não tratáveis com antibióticos habitualmente utilizados para infecções comunitárias (KHACHATOURIANS, 1998). Além disso, o uso agropecuário dos antibióticos pode ter impacto ainda mais abrangente quando consideramos que os dejetos animais podem contaminar solo e mananciais (VENTOLA, 2015).

Em estudo encomendado pelo governo britânico, o economista Jim O'Neill (2014) estimou que no ano de 2050 haverá cerca de 10 milhões de óbitos ao ano relacionados à resistência antimicrobiana, ou seja: 1 óbito a cada 3 segundos, caso não sejam tomadas medidas globais por autoridades da área da saúde. Neste mesmo estudo, o gasto estimado para as próximas décadas gira em torno de 100 trilhões de dólares. Assim, a resistência antimicrobiana é considerada atualmente um desafio para a manutenção da sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde, uma vez que leva ao prolongamento da internação hospitalar, à necessidade de uso de antibióticos de segunda linha e em esquemas de combinação e à adoção de medidas de isolamento no ambiente hospitalar (VARGAS-ALZATE *et al.*, 2017).

Em coorte de 218 pacientes provenientes de hospitais terciários, realizada na Colômbia, foram comparados os custos hospitalares entre pacientes com infecções por bactérias resistentes *versus* sensíveis a carbapenêmicos. Os custos relacionados ao consumo de antibióticos, tempo de permanência hospitalar, consultas com especialistas (Infectologistas), exames laboratoriais e outros procedimentos foram significativamente maiores no grupo de pacientes com infecções por gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos (VARGAS-ALZATE *et al.*, 2017).

Os diferentes mecanismos de resistência presentes em gram-negativos, além de sua rápida expansão no globo em ambiente comunitário e hospitalar, e a escassez de novas alternativas terapêuticas fizeram emergir infecções virtualmente intratáveis (VASOO *et al.*, 2015). Dentre os principais mecanismos de resistência nessas bactérias, a produção de

carbapenemases é a maior preocupação atual, visto que determinam resistência a penicilinas, cefalosporinas de 1ª a 4ª geração e carbapenêmicos, além de normalmente estarem relacionadas à resistência a antibióticos de outras classes, tais como quinolonas e aminoglicosídeos (VASOO *et al.*, 2015; TÄNGDÉN e GISKE, 2015).

1.2 ANTIBIÓTICOS CARBAPENÊMICOS

Os antibióticos carbapenêmicos são os mais potentes membros da família dos betalactâmicos, possuindo amplo espectro de ação contra bactérias aeróbias e anaeróbias gram-negativas e gram-positivas (BONFIGLIO *et al.*, 2002). Essas drogas possuem uma cadeia pentacíclica não-saturada ligada a um átomo de carbono, o que caracteriza o anel carbapenema, ligada ao anel betalactâmico. A presença de uma cadeia hidroxietila em sua estrutura molecular, ao invés da cadeia acilamina, presente nas penicilinas, o diferencia destas últimas drogas (DOI e CHAMBERS, 2015).

Seu mecanismo de ação, assim como dos demais betalactâmicos, consiste na ligação e inativação de proteínas ligadoras de penicilina (*Penicillin-Binding Proteins* – PBPs), responsáveis pela formação do peptidoglicano da parede celular das bactérias (NICOLAU, 2008). Essas drogas se caracterizam pela eficiente penetração através da parede celular bacteriana, alta afinidade pelas PBPs e estabilidade diante da maioria das betalactamases, incluindo as betalactamases de espectro estendido da classe A (*Extended-spectrum β -lactamases* - ESBLs) e betalactamases da classe C (AmpCs) (DOI e CHAMBERS, 2015).

Os carbapenêmicos são derivados da tienamicina, um antibiótico produzido pelo microrganismo *Streptomyces cattleya*, presente no solo. Atualmente, quatro antibióticos desta classe são aprovados para uso clínico pela agência reguladora dos Estados Unidos da América (*United States Food and Drug Administration* – FDA): imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem. Além destas quatro drogas, biapenem, panipenem e tebipenem são utilizados no Japão (DOI & CHAMBERS, 2015).

A ação destas drogas é rápida e bactericida, sendo sua eficácia tempo-dependente, em oposição às quinolonas e aminoglicosídeos, por exemplo, cuja eficácia é concentração-dependente (NICOLAU, 2008). De todos os betalactâmicos, estes são os antibióticos com a melhor cobertura contra as bactérias gram-negativas, incluindo os microrganismos não-fermentadores de glicose (e.g., *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e

Acinetobacter spp.) (TELLADO e WILSON, 2005), com algumas variações de cobertura entre as diferentes drogas da classe, conforme pode ser visto na **Tabela 1** (NICOLAU, 2008).

Antes do aumento da resistência aos carbapenêmicos, mais expressiva nas duas últimas décadas, estas drogas eram tidas como o último recurso para as infecções bacterianas em pacientes com quadro clínico grave ou com suspeita de infecção por bactérias resistentes (PAPP-WALLACE *et al.*, 2011). Com a emergência e disseminação das infecções por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC), entretanto, novas estratégias terapêuticas foram necessárias para o tratamento das infecções por esses microrganismos (NORDMANN *et al.*, 2009).

Tabela 1 – Comparação entre a cobertura dos antibióticos carbapenêmicos para bactérias gram-negativas aeróbias.

Espécies Bacterianas	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
<i>Acinetobacter sp.</i>	Sensível	Sensível	Resistente	Sensível
<i>Burkholderia cepacia</i>	Resistente ⁺	Sensível	Resistente	Sensível
Enterobacteriaceae*	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível
<i>Flavobacterium sp.</i>	Resistente	Resistente	Não reportado	Não reportado
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Sensível	Sensível	Não reportado	Não reportado
<i>Haemophilus sp.</i>	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível
<i>Moraxella sp.</i>	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível
<i>Neisseria sp.</i>	Sensível	Sensível	Sensível	Não reportado
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sensível	Sensível	Resistente	Sensível
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente

*Enterobacteriaceae: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Serratia*.

⁺ Maioria dos casos

Fonte: Adaptado de NICOLAU, 2008.

1.3 RESISTÊNCIA A CARBAPENÊMICOS E CARBAPENEMASES

A resistência aos antibióticos carbapenêmicos acontece por um dos fatores a seguir, ou pela combinação de dois ou mais deles: 1) produção de sítio de ação alterado ou com menor afinidade aos antibióticos carbapenêmicos; 2) diminuição da permeabilidade aos carbapenêmicos em virtude de alteração na expressão de proteínas de membrana externa; 3) presença de bombas de efluxo; 4) hidrólise enzimática através de betalactamases do tipo carbapenemase (DOI & CHAMBERS, 2015).

A produção de PBPs com baixa afinidade aos betalactâmicos pode mediar a resistência bacteriana a esta classe de drogas, incluindo os carbapenêmicos (PAPP-WALLACE *et al.*, 2011), sendo esse mecanismo mais frequentemente observado entre as bactérias gram-positivas (DOI e CHAMBERS, 2015). Podem ser mencionadas como exemplo a produção de PBP2a, presente em isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina e também a carbapenêmicos (FUDA *et al.*, 2004), assim como a presença de PBP5 em isolados de *Enterococcus faecium*, determinando resistência à ampicilina e aos carbapenêmicos (HUJER *et al.*, 2005).

Em relação à alteração de proteínas de membrana celular (porinas), a ausência ou o *downregulation* da *Outer Membrane Porine D* (OprD), por exemplo, é responsável pela resistência de *Pseudomonas aeruginosa* aos carbapenêmicos, quando combinada à produção de betalactamase do tipo AmpC, que determina a expressão de uma cefalosporinase, tendo maior impacto na resistência ao imipenem (em relação aos demais carbapenêmicos), por ser este o substrato preferencial desta porina. Da mesma forma, a diminuição da expressão de OmpK35 e OmpK36 em *Klebsiella pneumoniae*, e OmpC e OmpF em *Enterobacter spp.* está associada à resistência aos carbapenêmicos (DOI e CHAMBERS, 2015).

As bombas de efluxo, por sua vez, são proteínas localizadas na membrana plasmática das bactérias, que tem por objetivo reconhecer agentes nocivos que tenham atingido o citoplasma ou o espaço periplasmático bacteriano, e levar à extrusão dessas substâncias antes que elas atinjam seu sítio de ação (AMARAL *et al.*, 2014). A expressão aumentada dessas bombas de efluxo faz com que a concentração intracelular dos antibióticos diminua, permitindo a sobrevivência das bactérias mesmo em concentrações externas elevadas de antibióticos, levando à resistência antimicrobiana (BLAIR *et al.*, 2014). Entre os microrganismos gram-negativos, a resistência a carbapenêmicos através deste mecanismo de ação tem sido relatada principalmente em *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* e *Acinetobacter baumannii* (PAPP-WALLACE *et al.*, 2011).

A resistência mediada por carbapenemases, enzimas do tipo betalactamase com capacidade de hidrolisar os antibióticos carbapenêmicos, teve crescimento expressivo nas duas últimas décadas, ganhando atenção principalmente pelo seu elevado potencial de disseminação pelo globo (JEAN *et al.*, 2015). Também, infecções por bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemase tem mostrado letalidade mais elevada em relação àquelas causadas por bactérias sensíveis aos carbapenêmicos (VAN DUIN, 2017).

De forma geral, as betalactamases são classificadas conforme seu grupo funcional (Bush-Jacoby-Medeiros, grupos de 1–4, com vários subgrupos) ou conforme sua composição molecular (Classes A-D de Ambler), sendo a sua maioria classificada como pertencente aos grupos 2d, 2f e 3 ou A, B ou D, respectivamente (JEAN *et al.*), conforme pode ser visto na **Tabela 2**.

As betalactamases da classe A tem como suas principais representantes as enzimas do tipo ESBL e KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), e são encontradas principalmente em enterobactérias, sendo frequentemente relacionadas à transmissão plasmidial (VASOO *et al.*, 2015). Além delas, destacam-se no grupo as enzimas das famílias IMI (*Imipenem-hydrolyzing β -lactamase*), SME (*Serratia marcescens enzyme*), SFC (*Serratia fonticola carbapenemase*), NMC-A (*non-metallo carbapenemase* da classe A), também identificadas com maior frequência em isolados da família Enterobacteriaceae e em espécies como *Pseudomonas aeruginosa* (JEON *et al.*, 2015).

Já as enzimas da classe B são chamadas de metalobetalactamases (MBL) em virtude de possuírem cátions divalentes (normalmente zinco) em seu sítio ativo, sendo a presença destes íons fundamental para a hidrólise do anel betalactâmico (JEAN *et al.*, 2015). Exemplos de membros desta classe incluem as betalactamases do tipo NDM (*New Delhi metallo- β -lactamase*), IMP (Imipenemase) e VIM (*Verona integron-encoded metallo β -lactamase*), que são capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas de primeira a quarta gerações, carbapenêmicos e combinações de betalactâmico e inibidores de betalactamase. Uma característica importante desta classe de enzimas é que elas preservam a função do aztreonam, antibiótico monobactâmico, porém, em virtude dos isolados normalmente produzirem também enzimas do tipo ESBL, capazes de hidrolisar esta droga, este antimicrobiano usualmente é ineficaz para tratamento de infecções por bactérias produtoras de carbapenemases da classe B (VASOO *et al.*, 2015).

Por fim, as carbapenemases da classe D são conhecidas como oxacilinasas ou enzimas OXA em virtude de sua elevada capacidade de hidrolisar oxacilina. Trata-se de um grupo bastante heterogêneo, com enzimas de espectro de ação bastante diverso (VASOO *et al.*, 2015). A primeira enzima desta classe capaz de hidrolisar antibióticos carbapenêmicos foi identificada pela primeira vez em 1985, em um isolado de *Acinetobacter baumannii* na Escócia, sendo nomeada de OXA-23. Deste então, outras carbapenemases foram identificadas, principalmente em *A. baumannii*, merecendo destaque a enzima OXA-48, que é carregada em um transposon (Tn1999) presente em plasmídeos, conferindo elevado potencial de

disseminação a esta enzima. Trabalhos *in vitro* em *A. baumannii* mostraram que essa enzima possui eficiência dez vezes maior para hidrolisar o imipenem, em relação a outras carbapenemases da classe (JEAN *et al.*).

Tabela 2 – Classificação das carbapenemases segundo Ambler e Bush-Jacoby-Medeiros.

Classe de Ambler	Grupo de Bush-Jacoby	Nome	Resistência mediada	Exemplos
A	2f	Carbapenemase do tipo serina	carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas, aztreonam	KPC GES SME1
B	3a	Metalobetalactamase	Todos os betalactâmicos, exceto aztreonam	IMP NDM VIM IND
D	2df	Carbapenemase	carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas, aztreonam	OXA

GES = *Guiana extended-spectrum β -lactamase*; IMP = imipenemase; IND = *Chryseobacterium indologenes metallo- β -lactamase*; KPC = *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*; NDM = *New Delhi metallo- β -lactamase*; OXA = oxacilinas; SME1 = *Serratia marcescens β -lactamase*; VIM= *Verona integron-encoded metallo- β -lactamase*.

Fonte: Modificado de MARTIROSOV& LODISE, 2016.

1.4 POLIMIXINA E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A polimixina B e a colistina (ou polimixina E) são agentes detergentes polipeptídicos catiônicos cíclicos derivados da bactéria gram-positiva *Paenibacillus polymyxa* (antigo *Bacillus polymyxa*) (SRINIVAS e RIVARD, 2017). Seu mecanismo de ação relaciona-se à perda da integridade da membrana celular por interação da droga, carregada positivamente, com o fosfolípido de membrana, carregado negativamente, pelo deslocamento competitivo

de cátions divalentes (cálcio e magnésio) necessários para a estabilidade da membrana. Com o resultado da perda da integridade da membrana, após atravessar o espaço periplasmático, a polimixina insere sua região hidrofóbica na membrana interna bacteriana, levando à lise bacteriana (SRINIVAS e RIVARD, 2017; KAYE *et al.*, 2015; GAO *et al.*, 2016).

Trata-se de classe de droga antiga, descoberta em 1947. Seu uso parenteral foi iniciado em 1962, porém em pouco menos de duas décadas, em virtude de sua elevada nefrotoxicidade, seu uso ficou restrito ao tratamento de infecções respiratórias por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística e às formulações tópicas, em combinação com outros antimicrobianos, para tratamento de infecções otológicas e oftalmológicas (KAYE *et al.*, 2015; FALAGAS *et al.*, 2010). Com a emergência da resistência aos carbapenêmicos, entretanto, a polimixina se tornou uma das opções terapêuticas remanescentes para o tratamento das infecções por bactérias gram-negativas multirresistentes (SRINIVAS & RIVARD, 2017), representadas principalmente por *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (KARAIKOS *et al.*, 2016). Esse fato fez com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reclassificasse a droga como antibiótico clinicamente importante para tratamento de infecção em humanos (AYDIN *et al.*, 2018).

As polimixinas não apresentam atividade contra anaeróbios e bactérias gram-positivas, visto que esses microrganismos não possuem membrana externa com lipopolissacarídeo (LPS). Entre os gram-negativos, várias bactérias apresentam resistência natural (ou intrínseca) à polimixina, incluindo *Brucella* spp., *Burkholderia cepacia* complex, *Edwardsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., e *Serratia* spp. Acredita-se que esse mecanismo de resistência esteja relacionado à expressão de genes constitutivos que levam à adição de moléculas catiônicas ao LPS, diminuindo a afinidade da polimixina ao seu sítio de ação (SRINIVAS e RIVARD, 2017).

A resistência adquirida das bactérias gram-negativas a essas drogas, por sua vez, normalmente está relacionada a modificações no LPS, como a adição de etanolamina ou aminoarabinose, que são capazes de diminuir a carga do LPS. Como a interação da polimixina com as bactérias é de ordem eletrostática, essa alteração inibe a ligação da droga ao LPS bacteriano (KAYE *et al.*, 2015). Esse mecanismo de resistência é determinado de forma cromossômica, impedindo sua transferência horizontal entre as espécies (SRINIVAS e RIVARD, 2017).

A heterorresistência bacteriana, definida como a emergência de resistência bacteriana em uma subpopulação outrora sensível a uma droga, foi descrita para polimixina recentemente em isolados de *Acinetobacter baumannii*. O seu surgimento está relacionado principalmente à utilização de doses sub-ótimas de polimixina (FALAGAS *et al.*, 2010). Além de ter sido descrito inicialmente em *A. baumannii*, relatos apontam para o fato desse mecanismo de resistência ter maior taxa de ocorrência nesta espécie, quando comparada com *K. pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (BAKTHAVATCHALAM *et al.*, 2017).

Recentemente, em 18 de novembro de 2015, foi descrito pela primeira vez um mecanismo de transmissão plasmidial relacionado à resistência à polimixina (KARAIKOS *et al.*, 2016). Trata-se do gene *mcr-1*, identificado inicialmente em *Escherichia coli* proveniente de fontes animais na China, que mostrou capacidade de transferência entre diferentes espécies, tais como *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*. Esse gene encontra-se no plasmídeo pHNSHP45, determinando a expressão da transferase PEtN (LIU *et al.*, 2016).

Pontos de corte para interpretação da sensibilidade à polimixina estão disponíveis pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) e *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI). Devido à sua baixa difusão em ágar, o método de disco-difusão para teste de sensibilidade antimicrobiana apresenta elevada margem de erro. O EUCAST não fornece nenhum ponto de corte relacionado a halo de inibição, enquanto que o CLSI fornece esse dado apenas para *P. aeruginosa* (KARAIKOS *et al.*, 2016). Os pontos de corte padronizados pelo EUCAST e pelo CLSI para o teste de microdiluição em caldo podem ser vistos no **Quadro 1**, abaixo:

Quadro 1 – Pontos de corte propostos para teste de susceptibilidade à polimixina pelo método de microdiluição em caldo.

	Concentração Inibitória Mínima (mg/L)						
	<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>P. aeruginosa</i>			<i>A. baumannii</i>	
	S	R	S	I	R	S	R
CLSI ^a	-	-	≤ 2	4	≥ 8	≤ 2	≥ 4
EUCAST	≤ 2	> 2	≤ 4	-	> 4	≤ 2	> 2

S: sensível; R: resistente; I: intermediário; CLSI: *Clinical & Laboratory Standards Institute*; EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*.

^aPontos de corte propostos para diâmetro da zona de inibição no teste de disco difusão para *P. aeruginosa*: S ≥ 10mm, R < 10mm.

Fonte: adaptado de KARAIKOS *et al.*, 2016.

Entre os anos de 2006 e 2009, foi verificado aumento de resistência à polimixina entre isolados de *K. pneumoniae* de 1,2% para 1,8% pelo estudo SENTRY (GALES *et al.*, 2011), sendo este fenômeno atribuído ao uso amplo e/ou inadequado desta droga no tratamento das infecções por bactérias gram-negativas multirresistentes (POIREL *et al.*, 2017). Essas porcentagens são bastante variáveis ao redor do globo, sendo as taxas mais elevadas entre isolados de *K. pneumoniae* provenientes da Ásia e da Europa (GIAMARELLOU, 2016). Estudo retrospectivo multicêntrico realizado na Turquia evidenciou crescimento da resistência à polimixina de 6% para 16% entre os isolados de *K. pneumoniae* entre os anos de 2013 a 2015. Neste trabalho, a porcentagem de resistência aos carbapenêmicos foi de 51,9% (AYDIN *et al.*, 2018).

Programa de vigilância global realizado entre os anos de 2012 e 2013 com 19719 isolados de enterobactérias evidenciou sensibilidade à polimixina de 98,4%, porém esse valor caiu para 88% quando analisadas apenas aqueles isolados resistentes aos carbapenêmicos (BRADFORD *et al.*, 2015). No Brasil, entre isolados provenientes de hospital terciário de São Paulo, foi evidenciado aumento na frequência de resistência à polimixina entre membros da família das enterobactérias de 6,6% para 9,4% entre os anos de 2010 e 2014 (ROSSI *et al.*, 2017).

1.5 ENTEROBACTERIACEAE

A família Enterobacteriaceae é composta por bactérias gram-negativas, não formadoras de esporo, aeróbias ou anaeróbias facultativas, com capacidade de fermentar glicose e outros açúcares, reduzir nitrato a nitrito e produzir catalase, porém não produzem oxidase, com exceção de *Plesiomonas*. São também conhecidas como enterobactérias, uma vez que o habitat principal de muitos dos microrganismos pertencentes a essa família é o trato gastrointestinal de uma série de animais, inclusive o homem (DONNENBERG, 2015).

Essa família é composta por mais de 25 gêneros, centenas de espécies e subespécies, além de milhares de sorotipos, sendo diferenciados pelas suas propriedades bioquímicas, estrutura antigênica e sequenciamento de ácidos nucleicos. Os patógenos deste grupo estão entre os principais causadores de infecções hospitalares, sendo esta família considerada por alguns autores como a mais importante das famílias bacterianas (TRABULSI *et al.*, 2005).

Os gêneros pertencentes à família Enterobacteriaceae podem ser classificados como patógenos primários, tais como *Salmonella* spp., *Shigella* spp. e *Yersinia pestis*, enquanto que

espécies pertencentes a outros gêneros importantes (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*) são classificados como oportunistas, visto que são agentes comensais da microbiota humana, participando da proteção das áreas colonizadas, porém com potencial de gerar diferentes síndromes clínicas, sendo então reconhecidos como alguns dos principais causadores de infecções em humanos, principalmente no ambiente nosocomial (GUENTZEL, 1996).

Trata-se de microrganismos ubiqüitários, sendo facilmente encontrados disseminados na natureza em ambientes como água e solo. Além de colonizarem o trato gastrointestinal de humanos, alguns indivíduos, tais como etilistas e pacientes portadores de *Diabetes mellitus*, apresentam elevadas taxas de colonização da orofaringe por esses patógenos (DONNENBERG, 2015). A colonização da orofaringe também ocorre com frequência em pacientes hospitalizados, independente do uso prévio de antibiótico (JOHANSON *et al.*, 1969).

Os principais gêneros e espécies da família Enterobacteriaceae de importância médica podem ser vistos no **Quadro 2**.

Quadro 2 – Principais gêneros e espécies de importância médica da família Enterobacteriaceae.

Gênero	Espécies
<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i> <i>koseri</i> <i>amalonaticus</i>
<i>Edwardsiella</i>	<i>tarda</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i> <i>sakasakii</i>
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i> <i>albertii</i>
<i>Hafnia</i>	<i>alvei</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>aerogenes</i> <i>pneumoniae</i> <i>oxytoca</i> <i>granulomatis</i>
<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>

<i>Pantoea</i>	<i>agglomerans</i>
<i>Plesiomonas</i>	<i>shigelloides</i>
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i> <i>vulgaris</i>
<i>Providencia</i>	<i>stuartii</i> <i>rettgeri</i>
<i>Salmonella</i>	<i>enterica</i>
<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>
<i>Shigella</i>	<i>dysenteriae</i> <i>flexneri</i> <i>sonnei</i> <i>boydii</i>
<i>Yersinia</i>	<i>pestis</i> <i>enterocolitica</i> <i>pseudotuberculosis</i>

Fonte: Modificado de DONNENBERG, 2015.

1.6 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS

A epidemia de infecções ERC teve início por volta do ano de 2000, sendo os primeiros casos identificados nos Estados Unidos da América (EUA) e na Grécia (WALSH, 2010). Hoje, nos EUA, estima-se ocorrência anual de 9300 casos dessas infecções, com cerca de 610 óbitos (MARSTON *et al.*, 2016). Infecções graves por ERC, tais como pneumonia e infecção de corrente sanguínea, estão associadas à letalidade em torno de 40% (TÄNGDÉN e GISKE, 2015).

As carbapenemases do tipo KPC, grupo A de Ambler, tiveram como epicentros EUA, Grécia, Itália, Israel e China. As metalobetalactamases (grupo B de Ambler), por sua vez, tiveram seus primeiros casos na Índia, na região dos Balcãs, no Oriente Médio e na Grécia. Já as OXA-carbapenemases, cuja principal representante é a OXA-48, tiveram como epicentros a América do Norte, Oriente Médio e alguns países da Europa ocidental (TÄNGDÉN e GISKE, 2015).

Na América do Sul, a carbapenemase do tipo KPC é a principal enzima envolvida na resistência das enterobactérias aos carbapenêmicos (BONELLI *et al.*, 2014), tendo sido detectada neste continente quatro anos após ser descrita pela primeira vez nos Estados Unidos da América, em 2001 (VILLEGAS *et al.*, 2006). Enzimas da classe B de Ambler (metalobetalactamases) e do tipo D (grupo OXA-48) também tem sido descritas pelo continente, sendo a ocorrência destas últimas esparsa (BONELLI *et al.*, 2014).

No estudo SENTRY, realizado na América Latina, *E. coli* e *K. pneumoniae* figuraram como 2º e 3º patógenos mais frequentes entre as infecções de corrente sanguínea (GALES *et al.*, 2012). Entre os isolados de *E. coli*, a resistência para os carbapenêmicos foi baixa, sem variação expressiva nos períodos estudados (1997-1999, 2003-2005 e 2008-2010). Já entre os isolados de *K. pneumoniae*, houve diferença estatisticamente significativa na frequência de resistência ao imipenem entre os dois últimos períodos estudados, com aumento de 0% para 5,1% na Argentina, e de 1,7% para 8,6% no Brasil (GALES *et al.*, 2012). Na Colômbia, há relatos de resistência a carbapenêmicos entre as enterobactérias de 10% para *Enterobacter cloacae* e 21,8% para *K. pneumoniae* (VARGAS-ALZATE *et al.*, 2017).

No Brasil, os primeiros relatos de infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase foram feitos em 2009, quando foram descritos quatro isolados de *K. pneumoniae* portadores do gene bla_{KPC-2}, determinante da carbapenemase do tipo KPC (MONTEIRO *et al.*, 2009). Esse fato foi seguido por um rápido crescimento na incidência de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase do tipo KPC no início da década de 2010, (ANTOCHEVIS *et al.*, 2018), principalmente nas regiões Sul e Sudeste. Ainda assim, para algumas regiões e estados do país, os dados ainda são escassos ou inexistentes (SAMPAIO e GALES, 2016), como é o caso do estado da Bahia. Em estudo de vigilância realizado por Bartolleti e colaboradores (2016) com 3085 isolados de *K. pneumoniae* provenientes de hospitais terciários de São Paulo, foi evidenciado crescimento de resistência a carbapenêmicos de 6,8% em 2011 para 35,5% em 2015, sendo 96,2% por produção de carbapenemase do tipo KPC.

Enquanto as carbapenemases do tipo KPC já são consideradas endêmicas no Brasil (BARTOLLETI *et al.*, 2016), até o ano de 2012 não havia relatos de circulação no país de carbapenemase do tipo NDM, enzimas da classe B de Ambler (metalobetalactamases) (JOHNSON e WOODFORD, 2013). A primeira descrição da circulação desta carbapenemase no Brasil foi feita em 2013, após identificação de isolado de *Providencia rettgeri* portadora do gene bla_{NDM-1} em fragmento de pele de paciente com pé diabético no Rio Grande do Sul

(CARVALHO-ASSEF *et al*, 2013). Os primeiros relatos de circulação deste gene nas regiões Norte e Nordeste do país foram feitos em 2018, quando Barberino e colaboradores (2018) descreveram um isolado de *K. pneumoniae* e outro de *Citrobacter freundii* carreando o gene bla_{NDM} em um hospital público do estado da Bahia.

1.7 FATORES DE RISCO PARA ÓBITO EM PACIENTES COM INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS

Além das escassas opções terapêuticas, a elevada mortalidade associada às infecções por ERC torna seu tratamento ainda mais desafiador. A mortalidade associada a estas infecções gira em torno de 50% (TRECARIKI e TUMBARELLO, 2017), com alguns relatos específicos de infecções por *Klebsiella pneumoniae* chegando a 72% (TUMBARELLO *et al.*, 2015). Neste aspecto, além do perfil de resistência bacteriana, fatores como idade e comorbidades também influenciam no desfecho do paciente (TUMBARELLO *et al.*, 2015).

Estudo realizado por Li e Ye (2017) apontou uma mortalidade mais elevada entre os casos de infecção de corrente sanguínea por isolados de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em relação aos sensíveis, sendo essa diferença atribuída a condições do hospedeiro (como cirurgias de grande porte) e ao atraso para o início de terapia antimicrobiana efetiva. Li e colaboradores (2018), por sua vez, encontraram como fatores de risco independentes para desfecho desfavorável entre pacientes com ICS por ERC exposição prévia a carbapenêmicos, neutropenia e gravidade do choque séptico.

McConville e colaboradores (2017) também estudaram infecções e episódios de colonização por ERC e encontraram como fatores de risco independentes para a mortalidade em 90 dias entre pacientes com infecção: admissão em unidade de terapia intensiva, Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) e hospitalização prévia nos últimos seis meses. Em trabalho realizado na China em que foram incluídos 164 episódios de infecção de corrente sanguínea por ERC, o ICC também foi fator de risco independente para o óbito, assim como a presença de choque séptico e o escore de bacteremia de Pitt. Em relação ao esquema antimicrobiano utilizado, esquemas de combinação, principalmente aqueles compostos por tigeiclina, tiveram a menor mortalidade intra-hospitalar do estudo. Também, neste trabalho, infecções

por enterobactérias produtoras de carbapenemase do tipo KPC apresentaram maior mortalidade em relação às produtoras de MBL (WANG *et al.*, 2018).

1.8 TRATAMENTO DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS

As ERC tem sido relacionadas à ocorrência de surtos nosocomiais e tem representado grande desafio para especialistas em virtude de suas limitadas opções terapêuticas (TRECARCHI e TUMBARELLO, 2017). Até o momento, o manejo antimicrobiano adequado não foi bem estabelecido, visto que dados provenientes de ensaios clínicos randomizados específicos sobre o tema são escassos ou inexistentes (TUMBARELLO *et al.*, 2018), sendo as principais recomendações baseadas em estudos observacionais (TUMBARELLO *et al.*, 2015). Estes trabalhos, em boa parte, apresentam limitações marcantes, que incluem: ausência de randomização para alocação dos pacientes, inconsistência na definição de terapia antimicrobiana combinada (muitas vezes envolvendo uso de drogas sem atividade *in vitro*, porém com suposta atividade sinérgica com uma segunda droga), tamanho amostral pequeno e falta de uniformidade na inclusão de infecções polimicrobianas (CARRARA *et al.*, 2018).

A maioria dos estudos sobre as infecções por ERC sugerem que terapia combinada é mais efetiva que a monoterapia, e está associada a uma menor mortalidade na maioria das situações clínicas, porém o melhor regime de combinação ainda não foi bem esclarecido pelos estudos disponíveis (TUMBARELLO *et al.*, 2015; FALCONE *et al.*, 2016; SHEU *et al.*, 2019). Há trabalhos observacionais, entretanto, que apontam a monoterapia como uma opção terapêutica válida para pacientes com infecções menos graves (GHAFUR *et al.*, 2017; TUMBARELLO *et al.*, 2018).

De forma geral, na prática clínica tem-se recorrido ao uso de terapia antimicrobiana combinada para o tratamento das infecções mais graves, levando-se em consideração dados de evidência fraca, porém promissora, fornecidos por alguns estudos observacionais que apontam que a terapia combinada estaria associada a uma menor mortalidade (JACOBS *et al.*, 2017). Trabalho de corte transversal realizado por Papst e colaboradores (2018) em hospitais da França, Grécia, Israel, Itália, Kosovo, Eslovênia, Espanha e Estados Unidos mostrou que a

maioria dos profissionais que tratam infecções por ERC (mais de 86% eram Infectologistas) optaram por regimes de combinação.

No contexto do uso de duas ou mais drogas, o meropenem permanece como opção terapêutica para aqueles isolados com concentração inibitória mínima (MIC) < 8mg/L, sendo usualmente utilizado na dose de 2g a cada 8 horas (o dobro da dose habitual). Antibióticos como polimixina, aminoglicosídeos, tigeciclina e fosfomicina também podem ser utilizados como parte da combinação em virtude dos padrões de sensibilidade mais frequentemente encontrados (BASSETTI *et al.*, 2017; TUMBARELLO *et al.*, 2018), porém taxas de resistência acima de 35% para estes antimicrobianos já foram relatadas em diferentes contextos epidemiológicos (TRECARCHI e TUMBARELLO, 2017).

A polimixina é considerada a droga com maior atividade contra enterobactérias resistentes a carbapenêmicos. Apesar disso, seu potencial nefrotóxico e neurotóxico pode limitar seu uso. Nesse sentido, também causa preocupação o risco de desenvolvimento de resistência no curso do tratamento antimicrobiano (MORRILL *et al.*, 2015). Há relatos de casos de infecções por *Klebsiella pneumoniae* tratadas com polimixina em monoterapia em que houve aumento da MIC de 0,75µg/mL para 1024µg/mL em apenas cinco dias de tratamento (LEE *et al.*, 2009).

Devido a questões científicas, barreiras burocráticas e questões econômicas, o desenvolvimento de novos antibióticos foi reduzido nas últimas décadas, levando a uma redução de 90% no número de novos antimicrobianos aprovados pelo FDA nos últimos 30 anos. Apenas cinco drogas com ação contra bactérias gram-negativas foram aprovadas por esta instituição entre 2001 e 2015. Esse fato determinou a necessidade de reincorporar drogas antigas ao arsenal terapêutico das infecções causadas por bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos (MONOGUE *et al.*, 2015).

Em 2015, houve a aprovação de duas novas combinações de antibióticos betalactâmicos com inibidores de betalactamase: ceftolozane/tazobactam e ceftazidime/avibactam, ambas liberadas pelas agências reguladoras dos Estados Unidos da América (FDA) e Europa (*European Medicines Agency*) (WRIGHT *et al.*, 2017). A primeira combinação, entretanto, não apresenta ação em bactérias produtoras de carbapenemases baseadas em serina (KPC), metalobetalactamases ou carbapenemases do tipo OXA (GIACOBBE *et al.*, 2018). Já a combinação de ceftazidime/avibactam é capaz de inibir enzimas do tipo ESBLs, AmpC, KPC, e boa parte das pertencentes ao grupo OXA-48, porém não tem atividade em metalobetalactamases (TUMBARELLO *et al.*, 2018). Em agosto de

2017, a combinação meropenem/varbobactam também foi liberada pelo FDA, sendo ativa contra ERC produtoras de betalactamase do tipo KPC, porém inativa contra metalobetalactamases (NDM ou VIM) ou enzimas OXA-48 (TUMBARELLO *et al.*, 2018).

Atualmente, mais de 30 moléculas encontram-se em estudo, sendo a maioria pertencente a classes preexistentes, principalmente com novos inibidores de betalactamase associados a betalactâmicos já existentes (WRIGHT *et al.*, 2017). Algumas destas drogas, seus mecanismos de ação e atividade sobre as betalactamases podem ser vistas no **Quadro 3**.

Quadro 3 – Agentes antimicrobianos em teste para tratamento das infecções por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos.

Agente	Classe	Espectro
Ceftaroline fosamil – avibactam	Betalactâmico + inibidor de betalactamase	Ativo contra isolados produtores de ESBL, KPC, AmpC, e algumas enzimas do grupo D (OXA-like); Inativo contra produtores de MBL.
Aztreonam – avibactam	Betalactâmico + inibidor de betalactamase	Ativo contra isolados produtores de ESBL, KPC, AmpC, OXA-48 e/ou MBL.
Imipenem – cilastatina – relebactam	Carbapenêmico + inibidor de betalactamase	Ativo contra isolados produtores de ESBL, KPC, Amp C. Atividade variável para enzimas OXA-48. Sem atividade em MBL.
Meropenem – nacubactam	Carbapenêmico + inibidor de betalactamase	Ativo contra betalactamases das classes A e C.
Plazomicina	Aminoglicosídeo	Ativo contra isolados produtores de ESBL, KPC, AmpC. Atividade variável para enzimas OXA-48. Sem atividade em MBL.

Eravaciclina	Tetraciclina	Ativo contra enzimas dos tipos KPC, MBL e/ou OXA-48.
Cefiderocol	Cefalosporina siderófora	Ativo contra enzimas dos tipos KPC, MBL e/ou OXA-48.

Fonte: Adaptado de TUMBARELLO *et al.*, 2018.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL: Caracterizar os episódios de infecção de corrente sanguínea (ICS) causada por enterobactérias em hospitais terciários de Salvador, Bahia.

2.2 ESPECÍFICOS:

- 1) Descrever o perfil sócio-demográfico, as características clínicas dos pacientes do estudo e determinar a taxa de letalidade das ICS;
- 2) Identificar as principais Enterobactérias causadoras de ICS na população estudada e seu perfil de sensibilidade antimicrobiana;
- 3) Diferenciar a origem das infecções (comunitárias vs. relacionadas à assistência à saúde);
- 4) Determinar a frequência de ICS por ERC na população estudada;
- 5) Descrever fatores de risco para infecções por ERC;
- 6) Descrever fatores de risco para óbito dos pacientes com ICS, com análise de subgrupo para os pacientes com ICS por ERC;
- 7) Descrever os principais regimes antimicrobianos utilizados para ICS por ERC nos locais de estudo.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Local do Estudo: Este estudo foi conduzido nos Hospitais São Rafael (HSR) e Hospital da Bahia (HBA). A primeira instituição, HSR, é um hospital terciário localizado no bairro de São Marcos, Salvador, Bahia, sendo responsável por realizar atendimentos de média e alta complexidade, tais como hemodiálise e transplante de medula óssea, sendo considerado referência em áreas como Oncologia, Neurologia, Nefrologia, Transplante de medula óssea e pesquisa com células-tronco. A unidade conta com 356 leitos de internação distribuídos em dois prédios, cada um com dez andares, unidade de emergência com 22 leitos de observação para adulto e cinco pediátricos, 68 leitos de terapia intensiva e semi-intensiva e 12 salas de cirurgia, além de duas salas para procedimentos hemodinâmicos. Nessa estrutura, são realizados cerca de 2000 atendimentos por dia. No período do estudo, o público do HSR era formado, em sua maioria, por pacientes que vinculados a planos de saúde e também por pacientes que utilizavam o Sistema Único de Saúde (SUS).

O Hospital da Bahia (HBA), por sua vez, está localizado no bairro da Pituba, também em Salvador, e realiza atendimentos de média e alta complexidade. No período do estudo, o hospital dispunha de 283 leitos de internamento em atividade, em processo de ampliação com novo prédio de 19 andares. Oferece atendimento em múltiplas especialidades, como Hematologia e Hemoterapia, Infectologia, Cardiologia, Cirurgia Geral e Neurocirurgia. Conta com unidade de emergência, unidades de terapia intensiva cardiológica, neurológica e geral, com 19, 18 e 30 leitos respectivamente, além de 26 leitos de semi-intensiva. O hospital também conta com serviço de hemodinâmica cardiovascular intervencionista, com duas unidades de hemodinâmica. Realiza serviço médico assistencial para pacientes particulares e conveniados a planos de saúde, de acordo com a Agência Nacional de Saúde Suplementar, sem leitos destinados para o SUS. Assim como o HSR, atende pacientes, na sua maioria, oriundos da região metropolitana de Salvador (RMS).

Desenho do estudo: Caso-controle.

Critérios de Inclusão: A população do estudo foi composta por pacientes com de ambos os sexos com hemocultura positiva para enterobactérias, configurando infecção de corrente sanguínea, provenientes dos hospitais São Rafael e Hospital da Bahia.

Critérios de exclusão: Foram excluídas amostras provenientes do mesmo paciente, coletadas na mesma data e que exibiam crescimento de microrganismos da mesma espécie e com perfil de sensibilidade semelhante (amostras repetidas). Também foram excluídas amostras com crescimento de microrganismos gram-negativos não pertencentes à família Enterobacteriaceae. Amostras provenientes do mesmo paciente durante um único internamento, representando o mesmo evento infeccioso, ainda que coletadas em datas diferentes foram excluídas (2ª entrada no estudo). Ainda foram excluídos do estudo os isolados provenientes de pacientes com idade inferior a 18 anos.

Período: Foram analisadas as amostras de hemoculturas que preencheram os critérios de inclusão no período de 1º de Abril de 2016 a 31 de Março de 2017 no HSR e do período de 1º de Março de 2017 a 28 de Fevereiro de 2018 no HBA.

Coleta de dados: Os dados microbiológicos de identificação e perfil de sensibilidade foram obtidos do laboratório de microbiologia dos hospitais, sendo solicitados pelas equipes assistentes conforme protocolo institucional. Todas as bactérias gram-negativas isoladas de hemocultura foram armazenadas em tubo com ágar inclinado para transporte. A cada semana, estas bactérias foram enviadas para o Laboratório de Pesquisa em Microbiologia (LPMC) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Informações referentes à data de admissão, internação prévia em outra unidade hospitalar, data de positividade da primeira cultura realizada, tipo de infecção, comorbidades, evolução clínica e desfecho do paciente foram obtidas através de questionário clínico-epidemiológico específico, preenchidos com dados obtidos através da revisão dos prontuários médicos disponibilizados pelas instituições participantes do estudo (**Anexos 1 e 2**).

Identificação das bactérias e perfil de sensibilidade: Todas as bactérias foram identificadas por metodologias padronizadas e retestadas quando necessário. No HSR e no HBA, as amostras de hemocultura foram analisadas no sistema de detecção microbiana automatizado BacT/ALERT® 3D (Biomérieux). No HSR, uma vez identificada positividade da hemocultura, foi utilizada a tecnologia MALDI-TOF (*matrix assisted laser desorption/ionization– time offlight*) para identificação de micro-organismos. No HBA, a identificação bacteriana foi realizada através do VITEK2® (bioMérieux, Hazelwood, MO).

Após a identificação, o antibiograma foi realizado por meio do aparelho automatizado VITEK 2® em ambos os hospitais.

Seguindo recomendações do CLSI, os antimicrobianos testados frente a enterobactérias foram: ampicilina, ampicilina/sulbactam, amicacina, cefuroxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, colistina, piperaciclina/tazobactam, gentamicina, tigeciclina, imipenem, meropenem, e ertapenem.

Resistência aos carbapenêmicos: Foi utilizada a definição do *Centers For Disease Control and Prevention* (CDC) para classificar as enterobactérias como resistentes aos carbapenêmicos. Nesta definição, são classificados como ERC: 1) isolados de Enterobacteriaceae que apresentam resistência a ertapenem, imipenem, meropenem ou doripenem (MIC \geq 2 μ g/mL para ertapenem e MIC \geq 4 μ g/mL para doripenem, meropenem, ou imipenem) ou 2) isolados de Enterobacteriaceae com documentação de produção de carbapenemase. Para bactérias que possuem perfil de sensibilidade ao imipenem intrinsecamente alterado (*Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp.) resistência a outros carbapenêmicos que não o imipenem é necessária (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

Infecções polimicrobianas: Foram classificadas como infecções polimicrobianas aquelas em que houve identificação de múltiplos microrganismos (pelo menos duas espécies bacterianas diferentes) durante o mesmo evento infeccioso (SHORT *et al.*, 2014). Para análise de características sócio-demográficas (ex. idade, gênero, desfecho), foi contabilizado um único episódio de infecção para cada infecção polimicrobiana. Para as análises de características relativas aos isolados bacterianos (ex. sensibilidade e resistência aos antimicrobianos) foram consideradas todas as amostras e isolados provenientes de cada evento infeccioso estudado. Nas análises estratificadas por perfil de sensibilidade (isolados sensíveis vs. resistentes a carbapenêmicos) foram excluídas todas as infecções polimicrobianas.

Classificação conforme fonte de ICS: Os pacientes foram classificados como portadores de ICS adquirida na comunidade ou com infecção relacionada à assistência à saúde. Conforme Portaria 2626 do Ministério da Saúde, de 1º de Maio de 1998, foi classificada como infecção comunitária: 1) aquela constatada ou em incubação no ato de admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior; 2) a infecção associada com complicação ou

extensão da infecção já presente na admissão, a menos que houvesse troca de microrganismos com sinais ou sintomas fortemente sugestivos da aquisição de nova infecção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1998). Foram classificadas como infecções associadas à assistência à saúde: 1) aquelas iniciadas após 48h da admissão hospitalar; 2) aquelas manifestadas em pacientes que vinham em uso de terapia intravenosa em domicílio, sob cuidados com feridas crônicas; 3) infecções em pacientes em esquema de hemodiálise ou quimioterapia ambulatorial nos últimos 30 dias; 4) infecções em pacientes com histórico de hospitalização por pelo menos dois dias nos últimos 90 dias e; 5) infecções manifestadas em pacientes residentes em casas de longa permanência para cuidados à saúde (FRIEDMAN *et al.*, 2002).

Colonização por gram-negativos resistentes a carbapenêmicos: Foram considerados como pacientes colonizados por gram-negativos resistentes a carbapenêmicos aqueles pacientes cujos *swabs* de vigilância identificaram crescimento destas bactérias, bem como aqueles pacientes que apresentaram infecções prévias por gram-negativos resistentes a carbapenêmicos.

Escores clínicos: Para caracterização clínica da população do estudo foram utilizados o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), o escore de bacteremia de Pitt, o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e o *Quick SOFA* (qSOFA).

* **Índice de Comorbidades de Charlson (ICC):** As comorbidades dos pacientes do estudo foram classificadas conforme ICC. Trata-se de método desenhado para predizer a mortalidade em um ano de acordo com as comorbidades prévias dos pacientes (CHARLSON *et al.*, 1987), padronizando a avaliação da associação entre comorbidades e mortalidade por qualquer causa (BAHLIS, 2016). Este escore incorpora idade a 19 diferentes condições clínicas, com diferentes pesos, cujos valores variam conforme seu impacto na mortalidade (**Tabela 3**). Escores maiores que cinco pontos são considerados elevados, tendo mortalidade em um ano de 100% (CHUANG *et al.*, 2017).

Tabela 3 – Índice de Comorbidades de Charlson ajustado pela idade.

Peso	Comorbidade
1	Infarto agudo do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença vascular periférica Doença cerebrovascular Demência Doença pulmonar obstrutiva crônica Doença do tecido conjuntivo Doença ulcerosa do trato gastrointestinal Doença hepática leve Diabetes sem complicação Idade*
2	Hemiplegia Disfunção renal moderada/grave Diabetes com complicação (neuropatia, retinopatia ou nefropatia) Tumor/leucemia/linfoma
3	Doença hepática moderada/grave
6	Tumor sólido metastático Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

* 1 ponto é acrescentado para pacientes com idade entre 51-60 anos, 2 pontos para aqueles entre 61-70 anos, 3 pontos para aqueles entre 71-80 anos, e 4 pontos para aqueles com 81 ou mais anos.

Fonte: Adaptado de WU *et al*, 2015, PARK *et al*, 2018.

* **Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)**: Trata-se de critério clínico-laboratorial utilizado para identificar os pacientes em sepse, definida como disfunção orgânica potencialmente fatal que é causada por uma resposta imune desregulada frente à infecção. A disfunção orgânica é identificada quando há um aumento de dois pontos no escore em consequência da infecção. Para aqueles pacientes que não dispõem do SOFA basal (pré-infecção), assume-se que seja zero quando não forem conhecidas disfunções orgânicas preexistentes (SINGER *et al.*, 2016). Os parâmetros utilizados para cálculo do SOFA podem ser vistos no **Quadro 4**.

Quadro 4 – Pontuação conforme *Sequential Organ Failure Assessment Score* – SOFA.

Sistema/Pontos	0	1	2	3	4
Respiratório					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	<400	<300	< 200 com suporte respiratório	<100 com suporte respiratório
Coagulação					
Plaquetas (x10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
TGI (Hepático)					
Bilirrubinas (mg/dL)	< 1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 5,9	6,0 a 11,9	≥ 12,0
Cardiovascular					
Pressão arterial	PAM ≥ 70mmHg	PAM < 70mmHg	Dopamina < 5 ou Dobutamina em qualquer dose	Dopamina 5,1-15 ou noradrenalina ou epinefrina ≤0.1	Dopamina >15 ou noradrenalina ou epinefrina > 0.1
Nervoso					
ECG	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal					
Creatinina (mg/dL) e/ou	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 a 3,4	3,5 a 4,9	> 5,0
Diurese (mL/dia)				< 500	< 200

ECG – Escala de Coma de Glasgow; FiO₂ – Fração inspirada de oxigênio; PAM – Pressão Arterial Média; PaO₂ – Pressão arterial de oxigênio. TGI – Trato Gastrointestinal.

Fonte: Adaptado de SINGER *et al.*, 2016.

* **Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA):** Trata-se de instrumento utilizado para *screening* à beira-leito de pacientes com suspeita de infecção que possuam risco maior de desfechos adversos (SINGER *et al.*, 2016). Os critérios usados nesse score são: 1) pressão arterial sistólica < 100 milímetros de mercúrio (mmHg); 2) frequência respiratória maior ou igual a 22 incursões por minuto e; 3) alteração do estado mental definida por Escala de Coma

de Glasgow < 15. Cada variável conta um ponto no escore, podendo, portanto, a pontuação variar de 0 a 3. Uma pontuação igual ou maior que dois (02) indica maior risco de mortalidade ou permanência prolongada em unidade de terapia intensiva (FREUND *et al*, 2017). Para o cálculo, são considerados os piores valores obtidos nas 24h antes ou depois da coleta da hemocultura (BURNHAMA & KOLLEF, 2018).

* **Escore de Bacteremia de Pitt:** Trata-se de escore de gravidade validado para caracterização de casos de bacteremia, cujo objetivo principal é estimar a mortalidade a curto prazo destes episódios (ROTH *et al*, 2017). É calculado com dados obtidos na data da coleta da hemocultura, sendo levados em consideração os piores parâmetros obtidos nas 24h (PATERSON *et al.*, 2004). A pontuação obtida varia de 0 a 14 pontos, conforme pode ser visto na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Escore de bacteremia de Pitt.

Critério	Pontuação
Febre	
$\leq 35^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 40^{\circ}\text{C}$	2
35,1 – 36 $^{\circ}\text{C}$ ou 39,0 a 39,9 $^{\circ}\text{C}$	1
36,1 – 38,9 $^{\circ}\text{C}$	0
Hipotensão	2
Hipotensão aguda com queda da PAS >30mmHg e PAD > 20mmHg OU	
Necessidade de vasopressor OU	
PAS < 90mmHg	
Ventilação Mecânica	2
Parada cardíaca	4
Estado mental	
Alerta	0
Desorientado	1
Torporoso	2
Comatoso	4

*PAS: Pressão arterial sistólica. **PAD: Pressão arterial diastólica.

Fonte: Adaptado de PATERSON *et al.*, 2004.

Identificação dos principais genes determinantes de resistência aos carbapenêmicos: Para isolados resistentes a carbapenêmicos, foi realizada no Laboratório de Pesquisa em Microbiologia Clínica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, em trabalho conduzido por outro membro do grupo de pesquisa, a confirmação genotípica dos mecanismos de resistência através de reações em cadeia da polimerase, conforme protocolo do laboratório.

A extração DNA foi realizada a partir de cinco colônias bacterianas cultivadas em TSA por 18 a 24 horas a $36 \pm 1^\circ\text{C}$. As colônias foram ressuspensas em 100 μL de água MilliQ estéril em tubos de microcentrífuga com capacidade de 1,5mL, incubadas em banho-maria a 95°C por 10 minutos, e posteriormente centrifugadas a 12.000rpm por 2 minutos. O sobrenadante contendo o material genético foi transferido para outro tubo de microcentrífuga e armazenado a -20°C até a realização da PCR. Para cada extração, um tubo de microcentrífuga contendo apenas água MilliQ sofreu os mesmos procedimentos empregados para as suspensões bacterianas, constituindo o controle negativo. Foram realizadas quatro reações de PCR *multiplex* de acordo com o protocolo desenvolvido por Dallene e colaboradores em 2010 para os genes *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{OXA-1-like}, *bla*_{CTX-M} (grupo 1, 2, 9), *bla*_{GES}, *bla*_{OXA-48-like}, *bla*_{VIM} e *bla*_{KPC}. Adicionalmente, foram realizadas três reações *simplex* de acordo com o protocolo de Zwaluw e colaboradores (2015) para os genes *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM} e *bla*_{OXA-23-like}. As sequências dos *primers* utilizados podem ser vistas no **Quadro 5**. Para cada reação, foi preparada uma mistura (*mix*) de 25 μl contendo 12,5 μl de GoTaqColorless Master Mix (Promega) 1-2 μL de DNA bacteriano, e uma concentração variável de sequências iniciadoras (*primers*). O controle negativo correspondeu ao *mix* sem adição do DNA. As reações foram executadas no termociclador Mastercycler Gradient (Eppendorf) sob distintas condições de amplificação.

Para visualização e interpretação dos perfis genotípicos os produtos de amplificação foram submetidos a uma eletroforese em gel de agarose 2,0% (Fisher), em tampão TBE 1x (TRIS 0,089M Ácido Bórico 0,089M EDTA 0,002M), à 100v e 100A por 1h e 50 minutos. Foram adicionados em cada poço do gel cerca de 5 μL dos produtos amplificados, juntamente com 3 μL o tampão de corrida 6x (New England – Biolabs). O marcador de peso molecular de 100pb (ThermoScientific) foi adicionado no primeiro e último poço. Posteriormente o gel foi corado com solução de brometo de etídio 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Invitrogen) por 30 min e descorado em

água MilliQ estéril por 30 min. A visualização dos fragmentos amplificados e captura da imagem foi realizada no fotodocumentador GEL DOC XR (Bio-rad).

Quadro 5 – *Primers* utilizados na Reação de Polimerase em Cadeia (PCR).

PCR	Nome do <i>primer</i>	Sequência do <i>primer</i> (5' – 3')	Gene	Tamanho do <i>amplicom</i>
Multiplex I – <i>bla</i> TEM, <i>bla</i> SHV, <i>bla</i> OXA	MultiTSO-T_for	CAT TTC CGT GTC GCC CTT ATT C	Variantes TEM-1 e TEM-2	800
	MultiTSO-T_rev	CGT TCA TCC ATA GTT GCC TGA C		
	MultiTSO-S_for	AGC CGC TTG AGC AAA TTA AAC	SHV, incluindo variante SHV-1	713
	MultiTSO-S_rev	ATC CCG CAG ATA AAT CAC CAC		
	MultiTSO-O_for	GGC ACC GAT TCA ACT TTCA AG	Variantes OXA-1, OXA-4 e OXA-30	564
	MultiTSO-O_rev	GAC CCC AAG TTT CCT GTA AGT G		
Multiplex II – <i>bla</i> CTX-M	Ctx-mmulti- grp1 f	TTA GGA ART GTG CCG CTG YA	Grupo-1- CTX-M CTX-M-1, CTX-M-3 e CTX-M-15	688
	Ctx-mmulti- grp1 r	CGA TAT CGT TGG TGG TRC CAT		
	Ctx-mmulti- grp2 r	CGT TAA CGG CAC GAT GAC	Grupo CTX-M 2 - incluindo CTX-M-2	404
	Ctx-mmulti- grp2 f	CGA TAT CGT TGG TGG TRC CAT*		
	Ctx-mmulti- grp9 f	TCA AGC TGC CAT CGG T	Grupo 9 CTX-M	561
	Ctx-mmulti- grp9 r	TGA TTC TCG CCG CTG AAG		
Multiplex III – <i>bla</i> GES, <i>bla</i> OXA-48-like	MultiGES_for	AGC GGC TAG ACC GGA AAG	GES -1 a GES-9 e variantes GES-11	399
	MultiGES_rev	TTT GTC CGT GCT CAG GAT		
	MultiOXA-8_for	GCT TGA TCG CCC TCG ATT	OXA-48-like	281
	MultiOXA-8_rev	TTCGGCTTGACTCGGCTGA		
Multiplex VI – <i>bla</i> KPC, <i>bla</i> VIM	MultiVIM_for	GATGGTGTGGTGGTCGCATA	VIM, incluindo variantes VIM-1 e VIM-2	390
	MultiVIM_rev	CGAATGCGCAGCACCAG		
	MultiKPC_for	CATTCAAGGGCTTTCTTGCTGC	Variantes KPC-1 a KPC-4	538
	MultiKPC_rev	ACG ACG GCA TAG TCA TTT GC		
Simple x I – <i>bla</i> IMP	IMP-F	GGA ATA GAG TGG CTT AAY TCT C	Variantes IMP	233
	IMP-R2	GGT TTA AYA AAA CAA CCA CC		
Simple x II – <i>bla</i> ND _M	NDM_MP-F	TCCTTGATCAGGCAGCCACC	Variantes NDM	591
	NDM_MP-R	CGCATTAGCCGCTGCATTGA		
Simple x III – <i>bla</i> OXA ₁	OXA_23-F	GAT CGG ATT GGA GAA CCA GA	OXA-23-like	501
	OXA_23-R	ATTTCTGACCGCATTTCAT		

Fonte: Adaptado de LEAL *et al.*, 2019.

Análise de esquemas antimicrobianos utilizados: Foram avaliados os esquemas antibióticos utilizados empiricamente e ajustados após resultado de cultura. Foram consideradas drogas ativas *in vitro* aquelas para as quais o antibiograma automatizado indicou sensibilidade. Foi considerada terapia antimicrobiana combinada o uso de dois ou mais antimicrobianos ativos *in vitro*.

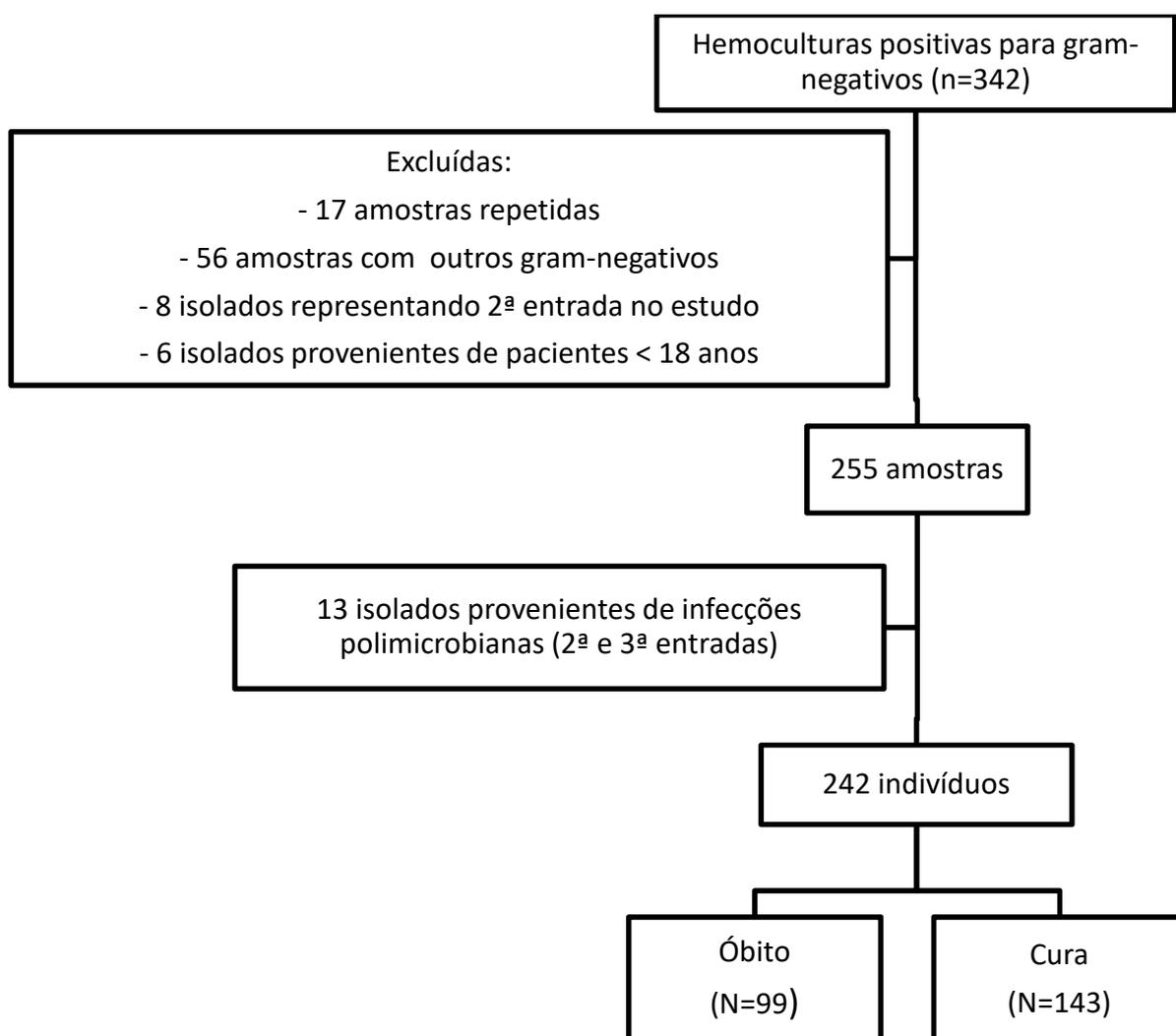
Análises estatísticas: Foram analisadas variáveis categóricas (ex.: gênero, desfecho, sintomas, comorbidades) e numéricas (idade, tempo de internamento na enfermaria, tempo referente à utilização de antibiótico, etc). Para as variáveis categóricas, foram calculadas frequências absolutas e relativas (expressas em percentual), aplicadas na construção das tabelas e das figuras. O valor-*p* foi obtido através dos testes Qui-quadrado, exato de Fisher e Kruskal-Wallis. Para as variáveis contínuas não-paramétricas (ex.: idade, duração do internamento, tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), ICC, SOFA), foram calculadas medidas de tendência central (média e/ou mediana) e de dispersão (intervalos interquartílicos [IQRs] e/ou desvio-padrão [DP]). Utilizou-se uma análise do tipo caso-controle aninhado para identificação dos fatores de risco para os desfechos estudados, com cálculo de *Odds Ratio* (OR). Uma análise de sobrevivência para os pacientes com infecções por enterobactérias sensíveis vs. resistentes a carbapenêmicos foi realizada através do método de Kaplan-Meier, com valor de *p* calculado pelo teste de Log-rank.

Comitê de Ética em Pesquisa: Este trabalho faz parte do projeto intitulado “Perfil de resistência e padrão genético entre patógenos gram-negativos isolados em infecções de corrente sanguínea (ICS) de origem comunitária e hospitalar na região metropolitana da cidade de Salvador, Bahia”. O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem/UFBA, com emenda aprovada em 2017 (CAAE 30904614.2.0000.5531; parecer 2.170.080). O estudo também foi submetido à aprovação do CEP do Hospital São Rafael, com aprovação em 05/12/2017 (CAAE 79250817.4.0000.0048), e do Hospital da Bahia, com aprovação em 11/10/2017 (CAAE 30904614.2.3006.5606). Os referidos pareceres consubstanciados podem ser vistos nos **Anexos III, IV e V**.

4 RESULTADOS:

No período de 1º de Abril de 2016 a 28 de Fevereiro de 2018, 342 hemoculturas preencheram os critérios de inclusão do estudo. Foram excluídas: 17 amostras repetidas, 56 amostras com outros gram-negativos não pertencentes à família das Enterobactérias, 8 isolados representando 2ª entrada no estudo e 6 isolados provenientes de pacientes com idade inferior a 18 anos. Das 255 amostras remanescentes, 13 correspondem a 2º ou 3º isolados de infecções polimicrobianas, permanecendo 242 casos de ICS, provenientes de 242 indivíduos, conforme pode ser visto na **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de amostras e pacientes com infecção de corrente sanguínea do estudo.



Considerando os 242 episódios de ICS, a mediana de idade dos pacientes foi de 68 anos, variando de 18 a 98 anos (IQR 55 – 79), com 65,7% dos pacientes com idade superior a 60 anos. A maioria (53,3%) foi do sexo masculino e mais de 80% precisou de internamento em unidade de terapia intensiva (UTI) ou semi-intensiva. Foram classificadas como IRAS 81,4% (197/242) dos episódios, com letalidade geral de 40,9%. Pouco mais de 40% pacientes apresentaram escore de bacteremia de Pitt ≥ 4 , e 35,1% dos pacientes apresentavam doença onco-hematológica. A mediana do tempo de internação foi de 18 dias, variando de zero a 184 dias (IQR: 9 – 35), conforme pode ser visto da **Tabela 5**.

A mediana do ICC foi de 5 pontos (IQR 3 – 7). Em relação às comorbidades avaliadas neste escore, “tumor, leucemia, linfoma”, doença renal moderada e diabetes com e sem complicação foram as mais frequentes na população estudada.

Tabela 5 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias provenientes de hospitais terciários de Salvador, Bahia (N=242).

Característica	Frequência % (N=242)
Mediana de idade (IQR)	68 anos (55 – 79)
Faixa etária	
≤ 40 anos	13,2
41 a 60 anos	21,1
61 a 80 anos	44,2
≥ 81 anos	21,5
Sexo	
Masculino	53,3
Feminino	46,7
Infecção polimicrobiana	7,9
Tempo de internação (IQR)	18 dias (9 – 35)
Admissão em UTI ou semi-intensiva	80,2
Mediana do ICC¹ (IQR)	5,0 (3 – 7)
ICC¹ ≥ 3	75,9
Tumor, leucemia, linfoma	32,8
Doença renal moderada	23,7
Diabetes sem complicação	17
Doença cérebro-vascular	17
Doença vascular periférica	12,9
Diabetes com complicação	12,4
Tumor maligno, metástase	12
Hemiplegia ou paraplegia	8,7
Insuficiência cardíaca congestiva	7,9

Doença pulmonar crônica	7,5
Infarto agudo do miocárdio	7,1
Doença hepática moderada a grave	6,2
Demência	5,8
Úlcera	5,4
Doença hepática leve	5,0
Doença do tecido conjuntivo	1,2
SIDA	0
IRAS	81,4
Escore de Pitt² ≥ 4	43,6
Óbitos	40,9

¹ICC foi desconhecido para um dos 242 pacientes. ²Escore de Pitt foi desconhecido para um paciente.

IQR: Intervalo Interquartil; ICC: Índice de Comorbidades de Charlson; SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; IRAS: Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.

Fonte: a autora.

Considerando os isolados provenientes de ICS monomicrobianas (n=223), a distribuição conforme espécie de enterobactéria pode ser vista da **Tabela 6**. *Escherichia coli* e *K. pneumoniae* foram as espécies mais frequentes, representando 78% dos isolados.

Tabela 6 – Frequência de enterobactérias isoladas em hemoculturas de pacientes com infecções de corrente sanguínea monomicrobianas provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.

Bactéria	Número de isolados (%)
<i>Escherichia coli</i>	98 (43,9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	76 (34,1%)
<i>Proteus mirabilis</i>	13 (5,8%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10 (4,5%)
<i>Serratia marcescens</i>	07 (3,1%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	07 (3,1%)
<i>Morganella morganii</i>	04 (1,8%)
<i>Citrobacter braakii</i>	02 (0,9%)
<i>Citrobacter koserii</i>	02 (0,9%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	02 (0,9%)
<i>Providencia stuartii</i>	01 (0,5%)
<i>Citrobacter freundii</i>	01 (0,5%)
Total	223 (100%)

Fonte: a autora.

Ao total, houve 19 infecções polimicrobianas, compreendendo 32 isolados de enterobactérias (incluídos no estudo) e 07 isolados de outros bacilos gram-negativos (BGN) não incluídos no estudo. A distribuição de espécies e frequência das infecções polimicrobianas pode ser vista na **Tabela 7**.

O perfil de resistência antimicrobiana das bactérias isoladas com maior frequência (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*) podem ser vistos na **Tabela 8**, incluindo aqueles isolados provenientes de infecções polimicrobianas. Não houve uniformidade na testagem dos isolados a todos os antimicrobianos, sendo então reportadas as taxas de sensibilidade relativas apenas aos isolados testados para cada droga (coluna da direita da **Tabela 8**).

Entre os isolados de *E. coli*, não foi identificada resistência a nenhum dos carbapenêmicos, à tigeciclina ou à polimixina. Destaca-se também baixa resistência aos aminoglicosídeos (amicacina – 3%; gentamicina – 9,1%) e ao betalactâmico com inibidor de betalactamase piperacilina/tazobactam (1,9%).

Tabela 7 - Distribuição das espécies bacterianas em casos de infecções de corrente sanguínea polimicrobianas (N=19) provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.

Bactérias isoladas	Número de infecções (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	4/19 (21%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + outro BGN	4/19 (21%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Escherichia coli</i>	3/19 (15,8%)
<i>Serratia marcescens</i> + <i>K. aerogenes</i>	1/19 (5%)
<i>Proteus mirabilis</i> + outro BGN	1/19 (5%)
<i>E. coli</i> + outro BGN	1/19 (5%)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i>	1/19 (5%)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>K. aerogenes</i>	1/19 (5%)
<i>E. cloacae</i> + <i>K. aerogenes</i>	1/19 (5%)
<i>P. stuartii</i> + outro BGN	1/19 (5%)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i> + <i>S. marcescens</i>	1/19 (5%)
Total	19 (100%)

BGN: Bacilo gram-negativo.

Fonte: a autora.

Tabela 8 - Perfil de resistência aos antimicrobianos dos isolados de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* e *E. cloacae* identificados em hemoculturas de pacientes com infecções de corrente sanguínea em dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.

Antimicrobiano	<i>E. coli</i> (N=103)		<i>K. pneumoniae</i> (N=90)		<i>P. mirabilis</i> (N=18)		<i>E. cloacae</i> (N=12)	
	%	Resistentes/Testados	%	Resistentes/Testados	%	Resistentes/Testados	%	Resistentes/Testados
Amicacina	3	3/100	6,8	6/88	47,1	8/17	0	0/12
Ampicilina/Sulbactam	24,5	23/94	64,8	57/88	58,8	10/17	100	10/10
Cefepime	25,2	26/103	64	57/89	66,7	12/18	36,4	4/11
Ceftazidima	25	25/100	63,2	55/88	80	12/15	50	3/6
Ceftriaxona	25,5	26/102	64	57/89	78,6	11/14	50	3/6
Cefuroxima	25,5	26/102	66,7	60/90	80	12/15	87,5	7/8
Ciprofloxacina	37	37/100	58	51/88	66,7	12/18	8,3	1/12
Colistina	0	0/59	13	6/46	NA	NA	0	0/6
Gentamicina	9,1	9/99	42,5	37/87	66,7	12/18	8,3	1/12
Piperaciclina/tazobactam	1,9	2/103	55,6	50/90	58,8	10/17	33,3	3/9
Tigeciclina	0	0/90	3,7	3/81	NA	NA	0	0/12
Ertapenem	0	0/103	34,4	31/90	55,6	10/18	9,1	1/11
Imipenem	0	0/101	29,5	26/88	64,3	9/14	9,1	1/11
Meropenem	0	0/103	31,1	28/90	55,6	10/18	9,1	1/11

NA – não se aplica.

Fonte: a autora.

Entre os isolados de *K. pneumoniae*, a resistência aos carbapenêmicos foi mais frequente (ertapenem: 34,4%; imipenem: 29,5%; meropenem 31,1%). A amicacina teve sua efetividade preservada na maioria dos isolados, com resistência em apenas 6,8% das amostras. Para a gentamicina, por sua vez, a resistência foi de 42,5%. Para este patógeno, a resistência à combinação piperacilina/tazobactam foi de 55,6%.

Entre os 18 isolados de *P. mirabilis* incluídos no estudo, a resistência aos carbapenêmicos esteve presente em mais da metade dos isolados (ertapenem – 55,6%; imipenem – 64,3%; meropenem – 55,6%). Também foi elevada a resistência às cefalosporinas de quarta geração (cefepime – 66,7%) e aos aminoglicosídeos (amicacina – 47,1%; gentamicina – 66,7%).

Para *E. cloacae*, a resistência aos carbapenêmicos foi menor que 10% para as três drogas (ertapenem, imipenem e meropenem), com 100% de efetividade de polimixina e amicacina. Não houve resistência à tigeciclina. Também houve elevada sensibilidade para ciprofloxacina com apenas 8,3% dos isolados resistentes.

A **tabela 9** compara as características gerais entre os pacientes com infecções comunitárias versus infecções relacionadas à assistência à saúde. A mediana de idade dos pacientes com IC vs IRAS foi semelhante (71 vs 67 anos), bem como a distribuição por sexo. Também não houve diferença em relação à mediana do ICC ou proporção de casos com ICC ≥ 3 . Em relação à fonte da ICS, infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) e infecção do trato respiratório (ITR) foram mais frequentes entre os pacientes com IRAS, com OR=6,03 (IC95% 2,1 – 17,5) e OR=2,9 (IC95% 0,86 – 10) respectivamente, embora para esta última a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,053$), embora tenha se aproximado do valor de significância estatística. Infecção do trato urinário (ITU) e infecção intra-abdominal (IIA), por sua vez, foram mais frequentes entre as IC. Nota-se ainda que proporção maior dos pacientes com IRAS apresentaram QSOFA ≥ 2 ($p=0,0072$; OR=2,4 [IC95% 1,3 – 4,7]), sendo também mais frequente o escore de Pitt ≥ 4 neste grupo em relação à IC ($p=0,002$; OR=3,2 [IC95% 1,5 – 6,9]).

Tabela 9 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias, estratificadas conforme fonte de infecção (infecção relacionada à assistência à saúde vs. infecção comunitária), provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia (N=242).

Característica	IRAS (n=197)	IC (n=45)	Valor de <i>p</i>	OR (IC95%)
Mediana de idade em anos (IQR)	67 (55 – 79)	71 (62 – 80)	0,2	NC
Sexo masculino	106/197 (53,8)	23/45 (51,1)	0,74	1,11 (0,6 – 2,1)
Mediana do ICC¹ (IQR)	5 (3 – 7)	4 (3 – 8)	0,89	NC
ICC¹ ≥ 3	148/197 (75,1)	35/44 (79,5)	0,54	0,78 (0,35 – 1,7)
Fonte da ICS				
IPCS	73/197 (37,0)	4/45 (8,9)	0,0003	6,03 (2,1 – 17,5)
ITU	64/197 (32,5)	26/45 (57,8)	0,002	0,35 (0,18 – 0,68)
ITR	34/197 (17,3)	3/45 (6,7)	0,053	2,9 (0,86 – 10)
IIA	23/197 (11,7)	11/45 (24,4)	0,03	0,41 (0,18 – 0,92)
QSOFA² ≥ 2	132/194 (68,0)	21/45 (46,7)	0,0072	2,4 (1,3 – 4,7)
Escore de Pitt³ ≥ 4	94/196 (48)	10/45 (22,2)	0,002	3,2 (1,5 – 6,9)
Bactéria isolada⁴				
<i>E. coli</i>	69/209 (33,0)	34/46 (73,9)	< 0,0001	0,17 (0,08 – 0,36)
<i>K. pneumoniae</i>	83/209 (39,7)	7/46 (15,2)	0,002	3,7 (1,6 – 8,6)
<i>P. mirabilis</i>	16/209 (7,7)	2/46 (4,3)	0,67	1,8 (0,4 – 8,2)
<i>E. cloacae</i>	12/209 (5,7)	0/46 (0)	0,17	NC
Infecção polimicrobiana	18/197 (9,1)	1/45 (2,2)	0,2	4,4 (0,58 – 34)
Resistência aos Carbapenêmicos^{4,5}	45/208 (21,6)	0/46 (0)	< 0,0001	NC
Resistência à Polimixina^{4,6}	12/180 (6,7)	0/42 (0)	0,15	NC
Letalidade	87/197 (44,2)	12/45 (26,7)	0,032	2,2 (1,1 – 4,5)

¹ICC foi desconhecido para um paciente com IC. ²QSOFA foi desconhecido para três pacientes com IRAS.

³Escore de Pitt foi desconhecido para um paciente com IRAS. ⁴Incluídos isolados provenientes de infecções polimicrobianas. ⁵Resistência aos carbapenêmicos foi desconhecida para um paciente com IRAS. ⁶Excluídos microrganismos com resistência intrínseca à polimixina.

IC: Infecção Comunitária; ICC: Índice de Comorbidades de Charlson; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; IIA: Infecção Intra-abdominal; IPCS: Infecção Primária de Corrente Sanguínea; IQR: Intervalo interquartil; IRAS: Infecção Relacionada à Assistência à Saúde; ITR: Infecção do Trato Respiratório; ITU: Infecção do Trato Urinário; IC95%: Intervalo de confiança nível 95%; NC: não calculado; QSOFA: *Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*; RR: Risco Relativo.

Fonte: a autora.

Em relação aos isolados microbianos, incluindo aqueles provenientes das infecções polimicrobianas, *E. coli* foi o agente mais isolado nas IC ($p < 0,0001$), enquanto que *K. pneumoniae* predominou nas IRAS ($p = 0,002$). Não houve resistência aos carbapenêmicos ou à polimixina entre os isolados causadores de IC, enquanto que a entre as IRAS as proporções foram de 21,6% e 6,7%, respectivamente. A letalidade foi mais elevada entre os pacientes com IRAS ($p = 0,032$; OR 2,2 [IC95% 1,1 – 4,5]).

Na análise multivariada, conforme pode ser visto na **Tabela 10**, apenas IPCS e escore de Pitt ≥ 4 permaneceram como fatores de risco independentes para IRAS entre os casos de ICS por enterobactérias.

Tabela 10 – Análise multivariada de fatores de risco associados às infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias classificadas como infecções relacionadas à saúde em provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.

Variável	Valor de <i>p</i>	OR	Intervalo de Confiança
IPCS	0,002	7,1	2,0 – 24,9
Escore de Pitt ≥ 4	0,03	2,9	1,1 – 7,7

IPCS: Infecção Primária de Corrente Sanguínea

Fonte: a autora.

Do total de 255 isolados, 45 (17,7%) apresentaram resistência aos carbapenêmicos e 209 (82,3%) foram sensíveis a estas drogas. Para um dos isolados, a resistência aos carbapenêmicos foi desconhecida. Ao considerarmos apenas as infecções monomicrobianas (N=223), 35 (15,8%) pacientes apresentaram infecções por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, enquanto que 187 (84,2%) apresentaram infecções por enterobactérias sensíveis a estas drogas. Também para as infecções monomicrobianas, a resistência aos carbapenêmicos foi desconhecida para um isolado.

Na **Tabela 11** são comparadas as características entre os pacientes que tiveram infecções por enterobactérias sensíveis a carbapenêmicos vs. infecções por ERC. Para estas análises, foram excluídas as infecções polimicrobianas (19 isolados) e uma ICS por *E. cloacae* para o qual o perfil de sensibilidade aos carbapenêmicos não estava disponível, totalizando 222 isolados.

Tabela 11 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias, estratificadas pela resistência antimicrobiana aos carbapenêmicos, provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia (N=222).

Característica	Resistente (n=35)	Sensível (n=187)	Valor de p	OR (IC95%)
Mediana de idade em anos (IQR)	69 (55 – 85)	67 (55 – 79)	0,5	NC
Sexo masculino	57,1 (20/35)	54 (101/187)	0,73	1,1 (0,55 – 2,4)
Mediana do ICC¹ (IQR)	5 (3 – 7)	4 (3 – 7)	0,41	NC
ICC¹ ≥ 3	77,1 (27/35)	75,3 (140/186)	0,8	1,1 (0,47 – 2,6)
Escore de Pitt² ≥ 4	71,4 (25/35)	35,5 (66/186)	<0,0001	4,5 (2,1 – 10)
IRAS	100 (35/35)	76,5 (143/187)	0,0002	NC
Fonte da ICS				
IPCS	40 (14/35)	29,4 (55/187)	0,22	1,6 (0,8 – 3,4)
IIA	2,9 (1/35)	16 (30/187)	0,05	0,15 (0,02 – 1,17)
ITR	31,4 (11/35)	10,2 (19/187)	0,00075	4,1 (1,7 – 9,5)
ITU	22,8 (8/35)	42,8 (80/187)	0,027	0,4 (0,17 – 0,92)
QSOFA³ ≥ 2	85,7 (30/35)	57,8 (105/184)	0,0016	4,5 (1,7 – 12,2)
Mediana do SOFA⁴ (IQR)	10,5 (8 – 13)	5,0 (3 – 11)	0,0012	NC
Bactéria isolada				
<i>E. coli</i>	0 (0/35)	52,4 (98/187)	<0,0001	NC
<i>K. pneumoniae</i>	71,4 (25/35)	27,3 (51/187)	<0,0001	6,7 (3,0 – 14,9)
<i>P. mirabilis</i>	17,1 (6/35)	3,7 (7/187)	0,002	5,32 (1,7 – 17)
UTI	91,4 (32/35)	77 (144/187)	0,07	3,2 (0,9 – 10,9)
Mediana de dias na UTI (IQR)	28,5 (12 – 50)	10 (4 – 22)	<0,0001	NC
Mediana de dias de internamento antes da cultura positiva (IQR)	23 (7 – 37)	1 (0 – 10)	<0,0001	NC
Resistência à Polimixina⁵	21,4 (6/28)	1,8 (3/169)	0,00062	15,1 (3,5 – 64,7)
Uso prévio de ATB⁶	88,2 (30/34)	37,4 (70/187)	<0,0001	12,5 (4,2 – 37,1)
Colonização por GN resistente a carbapenêmico	40 (14/35)	7 (13/187)	<0,0001	8,9 (3,7 – 21,5)
Óbito no internamento atual	74,3 (26/35)	32,1 (60/187)	<0,0001	6,1 (2,7 – 13,9)
Mortalidade em 7 dias	37,1 (3/35)	16 (30/187)	0,38	0,49 (0,14 – 1,7)
Mortalidade em 14 dias	45,7 (16/35)	19,8 (37/187)	0,00098	3,4 (1,6 – 7,3)
Mortalidade em 28 dias	57,1 (20/35)	26,7 (50/187)	0,00039	3,7 (1,7 – 7,7)
Mediana de dias para o óbito (IQR)	12,5 dias (2 – 23)	8 dias (1 – 22,5)	0,4	NC

¹ICC foi desconhecido para um paciente do grupo sensível. ²Escore de Pitt foi desconhecido para um paciente no grupo Sensível. ³Valor do QSOFA foi desconhecido para três pacientes do grupo Sensível. ⁴Valor de SOFA foi desconhecido para 145 pacientes do grupo Sensível e 14 pacientes que do grupo Resistente. ⁵Excluídos microrganismos com resistência intrínseca à polimixina. ⁶O uso prévio de antibiótico foi desconhecido para um paciente do grupo Resistente.

GN: Gram-negativo; ICC: Índice de Comorbidades de Charlson; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; IIA: Infecção Intra-abdominal; IPCS: Infecção Primária de Corrente Sanguínea; IQR: Intervalo interquartil; IRAS: Infecção Relacionada à Assistência à Saúde; ITR: Infecção do Trato Respiratório; ITU: Infecção do Trato Urinário; IC95%: Intervalo de confiança nível 95%; NC: Não calculado; QSOFA: *Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*; RR: Risco Relativo. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*. UTI: Unidade de Terapia Intensiva ou Semi-intensiva.

Fonte: a autora.

Não houve diferença em relação ao sexo ou à idade dos pacientes, assim como para o ICC. O Escore de Pitt, por sua vez, teve associação com ICS por ERC ($p < 0,0001$), com $OR = 4,5$ (IC95% 2,1 – 10). Todos os casos de ERC foram classificados como IRAS, sendo ITR associada com ICS por ERC ($OR = 4,1$ [IC95% 1,7 – 9,5]), enquanto que ITU foi mais frequente entre os casos de ICS por enterobactérias sensíveis aos carbapenêmicos ($OR = 0,5$ [IC95% 0,17 – 0,92]).

Escore de triagem para sepse, o qSOFA, foi maior ou igual a 2 com maior frequência entre os pacientes com ICS por ERC (85,7%) em relação aos casos por enterobactérias sensíveis (57,8%), com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0016$). Também houve diferença na mediana do SOFA ($p = 0,0012$), porém esse dado foi desconhecido para 145 pacientes do grupo Sensível e 14 pacientes do grupo Resistente.

E. coli teve associação estatisticamente significativa com as infecções por enterobactérias sensíveis aos carbapenêmicos ($p < 0,0001$), enquanto que *K. pneumoniae* ($p < 0,0001$) e *P. mirabilis* ($p = 0,002$) foram associadas com infecções por ERC, com $OR = 6,7$ e $5,32$, respectivamente. Os casos de infecção por isolados resistentes aos carbapenêmicos necessitaram de tratamento em UTI com maior frequência ($p = 0,007$), assim como também permaneceram nestas unidades por período mais prolongado (mediana de 28 vs. 10 dias; $p < 0,0001$).

Colonização por GN resistentes a carbapenêmicos e uso prévio de antibióticos tiveram associação com ICS por ERC ($p < 0,0001$), com *odds ratio* de 8,9 e 12,5, respectivamente. Por fim, pacientes com ICS por ERC tiveram chance de óbito durante o internamento cerca de seis vezes maior do grupo com infecções por bactérias sensíveis ($OR = 6,1$ [IC95% 2,7 – 13,9]). Não houve diferença no tempo para o óbito entre os dois grupos ($p = 0,4$).

Na análise multivariada (**Tabela 12**) infecções por *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* permaneceram como fatores de risco independentes para ICS por ERC. De forma semelhante, colonização prévia por gram-negativos resistentes a carbapenêmicos também foi fatores de risco independente para este desfecho, assim como necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva ou semi-intensiva. O tempo de internamento na UTI antes da cultura positiva, por sua vez, foi um fator protetor; ou seja: quando menor o tempo prévio de internação em UTI antes da coleta da hemocultura, menor a chance de infecção por ERC.

Tabela 12 - Análise multivariada de fatores de risco associados à infecção de corrente sanguínea causada por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.

Variável	Valor de p	OR	IC95%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<0,001	22	4,4 – 109,7
<i>Proteus mirabilis</i>	<0,001	56,4	6,2 – 509,6
UTI	0,03	23,95	23,8 – 41,7
Tempo de internamento na UTI antes da cultura positiva	0,026	0,96	0,92 – 0,99
Colonização por GNRC	0,001	9,4	2,4 – 36,9

GNRC: Gram-negativo Resistente a Carbapenêmicos; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Fonte: a autora.

A curva de sobrevida dos pacientes com ICS mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,0005$) quando comparadas as infecções causadas por enterobactérias resistentes vs. sensíveis aos carbapenêmicos, como pode ser observado na **Figura 2**. Por volta do 15º dia de infecção, a probabilidade de sobrevida dos pacientes com infecções por ERC cai para 50%, enquanto que para os pacientes com infecções por isolados sensíveis permanece em torno de 86%. Em torno do 35º dia de infecção, a probabilidade de sobrevida por pacientes com infecções por ERC cai ainda mais, permanecendo em torno de apenas 20%, enquanto que para os pacientes com isolados sensíveis a probabilidade de sobrevida permanece por volta de 50%.

Na **Tabela 13** são comparadas as características entre os pacientes com ICS que sobreviveram (N=143) e os que vieram a óbito (N=99). A mediana de idade dos pacientes que vieram óbito foi mais elevada que a dos pacientes que sobreviveram (71 anos vs. 65 anos) de forma estatisticamente significativa ($p=0,003$), com uma proporção maior de pacientes do grupo óbito com idade igual ou superior aos 60 anos, com OR=1,86 (IC95%. 1,06 – 3,25). Não houve diferença em relação à distribuição por sexo ($p=0,56$). Em relação às

comorbidades prévias, os pacientes que vieram a óbito tiveram ICC mais elevado, com mediana de 6 pontos (IQR 4 – 8) vs. 4 pontos (IQR 2 – 5) entre os que sobreviveram, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). ICC ≥ 3 pontos foi fator de risco para o óbito (OR=3,0 [IC95% 1,5 – 5,9]).

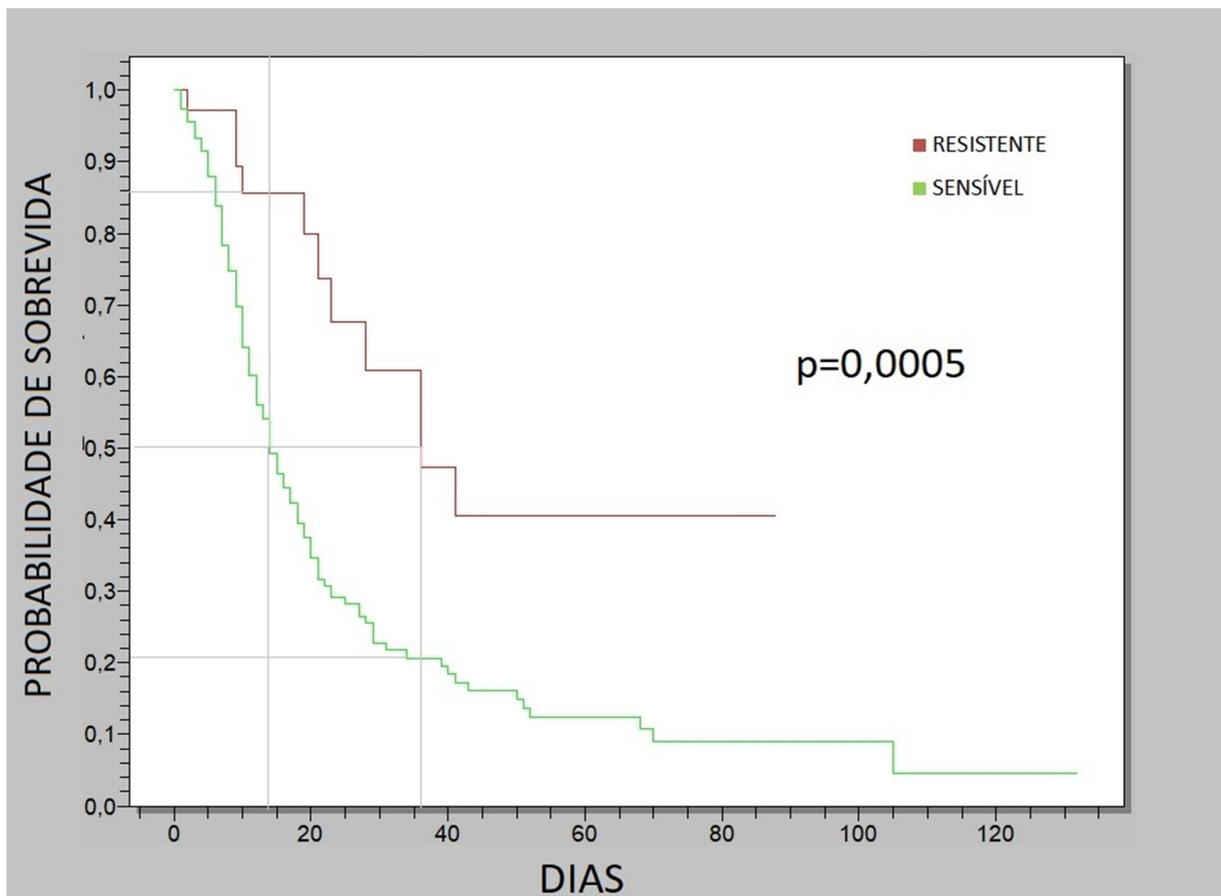


Figura 2. Curva de Kaplan Meier comparando tempo de sobrevida de pacientes com infecção por isolados sensíveis vs. resistentes aos carbapenêmicos. Teste Log-rank.

Fonte: a autora.

Tabela 13 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias, estratificadas pelo desfecho clínico, provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia (N=242).

Característica	Óbito (n=99)	Cura (n=143)	Valor de p	OR (IC95%)
Mediana de idade (IQR)	71 (60 – 83)	65 (52 – 77)	0,003	NC
Idade > 60 anos	73,7 (73/99)	60,1 (86/143)	0,029	1,86 (1,06 – 3,25)
Sexo masculino	55,6 (55/99)	51,7 (74/143)	0,56	1,17 (0,7 – 1,95)
Mediana do ICC¹ (IQR)	6 (4 – 8)	4 (2 – 5)	< 0,0001	NC
ICC¹ ≥ 3	85,9 (85/98)	68,5 (98/143)	0,001	3,0 (1,5 – 5,9)
Fonte da infecção				
IRAS	87,9 (87/99)	76,9 (110/143)	0,032	2,18 (1,06 – 4,46)
Fonte da ICS				
IPCS	33,4 (33/99)	30,8 (44/143)	0,67	1,13 (0,65 – 1,95)
IIA	14,1 (14/99)	14,0 (20/143)	0,97	1,01 (0,49 – 2,12)
ITR	27,3 (27/99)	7,0 (10/143)	< 0,0001	4,99 (2,29 – 10,88)
ITU	23,2 (23/99)	46,8 (67/143)	0,0002	0,34 (0,19 – 0,61)
QSOFA² ≥ 2	92,9 (92/99)	43,6 (61/140)	< 0,0001	17,02 (7,36 – 39,34)
Mediana SOFA³ (IQR)	11 (9 – 14)	4 (2 – 6)	< 0,0001	NC
Escore de Pitt⁴ ≥ 4	78,6 (77/98)	18,9 (27/143)	< 0,0001	15,75 (8,32 – 29,84)
Bactéria isolada				
<i>E. coli</i>	27,3 (27/99)	51,7 (74/143)	0,00012	0,35 (0,2 – 0,6)
<i>K. pneumoniae</i>	44,4 (44/99)	28,0 (40/143)	0,0083	2,1 (1,2 – 3,53)
<i>P. mirabilis</i>	13,1 (13/99)	2,1 (3/143)	0,0017	7,1 (2,0 – 25,5)
Infecção polimicrobiana	13/99 (13,1)	6/143 (4,2)	0,011	3,45 (1,26 – 9,42)
UTI	96 (95/99)	69,2 (99/143)	< 0,0001	10,56 (3,65 – 30,51)
Mediana de dias na UTI (IQR)	20 (8 – 37)	8 (4 – 17)	< 0,0001	NC
Resistência aos Carbapenêmicos⁵	31,3 (31/99)	7,8 (11/142)	< 0,0001	5,43 (2,57 – 11,47)
Resistência à Polimixina⁶	11 (8/73)	0,8 (1/125)	0,0033	15,26 (1,87 – 124,7)
Uso prévio de ATB⁷	86,6 (64/99)	33,6 (48/142)	< 0,0001	3,5 (2,1 – 6,1)

¹ ICC foi desconhecido para um paciente do grupo óbito. ²QSOFA desconhecido para três pacientes que sobreviveram. ³ Valor de SOFA foi desconhecido para 24 pacientes que vieram a óbito e 71 pacientes que sobreviveram. ⁴Escore de Pitt foi desconhecido para um paciente que veio a óbito. ⁵Resistência aos Carbapenêmicos foi desconhecida para um paciente do grupo cura. ⁶Excluídos microrganismos com resistência intrínseca. ⁷Uso prévio de antibiótico foi desconhecido para um paciente do grupo cura.

Intervalo interquartil; IRAS: Infecção Relacionada à Assistência à Saúde; ITR: Infecção do Trato Respiratório; ITU: Infecção do Trato Urinário; IC95%: Intervalo de confiança nível 95%; NC: Não Calculado; OR: *Odds Ratio*; QSOFA: *Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*. UTI: Unidade de Terapia Intensiva ou Semi-intensiva

Fonte: a autora.

Entre os pacientes que vieram a óbito, as IRAS representaram 87,9% dos casos vs. 76,9% entre os pacientes que sobreviveram, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p=0,032$). Infecção do trato respiratório foi fator de risco para o óbito (OR=4,99 [IC95% 2,29 – 10,88]), enquanto que a ITU foi mais frequente no grupo que evoluiu com cura (OR=0,34 [IC95% 0,19 – 0,61]).

Mais de 90% dos pacientes que vieram a óbito tiveram QSOFA ≥ 2 pontos vs. menos da metade no grupo que sobreviveu (43,6%), sendo então este fator associado ao óbito (OR=17,02 [IC95% 7,36 – 39,34]). Estes pacientes também tiveram SOFA mais elevado do que aqueles que vieram a óbito, com mediana de 11 pontos (IQR 9 – 14) contra 4 pontos (IQR 2 – 6) entre os pacientes que sobreviveram, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p<0,0001$). Da mesma forma, escore de Pitt ≥ 4 teve associação com o óbito, com OR=15,75 (IC95% 8,32 – 29,84).

Infecções por *K. pneumoniae* ($p=0,0083$), *P. mirabilis* ($p=0,0017$) e infecções polimicrobianas ($p=0,011$) foram fatores de risco para o óbito, com *odds ratio* de 2,1, 7,1 e 3,45, respectivamente. As infecções por *E. coli*, por sua vez, foram mais frequentes no grupo cura ($p=0,00012$; OR=0,35 [IC95% 0,2 – 0,6]).

Quase a totalidade (96%) dos pacientes que vieram a óbito permaneceram em unidades semi-intensivas ou intensivas, com mediana de tempo nestas unidades de 20 dias (IQR 8 – 37), enquanto que entre os pacientes que sobreviveram essa frequência cai para 69,2%, com mediana de estadia de 8 dias (IQR 4 – 17), sendo ambas as diferenças estatisticamente significantes ($p<0,0001$). Resistência aos carbapenêmicos, à polimixina e uso prévio de antibióticos foram fatores de risco para o óbito ($p<0,05$), com *odds ratio* de 5,43, 3,5 e 15,26, respectivamente.

Na análise multivariada, apenas escore de Pitt ≥ 4 ($p<0,001$; OR=6,2 [IC95% 2,7 – 14,5]) e qSOFA ≥ 2 ($p=0,02$; OR=3,5 [IC95% 1,2 – 10,3]) permaneceram como fatores de risco independentes para o óbito, conforme pode ser visto na **Tabela 14**.

Tabela 14 - Análise multivariada de fatores de risco associados ao óbito entre pacientes com infecção de corrente sanguínea causada por enterobactérias provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.

Variável	Valor de <i>p</i>	OR	IC95%
Escore de Pitt ≥ 4	< 0,001	6,2	2,7 – 14,5
qSOFA ≥ 2	0,02	3,5	1,2 – 10,3

Fonte: a autora.

Estas mesmas análises, agora considerando apenas os casos de infecção de corrente sanguínea por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, podem ser vistas na **Tabela 15**. Nestas análises, a mediana de idade dos pacientes que vieram a óbito foi superior ($p=0,035$), assim como a mediana do ICC ($p=0,052$) e a porcentagem de pacientes com ICC ≥ 3 ($p=0,33$), embora só tenha havido diferença estatisticamente significativa para a idade.

Todas as infecções incluídas nesta análise foram classificadas como IRAS. Não houve impacto da fonte da ICS (IPCS, IIA, ITR ou ITU) no desfecho destes pacientes. A gravidade da apresentação medida pela proporção de pacientes com qSOFA ≥ 2 ($p=0,0002$) e pela mediana do SOFA ($p=0,0022$) também foi mais elevada entre os pacientes que vieram a óbito, assim como também foi superior a proporção de pacientes com escore de bacteremia de Pitt ≥ 4 (90,3% vs. 27,3%), com OR=24,9 (IC95% 4,2 – 148).

Não houve nenhum caso de infecção por *E. coli* em nenhum dos grupos, e *K. pneumoniae* foi a enterobactéria mais frequente tanto no grupo cura quanto no grupo óbito. Não houve diferença na distribuição de enterobactérias entre os grupos, assim como dos tipos de carbapenemase produzidas.

Houve associação entre o óbito e a permanência em unidades de terapia intensiva ou semi-intensiva ($p=0,029$), embora não tenha havido diferença em relação ao tempo de permanência nestas unidades ($p=0,23$). Também não houve associação entre o óbito e resistência à polimixina ($p=0,21$), uso prévio de antibiótico ($p=0,39$) e uso prévio de carbapenêmico ($p>0,99$).

Na análise multivariada, nenhum fator de risco permaneceu como fator de risco independente para óbito entre as ICS causadas por ERC.

Tabela 15 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, estratificadas conforme desfecho clínico, provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.

Característica	Óbito (N=31)	Cura (N=11)	Valor de p	OR (IC95%)
Mediana de idade em anos (IQR)	75 (63 – 86)	62 (39 – 76)	0,035	NC
Sexo masculino	51,6 (16/31)	54,5 (6/11)	> 0,99	0,89 (0,22 – 3,53)
Mediana do ICC (IQR)	6 (4 – 8)	3 (2 – 6)	0,052	NC
ICC ≥ 3	83,9 (26/31)	63,6 (7/11)	0,33	2,97 (0,62 – 14,1)
IRAS	100 (31/31)	100 (11/11)	NC	NC
Fonte da ICS				
IPCS	35,5 (11/31)	54,5 (6/11)	0,45	0,46 (0,11 – 1,85)
IIA	3,2 (1/31)	0	> 0,99	NC
ITR	38,7 (12/31)	18,2 (2/11)	0,4	2,84 (0,52 – 15,46)
ITU	22,6 (7/31)	18,2 (2/11)	> 0,99	1,3 (0,23 – 7,54)
QSOFA ≥ 2	100 (31/31)	45,5 (5/11)	0,0002	NC
Mediana do SOFA¹ (IQR)	11 (10 – 13)	5 (4 – 5)	0,0022	NC
Escore de Pitt ≥ 4	90,3 (28/31)	27,3 (3/11)	0,00035	24,9 (4,2 – 148)
Bactéria isolada				
<i>E. coli</i>	0	0	NC	NC
<i>K. pneumoniae</i>	64,5 (20/31)	90,9 (10/11)	0,19	0,18 (0,02 – 1,61)
<i>P. mirabilis</i>	25,8 (8/31)	0	0,13	NC
<i>E. aerogenes</i>	6,5 (2/31)	0	> 0,99	NC
<i>M. morgani</i>	3,2 (1/31)	0	> 0,99	NC
<i>E. cloacae</i>	0	9,1 (1/11)	0,52	NC
Tipo de carbapenemase²				
KPC	68,8 (11/16)	37,5 (3/8)	0,3	3,67 (0,62 – 21,73)
NDM	25 (4/16)	37,5 (3/8)	0,86	0,56 (0,09 – 3,44)
OXA-23	0	12,5 (1/8)	0,67	NC
Infecção polimicrobiana	16,1 (5/31)	18,2 (2/11)	> 0,99	0,87 (0,14 – 5,27)
UTI	100 (31/31)	72,7 (8/11)	0,029	NC
Mediana de dias na UTI (IQR)	30 (13 – 44)	19,5 (14 – 27)	0,23	NC
Resistência à Polimixina³	36,3 (8/22)	9,1 (1/11)	0,21	5,7 (0,61 – 53,22)
Uso prévio de ATB⁴	90,3 (28/31)	80 (8/10)	0,39	2,33 (0,33 – 16,47)
Uso prévio de carbapenêmico⁴	58,1 (18/31)	60 (6/10)	> 0,99	0,92 (0,22 – 3,94)

¹ Valor de SOFA foi desconhecido para seis pacientes que vieram a óbito e seis pacientes que sobreviveram. ² Não foi realizado PCR para genes de resistência de 3 isolados do grupo cura e 15 isolados do grupo óbito. ³Excluídos microrganismos com resistência intrínseca. ⁴Uso prévio de antibiótico foi desconhecido para um paciente do grupo cura.

ATB: antibiótico; ICC: Índice de Comorbidades de Charlson; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; IIA: Infecção Intra-abdominal; IPCS: Infecção Primária de Corrente Sanguínea; IQR: Intervalo interquartil; IRAS: Infecção Relacionada à Assistência à Saúde; ITR: Infecção do Trato Respiratório; ITU: Infecção do Trato Urinário; IC95%: Intervalo de confiança nível 95%; NC: Não Calculado; OR: *Odds Ratio*; QSOFA: *Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*. UTI: Unidade de Terapia Intensiva ou Semi-intensiva.

Fonte: a autora.

Os esquemas antimicrobianos utilizados foram variados, conforme pode ser visto na **Tabela 16**, que mostra essas informações para os pacientes com ICS por ERC que sobreviveram e aquelas que vieram a óbito em até 30 dias após a data da coleta da hemocultura. A porcentagem de pacientes que recebeu nenhuma ou apenas uma droga ativa *in vitro* no esquema empírico foi superior a 60% para os dois grupos. Quando comparamos os esquemas definitivos (isto é, após resultado da cultura), uma maior porcentagem dos pacientes que vieram a óbito (68%) usaram ≤ 1 droga ativa *in vitro* vs. 45,5% no grupo que sobreviveu. Mais de 50% dos pacientes que sobreviveram receberam duas ou três drogas ativas *in vitro*, versus 32% dos pacientes que vieram a óbito.

Tabela 16 – Esquemas antibióticos utilizados por pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, conforme desfecho clínico, provenientes de dois hospitais terciários de Salvador, Bahia.

Característica	Óbito em 30 dias (N=25)	Cura (N=11)
Regime antimicrobiano empírico		
Amicacina	0	9,1 (1/11)
Amicacina + Tigeciclina	4 (1/25)	0
Amicacina + Meropenem	4 (1/25)	0
Cefepime	0	18,2 (2/11)
Ceftriaxone	4 (1/25)	9,1 (1/11)
Meropenem	36 (9/25)	27,2 (3/11)
Meropenem + Tigeciclina	4 (1/25)	9,1 (1/11)
Meropenem + Polimixina	8 (2/25)	0
Meropenem + Tigeciclina + Polimixina	12 (3/25)	18,2 (2/11)
Meropenem + Ertapenem + Amicacina + Polimixina	4 (1/25)	0
Piperacilina-Tazobactam	0	9,1 (1/11)
Polimixina	4 (1/25)	0
Tigeciclina	4 (1/25)	0
Tigeciclina + Polimixina	16 (4/25)	0
Número de drogas ativas <i>in vitro</i> no esquema empírico		
0	60 (15/25)	63,6 (7/11)
1	24 (6/25)	18,2 (2/11)
2	16 (4/25)	18,2 (2/11)
Regime antimicrobiano definitivo		
Amicacina + Tigeciclina	4 (1/25)	9,1 (1/11)
Amicacina + Polimixina	8 (2/25)	0
Amicacina + Tigeciclina + Polimixina	12 (3/25)	9,1 (1/11)
Meropenem	4 (1/25)	9,1 (1/11)
Meropenem + Amicacina	8 (2/25)	18,2 (2/11)
Meropenem + Tigeciclina	4 (1/25)	9,1 (1/11)
Meropenem + Tigeciclina + Polimixina	8 (2/25)	18,2 (2/11)
Meropenem + Ertapenem + Tigeciclina + Polimixina	0	18,2 (2/11)
Desfecho antes do ajuste antimicrobiano	52 (13/25)	9,1 (1/11)
Número de drogas ativas <i>in vitro</i> no esquema definitivo		
0	4 (1/25)	0
1	20 (5/25)	36,3 (4/11)
2	16 (4/25)	45,5 (5/11)
3	8 (2/25)	9,1 (1/11)
Desfecho antes do ajuste antimicrobiano	52 (13/25)	9,1 (1/11)
Usou nenhuma ou apenas uma droga ativa <i>in vitro</i> empiricamente ou no esquema definitivo	68 (17/25)	45,5 (5/11)
Usou pelo menos duas drogas ativas <i>in vitro</i> empiricamente ou no esquema definitivo	32 (8/25)	54,5 (6/11)

Fonte: a autora

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, as principais enterobactérias identificadas foram, nesta ordem, *E. coli* e *K. pneumoniae*, representando 78% dos isolados. No estudo SENTRY, programa mundial e longitudinal de vigilância de resistência antimicrobiana, estes dois patógenos também foram os principais representantes das bactérias gram-negativas nas ICS no período de 2008 a 2010 em países da América Latina (GALES *et al.*, 2012). Da mesma forma, em coorte prospectiva realizada em dez hospitais da Colômbia, os gram-negativos representaram 54% dos casos de ICS, com *E. coli* e *K. pneumoniae* figurando como os dois principais agentes (DE LA ROSA *et al.*, 2016).

No nosso trabalho, não foi identificada resistência a nenhum dos carbapenêmicos, à tigeciclina ou à colistina entre os isolados de *E. coli*. Em estudo multicêntrico realizado na China com ICS por *E. coli*, resistência aos carbapenêmicos entre 90 isolados também foi infrequente, com apenas 2,2% de resistência ao meropenem e 4,4% para o ertapenem; não foi identificada resistência ao imipenem (WANG *et al.*, 2016). Neste mesmo trabalho, a resistência à amicacina foi de 5,6%, próximo ao valor de 3% encontrado por nós. A resistência à gentamicina, entretanto, foi de 52,2% no trabalho chinês, enquanto que entre os nossos isolados foi de 9,1%. A diferença encontrada pode se dever ao fato de que a resistência aos aminoglicosídeos costuma estar associada à frequência com que essas medicações são usadas na prática clínica, o que explicaria variações entre diferentes localidades. Também, há evidência de impacto do uso agroveterinário dos aminoglicosídeos e a taxa de resistência encontrada em isolados em animais, o que também poderia explicar diferenças encontradas entre países que apresentem diferentes políticas de controle e uso de aminoglicosídeos na agropecuária.

A droga com menor sensibilidade *in vitro* para *E. coli* no nosso trabalho foi o ciprofloxacino, com 37% dos isolados sendo resistentes a esta medicação, valor próximo ao encontrado em trabalho realizado em Toronto, Canadá, com 513 isolados de *E. coli*, em que 64,3% de isolados foram sensíveis ao ciprofloxacino (MINEAU *et al.*, 2018). Sabidamente, a taxa de resistência às quinolonas, como o ciprofloxacino, vem aumentando progressivamente na última década entre isolados de *E. coli*, conforme constatado em revisão e metanálise realizada com este patógeno com período de observação de 2004 a 2014 (FASUGBA *et al.*,

2015). Ainda no trabalho canadense, a resistência encontrada ao ceftriaxone foi de 18,7% (MINEAU *et al.*, 2018), próxima à da nossa amostra, que foi de 25,5%.

Entre os isolados de *K. pneumoniae*, as drogas para as quais houve menor taxa de resistência foram tigeciclina e amicacina, com 3,7% e 6,8% dos isolados resistentes respectivamente. De forma similar, estudo retrospectivo realizado com infecções de corrente sanguínea por *K. pneumoniae* em Taiwan mostrou resistência à tigeciclina de 3% entre os isolados de infecções comunitárias e de 5% nos casos nosocomiais (JUAN *et al.*, 2019). Para a amicacina, estes mesmos autores não identificaram casos de resistência entre os isolados da comunidade; para os casos nosocomiais, a taxa de resistência foi de 4,2%.

No nosso trabalho, a resistência aos três diferentes carbapenêmicos disponíveis no Brasil (ertapenem, imipenem e meropenem) oscilou em torno de 30% para *K. pneumoniae*. Essa taxa de resistência mais elevada entre os isolados de *K. pneumoniae* era esperada, uma vez que trabalhos prévios já mostraram associação entre esta espécie e o fenótipo multidrogarresistente (MDR) (LEAL *et al.*, 2019). Conforme dados da América Latina do estudo SENTRY, a taxa de resistência aos carbapenêmicos para este patógeno vem crescendo nas últimas décadas, com registro de 0,5% entre os anos de 1997 e 1999 no Brasil, atingindo 8,6% entre os anos de 2008 e 2010 (GALES *et al.*, 2012). Estudo realizado com 193 casos de ICS por *K. pneumoniae* identificados entre os anos de 2011 e 2015 em hospital universitário chinês mostrou taxa de resistência aos carbapenêmicos de 22,18% (TIAN *et al.*, 2016), valor mais próximo ao encontrado no nosso trabalho. Em São Paulo, trabalho realizado com 3085 isolados de *K. pneumoniae* provenientes de um hospital terciário mostrou um aumento da resistência aos carbapenêmicos de 6,8% para 35,5% entre os anos de 2011 e 2015 (BARTOLETTI *et al.*, 2016).

A resistência à polimixina entre os isolados de *K. pneumoniae* foi de 13% entre as amostras testadas para a droga, sem registros de resistência entre os outros dois gram-negativos mais frequentemente isolados (*E. coli* e *E. cloacae*), o que também não gera surpresa, uma vez que revisões sobre o tema mostram que *K. pneumoniae* tem sido, entre as Enterobacteriaceae, a espécie mais associada à resistência à polimixina, sendo raros os relatos para as demais espécies (GIAMARELLOU H, 2016). No estudo SENTRY da América Latina, a taxa reportada de resistência para *K. pneumoniae* foi de 3% (GALES *et al.*, 2012), enquanto que trabalho realizado em Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil) com período de observação de 14 anos em hospital terciário mostrou taxa de sensibilidade de 90% para

colistina entre 965 isolados de *K. pneumoniae* (SANTANA *et al.*, 2013). Taxa de resistência de 20% foi reportada entre isolados resistentes a carbapenêmicos de um hospital terciário em São Paulo, Brasil (PEREIRA *et al.*, 2013).

O perfil de resistência que encontramos para os isolados de *Proteus mirabilis* difere bastante em relação ao perfil dos isolados provenientes dos Estados Unidos e Europa do período de 2009 a 2011, ainda que os dados sejam restritos a pacientes de unidade de terapia intensiva, conforme dados publicados por Sader e colaboradores (2014). Neste trabalho, todos os isolados provenientes de UTI foram sensíveis ao meropenem, enquanto que na nossa amostra mais da metade dos isolados foi resistente a esta droga. Deve-se lembrar que *P. mirabilis* apresenta resistência intrínseca à polimixina (SRINIVAS e RIVARD, 2017), o que restringe de forma considerável as opções terapêuticas, sobretudo nos isolados resistentes aos carbapenêmicos. De forma semelhante, todos os 180 isolados provenientes de ICS por *P. mirabilis* do estudo de caso-controle realizado por Korytny e colaboradores (2016) foram sensíveis ao meropenem. Em relação à sensibilidade ao ciprofloxacino, nossa taxa de resistência foi mais de duas vezes maior em relação aos dados publicados por Sader e colaboradores (2014), com 66,7% vs. 30% de isolados resistentes, respectivamente.

Em relação às características gerais da população, nossos pacientes tiveram mediana de idade de 68 anos, o que é consistente com os estudos sobre ICS por enterobactérias, que trazem associação entre essas infecções e idade avançada. Villegas *et al.* (2016), por exemplo, em estudo realizado com pacientes com infecção de corrente sanguínea causada por Enterobacteriaceae provenientes de sete países da América Latina, encontraram a mediana de idade de 59 anos para pacientes com infecção por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos e 60 anos para os casos por enterobactérias sensíveis. Estudo realizado por Tumbarello e colaboradores (2015) apenas com isolados de *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos, por sua vez, encontrou mediana de idade semelhante à nossa (68 anos).

A taxa de infecções polimicrobianas encontrada no nosso estudo foi de 7,9%, muito próxima aos 8% encontrados em coorte multicêntrica de pacientes adultos com infecções de corrente sanguínea por gram-negativos nos Estados Unidos (MOEHRING RW *et al.*, 2013). Neste mesmo trabalho, a comorbidade mais frequente foi o diabetes, presente em 38% dos pacientes da coorte, assim como em coorte retrospectiva com 1470 pacientes realizada por Anderson e colaboradores; neste trabalho, a prevalência do diabetes entre os participantes do estudo foi também de 38% (ANDERSON *et al.*, 2014). Da mesma forma, no nosso trabalho,

diabetes (com ou sem complicação) foi a comorbidade com maior frequência (56,5%), seguida por tumor, leucemia ou linfoma.

A letalidade que encontramos foi elevada, conforme já era antecipado por trabalhos com ICS por enterobactérias realizados previamente, a nível nacional e internacional. A letalidade encontrada por Villegas *et al.* (2016) foi próxima à encontrada no nosso estudo (37% vs. 40,9%). No trabalho de Balkan *et al.* (2014), entretanto, a mortalidade geral foi de 58%, porém o trabalho foi restrito a pacientes com ICS por enterobactérias produtoras de carbapenemase do tipo OXA-48-like. Tumbarello *et al.* (2012), por sua vez, relataram letalidade de 41,6% em grupo de pacientes com ICS por *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemase do tipo KPC. No nosso trabalho, quando restringimos a análise aos casos de ICS por ERC, nosso dado se aproxima e até supera os referidos anteriormente, com uma letalidade de 74,3%.

Foram classificadas como IRAS 81,4% das infecções, enquanto que 18,6% foram infecções adquiridas na comunidade (IC). A porcentagem de IC foi um pouco menor do que a encontrada em coorte multicêntrica de infecções de corrente sanguínea por gram-negativos nos Estados Unidos, que teve 38% de suas infecções classificadas como IC (MOEHRING *et al.*, 2013), porém este trabalho foi realizado em hospitais dos Estados Unidos caracterizados por serem de curta permanência e voltadas para patologias menos graves, o que poderia explicar a menor frequência das IRAS. No nosso trabalho, houve associação entre IRAS e ICS primária, o que provavelmente está relacionado ao uso de dispositivos endovenosos pelos pacientes nos ambientes hospitalares, condição que, por definição, não está presente nas infecções comunitárias.

E. coli foi o principal patógeno entre as ICS comunitárias, dado semelhante ao encontrado por Kontula e colaboradores (2016), que descreveram esta bactéria como o gram-negativo mais frequente nas ICS comunitárias de estudo retrospectivo realizado na Finlândia (KONTULA *et al.*, 2016). *K. pneumoniae*, por sua vez, foi a bactéria mais frequente entre as IRAS, dado que difere de estudo de vigilância com mais de 24 mil casos realizado nos Estados Unidos, que teve *E. coli* como principal agente das IRAS causadas por GN (WISPLINGHOFF *et al.*, 2004), assim como a já mencionada coorte multicêntrica realizada por Moehring *et al.*, 2013. O fato de termos encontrado *K. pneumoniae* como o principal patógeno das ICS relacionadas à assistência à saúde pode ser devido, em parte, à associação que encontramos entre as IRAS e a infecção primária de corrente sanguínea na nossa

população. Como demonstrado previamente por outros estudos, nas infecções primárias de corrente sanguínea, a *Klebsiella pneumoniae* é a enterobactéria isolada com mais frequência (CULSHAW *et al.*, 2014; KAUR *et al.*, 2015).

No nosso trabalho, não encontramos isolados de comunidade resistentes aos carbapenêmicos ou à polimixina, o que difere da realidade de alguns países em que já há relatos de gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos na comunidade. Villegas *et al.* (2016), por exemplo, em estudo multicêntrico realizado em sete países da América Latina com ICS encontraram 19% de infecções comunitárias entre pacientes com ICS por enterobactérias produtoras de carbapenemase. De forma semelhante, estudo de corte transversal com 91 isolados de Enterobacteriaceae resistente à polimixina realizado na Espanha classificou 23% das infecções como adquiridas na comunidade (PRIM *et al.*, 2017). Variações globais como estas podem estar associadas a múltiplos fatores, dentre os quais podemos mencionar diferenças nas políticas de saúde pública voltadas ao uso racional e controle de prescrição dos antimicrobianos, além do uso dos antibióticos na agropecuária.

Dentre todos os nossos isolados de enterobactérias causadoras de infecção de corrente sanguínea, encontramos taxa de resistência aos carbapenêmicos de 17,7%. No já referido trabalho de Villegas *et al.* (2016), a taxa encontrada foi de 21% (53/255), muito próxima à nossa. Em trabalho previamente publicado como parte deste projeto por LEAL *et al.*, (2019), incluindo dados provenientes de período de observação (março de 2015 a março de 2016) anterior ao apresentado no presente trabalho, a taxa de resistência aos carbapenêmicos entre as quatro principais enterobactérias isoladas (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens* e *Enterobacter cloacae*) ficou abaixo de 10% para todas as espécies, mostrando uma tendência de aumento entre os anos. Não houve nenhum caso de infecção por *E. coli* resistente aos carbapenêmicos. *K. pneumoniae*, por sua vez, predominou no grupo dos isolados resistentes, com OR=6,7 (IC95% 3,0 – 14,9). Coorte retrospectiva com casos de sepse, ITU e pneumonia por ERC também encontrou *K. pneumoniae* com a bactéria isolada com mais frequência, representando 37,4% da amostra estudada (ZILBERBERG *et al.*, 2017). Esse dado vem sendo reproduzido na literatura mundial, que tem mostrado a associação entre *K. pneumoniae* e perfil MDR, como já mencionado (LEAL *et al.*, 2019).

Score de bacteremia de Pitt ≥ 4 teve associação com ICS por ERC no nosso trabalho, com OR=4,5 (IC95% 2,1 – 10), sugerindo que pacientes com ICS por ERC tem maior frequência de apresentação de quadros graves, o que costuma estar associado com aumento de

mortalidade. Villegas e colaboradores (2016) também encontraram associação entre Escore de Pitt ≥ 4 e infecção por ERC (49% no grupo enterobactérias produtoras de carbapenase (EPC) vs. 26% no grupo não-EPC).

Houve diferença no tempo de internamento antes do diagnóstico das ICS por enterobactérias sensíveis e resistentes aos carbapenêmicos, com mediana de dias de 1 (IQR 0-10) e 23 dias (IQR 7 – 37), respectivamente. Essa ideia é reforçada por Ting e colaboradores (2018) que encontraram a duração do internamento antes da bacteremia como fator de risco independente para a aquisição de ICS por ERC. Também houve associação entre o uso prévio de antibióticos e as infecções por ERC, com OR=12,5 (IC95% 4,2 – 37,1), que concorda com dados da metanálise de Liu e colaboradores (2018) que encontraram associação entre exposição prévia a antibióticos e infecções por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos, com OR=3,31.

A colonização prévia por GN resistentes a carbapenêmicos também foi fator de risco para ICS por ERC (OR=8,9 [IC95% 3,7 – 21,5]). Dickstein e colaboradores (2016) realizaram coorte retrospectiva para avaliar o tema e encontraram um aumento de pelo menos duas vezes no risco de infecção por ERC naqueles pacientes com colonização prévia. Revisão sistemática incluindo análise de 1806 pacientes encontrou um risco de 16,5% dos pacientes colonizados por ERC de desenvolverem infecção por estas bactérias (TISCHENDORF *et al.*, 2016).

Como esperado, houve associação entre o óbito e as infecções por ERC, com diferença estatisticamente significativa para todos os intervalos de tempo testados (7, 14, 28 dias e no internamento). Estudo retrospectivo com 148 casos de ICS por ERC realizado na China também encontrou associação entre mortalidade e ICS por ERC, com diferença estatisticamente significativa para a mortalidade em 48h e em 30 dias (LI & YE, 2017).

Ao compararmos os pacientes que vieram a óbito com os que sobreviveram, encontramos pacientes que morreram mais velhos e com mediana do ICC mais elevada, dados que concordam com estudo publicado por Fitzpatrick e colaboradores (2015) com bacteremia por GN. Esses dados sugerem que parte da mortalidade encontrada entre os pacientes com infecções por ERC pode ser atribuída à idade mais elevada e também ao maior número e gravidade das comorbidades apresentadas. Neste trabalho, os autores também mostraram associação do óbito com escore de bacteremia de Pitt ≥ 4 , que, no nosso trabalho, teve OR=15,75 (IC95% 8,32 – 29,84), mostrando que a apresentação destes pacientes costuma ser mais grave do que daqueles pacientes com infecções por enterobactérias sensíveis aos carbapenêmicos.

Não houve diferença para IPCS e IIA entre os grupos dos pacientes que sobreviveram e vieram a óbito. Por sua vez, ITR foi fator de risco para o óbito ($p < 0,0001$; OR=4,99 [IC95% 2,29 – 10,88]), enquanto que ITU foi mais frequente entre os pacientes que evoluíram com cura ($p = 0,00019$; OR=0,34 [IC95% 0,19 – 0,61]). De forma semelhante, Fitzpatrick e colaboradores (2015) encontraram as mesmas associações em seu estudo.

Resistência aos carbapenêmicos foi fator de risco para óbito ($p < 0,0001$; OR=5,43 [IC95% 2,57 – 11,47]), bem como resistência à polimixina ($p = 0,0033$; OR=15,26 [IC95% 1,87 – 124,7]). Esses dois fatores podem ser explicados por algumas hipóteses, conforme elencado por Kohler e colaboradores (2017): 1) comorbidades mais graves nos pacientes com ICS por enterobactérias resistentes; 2) maior toxicidade e menor efetividade de esquemas antibióticos remanescentes para o tratamento destas infecções; e 3) menor chance de escolha de esquema empírico efetivo.

Quando considerados apenas os casos de ICS por ERC (N=42), os pacientes que vieram a óbito foram mais velhos do que os que sobreviveram. Não houve diferença para sexo ou frequência de infecção polimicrobiana entre os grupos do nosso trabalho. De forma similar, coorte retrospectiva realizada entre os anos de 2011 e 2015 na China também não encontrou diferença para essas variáveis entre os 98 pacientes do estudo (LI *et al.*, 2018). No estudo chinês, houve diferença em relação à exposição prévia a carbapenêmicos, o que não foi verificado no nosso estudo. Wang e colaboradores (2017) e Li & Ye (2017) também encontraram a mesma associação.

Em relação à distribuição de microrganismos, *K. pneumoniae* foi o isolado mais frequente tanto no grupo óbito quanto no grupo que sobreviveu, representando 64,5% e 90,9% da amostra, respectivamente, o que é corroborado por outros autores que estudaram ICS por ERC (VILLEGAS *et al.* 2016; LI *et al.*, 2018). Não houve diferença em relação aos tipos de carbapenemase. A carbapenemase do tipo KPC predominou no grupo óbito (68,8%), enquanto que no grupo que sobreviveu KPC e NDM ocorreram com a mesma frequência (37,5%). No trabalho brasileiro de De Maio Carrilho e colaboradores (2016), o único gene de resistência encontrado foi o *bla*_{KPC}, embora já haja descrição de circulação de carbapenemases dos tipos OXA, IMP, VIM e NDM no território nacional (BONELLI *et al.*, 2014), inclusive no estado da Bahia, que teve seus dois primeiros casos de infecção por enterobactérias produtoras de carbapenemase do tipo NDM publicados em 2018 (BARBERINO *et al.*, 2018).

O escore de bacteremia de Pitt já vem sendo descrito por outros estudos como fator de risco para óbito entre pacientes com ICS por ERC. Villegas e colaboradores (2016), por

exemplo, encontraram que $\text{escore} \geq 4$ foi fator de risco independente para o óbito na análise multivariada, com $\text{OR}=6,5$. No nosso trabalho, também houve associação entre esta variável e o óbito ($p=0,00035$; $\text{OR}=24,89$ [IC95% 4,19 – 148]).

Em relação às comorbidades prévias, quando analisamos todos os pacientes do estudo, o ICC foi fator de risco para o óbito ($\text{OR}=2,79$ para pacientes com $\text{ICC} \geq 3$), porém na análise restrita às ICS por ERC essa associação não se manteve, embora a diferença entre as medianas de ICC entre os grupos óbito e sobrevivida tenha se aproximado da significância estatística ($p=0,052$). Wang e colaboradores (2018), por sua vez, encontraram associação entre o ICC e o óbito, sendo valores ≤ 1 fator protetor para o óbito ($\text{OR}=0,45$), enquanto que valor > 4 aumentou a chance de óbito em quase três vezes ($\text{OR}=2,99$). Da mesma forma, coorte prospectiva realizada no Brasil com infecções por ERC de vários sítios mostrou associação de $\text{ICC} \geq 3$ com o óbito, com risco relativo de 1,37 (DE MAIO CARRILHO *et al.* 2016). É possível que não tenhamos encontrado esta associação na análise restrita às infecções por ERC devido ao pequeno número amostral ($N=42$).

Embora não tenha havido diferença em relação ao tempo de permanência em UTI ($p=0,23$), houve associação entre admissão em unidades de terapia intensiva ou semi-intensiva e o óbito ($p=0,029$). O mesmo foi encontrado em estudo chinês envolvendo 148 casos de ICS por ERC (LI & YE, 2017). Este também foi fator de risco independente para o óbito em trabalho com 138 casos de ICS por GN resistente a carbapenêmicos na China ($\text{OR}=5,07$) (WANG *et al.*, 2017).

A gravidade da apresentação do quadro medida pelo qSOFA também teve associação com o óbito no nosso estudo ($p=0,0002$), reforçando a capacidade deste *screening* de prever desfecho adverso (SINGER *et al.*, 2016) nas bacteremias por GN. Da mesma forma, a mediana do SOFA também foi diferente entre os grupos óbito e cura (11 [IQR 10 – 13] vs. 5 [IQR 4 – 5]), com valor de $p=0,0022$. Coorte brasileira realizada entre os anos de 2011 e 2012 também encontrou escore SOFA como fator de risco para o óbito em sua análise bivariada (DE MAIO CARRILHO *et al.* 2016).

Não encontramos impacto da resistência à polimixina na mortalidade das ICS por ERC, assim como De Maio Carrilho e colaboradores (2016), o que provavelmente pode ser justificado pelo pequeno tamanho amostral restrito às ERC em nosso trabalho. Estudo conduzido no Brasil com 148 isolados de ERC encontrou 27% ($N=40$) de resistência à polimixina. O crescimento da resistência a esta droga limita as já restritas opções terapêuticas para o tratamento dessas infecções, uma vez que o perfil de sensibilidade para outras drogas

também costuma ser diferenciado (ANTOCHEVIS *et al.*, 2018). Neste mesmo trabalho, apenas 30,4% dos isolados foram considerados suscetíveis à amicacina conforme pontos de corte do CLSI, com queda desta porcentagem para 17,7% e 10,1% quando utilizados os pontos de corte do EUCAST e USCAST (*United States Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) respectivamente (ANTOCHEVIS *et al.*, 2018). Essa restrição de opções terapêuticas muitas vezes se traduz com o aumento da mortalidade nos pacientes com infecções por ERC com resistência à colistina, como encontrado em estudo de caso-controle que comparou 142 pacientes com infecções por ERC resistente à polimixina vs. 248 casos de ERC sensível a esta droga, com mortalidade de 51,4% vs. 39,4% (GIACOBBE *et al.*, 2017). De forma semelhante, quando comparadas as infecções por ERC resistente à polimixina vs. sensíveis no estudo CRACKLE (*Consortium on Resistance against Carbapenems in Klebsiella pneumoniae*), a chance de óbito foi 3,48 vezes maior no primeiro grupo em relação ao segundo (ROJAS *et al.*, 2017). Acrescenta-se a este contexto o fato de que dados nacionais mostram tendência de aumento da frequência de resistência à polimixina entre enterobactérias, conforme análise de isolados entre os anos de 2010 e 2014 provenientes do hospital universitário da Universidade de São Paulo, com 6,6% dos isolados resistentes em 2010 e 9,4% em 2014 (ROSSI *et al.*, 2017).

A grande heterogeneidade de esquemas antibióticos utilizados para tratamento das ICS por ERC no nosso estudo reflete a ausência de evidência científica que respalde o uso de uma combinação em detrimento de outra, com boa parte das recomendações sendo baseadas em opinião de especialistas (BASSETTI *et al.*, 2017). Também, o perfil variável de sensibilidade dos isolados às outras drogas potenciais para o tratamento (polimixina, aminoglicosídeos, tigecilina) (ANTOCHEVIS *et al.*, 2018) influencia nessa grande variação na escolha do esquema terapêutico. Essa situação reforça a atual necessidade de estudos de boa qualidade que possam guiar a escolha de antibioticoterapia efetiva para o tratamento das infecções por ERC (SHEU *et al.*, 2019).

Este estudo apresenta algumas limitações. A primeira delas é seu caráter observacional e retrospectivo, o que limita a análise de desfecho conforme terapêutica antimicrobiana instituída para tratamento das infecções por ERC. Além disso, o pequeno número amostral de ICS por ERC nos impossibilitou de encontrar algumas associações entre características dos pacientes com estas infecções e o óbito, já descritas pela literatura e também encontradas por nós na análise da população geral. Também, houve perda considerável de dados para cálculo de alguns escores clínicos, principalmente o SOFA, o que motivou a retirada desta variável do

nosso modelo de análise multivariada. Por fim, a grande variabilidade de esquemas antibióticos para tratamento das ICS por ERC fez com que não fosse possível identificar o esquema antibiótico associado com o melhor desfecho.

6 CONCLUSÕES

A partir dos dados obtidos, pode-se concluir que:

1) As principais enterobactérias associadas a ICS nos dois hospitais privados estudados foram *E.coli* e *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* e *E. cloacae*, com a ocorrência de resistência aos carbapenêmicos sendo variável entre elas, e mais elevada entre isolados de *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*.

2) Pacientes com ICS por enterobactérias tiveram mediana de idade de 68 anos, elevado índice de comorbidade de Charlson e também elevada letalidade, que foi de 40,8%.

3) A maioria das ICS por enterobactérias foram classificadas como IRAS (81,4%), sendo fatores de risco independentes para as mesmas a infecção primária de corrente sanguínea e o escore de Pitt ≥ 4 .

4) Foram resistentes aos carbapenêmicos 17,7% dos isolados.

5) Infecção por *K. pneumoniae* e *Proteus mirabilis*, internação em unidade de terapia intensiva e colonização prévia por gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos foram fatores de risco independentes para infecções por ERC. Neste grupo, a letalidade foi de quase 75%;

6) Escore de Pitt ≥ 4 e qSOFA ≥ 2 funcionaram como fatores de risco independentes para o óbito na análise geral; para a análise de subgrupo das ICS por ERC, não houve fatores de risco independentes para o óbito, embora tenha havido associação estatisticamente significativa entre o desfecho desfavorável e a mediana do SOFA, qSOFA ≥ 2 , escore de Pitt ≥ 4 e internação em unidade de terapia intensiva.

7) Não houve homogeneidade na escolha dos esquemas antibióticos utilizados para tratamento das ICS por ERC no nosso estudo, refletindo a atual necessidade de estudos de boa qualidade que possam guiar a escolha de antibioticoterapia efetiva para o tratamento das infecções por ERC.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria n. 2.616 de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre normas destinadas ao controle de infecções hospitalares. Brasília; 1998. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/portaria-n-2-616-de-12-de-maio-de-1998>. Acesso em: 18 jun. 2018.
- AL-HASAN, N. M. *et al.* Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 19, p. 948–954, 2013.
- AMARAL, L. *et al.* Efflux pumps of Gram-negative bacteria: what they do, how they do it, with what and how to deal with them. **Front. Pharmacol.**, v. 4, p. 168, 2014.
- ANDERSON, D. J. *et al.* Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter cohort study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e91713, 2014. Disponível em: doi:10.1371/journal.pone.0091713.
- ANTOCHEVIS, L. C. *et al.* KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from Brazilian hospitals: what (still) remains active? **J. Glob. Antimicrob. Resist.**, v. 5, p. 173–177, 2018. Disponível em: doi: 10.1016/j.jgar.2018.07.011.
- AYDIN, M. *et al.* Rapid emergence of colistin resistance and its impact on mortality in healthcare-associated infections. **J. Hosp. Infect.**, 2018. doi: 10.1016/j.jhin.2017.11.014.
- BAHLIS, L. F. **Comparação entre Índice de Charlson, CURB-65 e Escore de Gravidade de Pneumonia (PSI) como preditores de mortalidade em pacientes adultos com diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade e necessidade de hospitalização - 2016.** 73 f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.
- BAKTHAVATCHALAM, Y. D. *et al.* Polymyxin susceptibility testing, interpretative breakpoints and resistance mechanism: an update. **J. Glob. Antimicrob. Resist.**, pii: S2213-7165, n. 17, 30177-7. 2017. Disponível em: doi: 10.1016/j.jgar.2017.09.011.
- BALKAN, I.I. *et al.* Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 26, p. 51–56, 2014.
- BARBERINO, M. G. *et al.* Isolation of bla_{NDM}-producing Enterobacteriaceae in a public hospital in Salvador, Bahia, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 22, n. 1, p. 47–50, 2018.
- BARTOLLETTI, F. *et al.* Polymyxin B resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 22, n. 18, p. 1849–1951, 2016.

BASSETTI, M. *et al.* Management of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Infections. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 24, n. 2, p. 133–144, 2017.

BLAIR, J. M. A. *et al.* Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. **Future Microbiol.**, v. 9, n. 10, p. 1165–1177, 2014.

BONELLI, R. R. *et al.* Antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae in South America: History, current dissemination status and associated socioeconomic factors. **Drug Resist. Updat.**, v. 17, n. 1-2, p. 24–36, 2014.

BONFIGLIO, G. *et al.* Recent developments in carbapenems. **Expert Opin. Investig. Drugs**, v. 11, p. 529–544, 2002.

BOUCHER, H. W. *et al.* Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, v. 48, n. 1, p. 1–12, 2009.

BRADFORD, P.A. *et al.* Correlation of beta-lactamase production and colistin resistance among Enterobacteriaceae isolates from a global surveillance program. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 60, n. 3, p. 1385–1392, 2015.

BURNHAMA, J. P. *et al.* qSOFA score: Predictive validity in Enterobacteriaceae bloodstream infections. **J. Crit. Care.**, v. 43, p. 143–147, 2018.

CAG, Y. *et al.* Resistance mechanisms. **Ann. Transl. Med.**, v. 4, n. 17, p. 326–333, 2016.

CARRARA, E. *et al.* Combination versus monotherapy for the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 31, n. 6, p. 594–599, 2018.

CARVALHO-ASSEF, A. P. D. *et al.* Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 68, p. 2956–2957, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Office of Infectious Disease. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2013**. Washington, 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>. Acesso em: 20 ago. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) – November 2015 Update CRE Toolkit**. Atlanta, 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>. Acesso em: 28 dez. 2018.

CHARLSON, M. E. *et al.* A new method of classification of prognostic comorbidity for longitudinal studies: development and validation. **J. Chron. Disease.**, v. 40, p. 373–383, 1987.

CHUANG, M. H. *et al.* Age-adjusted Charlson Comorbidity Index scores predict major adverse cardiovascular events and all-cause mortality among systemic lupus erythematosus patients. **Tzu. Chi. Med. J.**, v. 29, p 154–158, 2017.

CULSHAW, N. *et al.* Healthcare-associated bloodstream infections in critically ill patients: descriptive cross-sectional database study evaluating concordance with clinical site isolates. **Ann. Intensive Care**, v. 25, n. 4, p. 1–8, 2014.

DALLENNE, C. *et al.* Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 65, n. 3, p. 490–495, 2010.

DE LA ROSA, G. *et al.* Epidemiology and prognosis of patients with bloodstream infection in 10 hospitals in Colombia. **Rev. Chil. Infectol.**, v. 33, n. 2, p. 141–149.

DE MAIO CARRILHO, C. *et al.* A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. **BMC Infect. Dis.**, v. 16, n. 1, p. 629–637.

DICKSTEIN, Y. *et al.* Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. **J. Hosp. Infect.**, v. 94, p. 54–59.

DOI, Y. *et al.* **Other β -lactam antibiotics. in mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases.** In: BENNET, John E.; DOLIN, Raphael; BLASER, Martin J. (ed.). 8^a. ed, 2015. p. 293-297.

DONNENBERG, J. M. Enterobacteriaceae. In: BENNET, John E.; DOLIN, Raphael; BLASER, Martin J. (ed.). **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.** 8^a. ed, 2015. p. 2503-2517.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2014. **Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet).** Stockholm, 2015. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications>. Acesso em: 10 jul. 2018.

FALAGAS, M. E. *et al.* Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. **Drug Resist. Updat.**, v. 13, p. 132–138, 2010.

FALCONE, M. *et al.* Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. **Clin. Microbiol. Infect.** v. 22, n. 5, p. 444–450, 2016.

FASUGBA, O. *et al.* Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMC Infect. Dis.**, v. 15, p. 545, 2015.

FITZPATRICK, J. M. *et al.* Gram-negative bacteraemia; a multi-centre prospective evaluation of empiric antibiotic therapy and outcome in English acute hospitals. **Clin Microbiol Infect.**, v. 22, p. 244–251, 2016.

FREUND, Y. *et al.* Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. **JAMA**, v. 317, n. 3, p. 301–308, 2017.

FRIEDMAN, N. D. *et al.* Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. **Ann. Intern. Med.**, v. 137, p. 791–797, 2002.

FUDA, C. *et al.* The basis for resistance to β -lactam antibiotics by penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J. Biol. Chem.** v. 279, p. 40802–40806, 2004.

GALES, A.C. *et al.* Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006 – 09). **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 66, p. 2070 –2074, 2011.

GALES, A. C. *et al.* Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 73, n. 4, p. 354–360, 2012.

GAO, R. *et al.* Dissemination and Mechanism for the MCR-1 Colistin Resistance. **PLoS Pathog.**, v. 12, n. 11, e1005957, 2016.

GHAFUR, A. *et al.* Monotherapy versus combination therapy against nonbacteremic carbapenem-resistant gram-negative infections: a retrospective observational study. indian journal of critical care medicine. **Indian J. Crit. Care Med.**, v. 21, n. 12, p. 825–829, 2017.

GIACOBBE, D. R. *et al.* Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case–control–control study. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 21, n. 12, p. 1106, 2015.

GIACOBBE, D. R. *et al.* Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. **Expert Rev. Anti. Infect. Ther.** v. 16, n. 4, p. 307–320, 2018.

GIAMARELLOU, H. Epidemiology of infections caused by polymyxin-resistant pathogens. **Int. J. Antimicrob. Agents**, v. 48, n. 6, p. 614–621, 2016.

GUENTZEL, M. N. *Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, and Proteus*. In: BARON, S. (ed.). **Medical Microbiology**. 4^a ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.

HUJER, A. M. *et al.* Structure-activity relationships of different β -lactam antibiotics against a soluble form of Enterococcus faecium PBP5, a type II bacterial transpeptidase. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 49, p. 612–618, 2005.

JACOBS, D. M. *et al.* Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. **Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.** v. 16; n. 1, 76, 2017.

JEAN, S. S. *et al.* Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. **Future Microbiol.**, v. 10, n. 3, p. 407–425, 2015.

JEON, J. H. *et al.* Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 16, n. 5, p. 9654–9692, 2015.

JOHANSON, W. G. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli. **N. Engl. J. Med.** v. 281, p. 1137–1140, 1969.

JOHNSON, A. P. *et al.* Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. **J. Med. Microbiol.** v. 62, p. 499–513, 2013.

JUAN, C-H. *et al.* Clinical characteristics, antimicrobial resistance and capsular types of community-acquired, healthcare-associated, and nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. **Antimicrob. Resist. Infect. Control.** v. 8, n. 1, 2019.

KARAIKOS, I. *et al.* Colistin: still a lifesaver for the 21st century? **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.** v. 13, n. 1, p. 1–13, 2016.

KAUR, M. *et al.* Incidence, risk factors, microbiology of venous catheter associated bloodstream infections - A prospective study from a tertiary care hospital. **Indian J. Med. Microbiol.** v. 33, p. 248–254, 2015,

KAYE, K. S. *et al.* Polymyxins (Polymyxin B and Colistine). In: BENNET, John E.; DOLIN, Raphael; BLASER, Martin J. (ed.). **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.** 8^a. ed., 2015. p. 401–405.

KHACHATOURIANS, G. G. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. **CMAJ.**, v. 159, p. 1129–1136, 1998.

KOHLER, P. P. *et al.* Carbapenem resistance, initial antibiotic therapy, and mortality in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 38, n. 11, p. 1319–1328, 2017.

KONTULA, K. S. K. *et al.* Early deaths in bloodstream infections: a population-based case series. **Infect. Dis.**, v. 48, n. 5, p. 378–385, 2016.

KORYTNY, A. *et al.* Bloodstream infections caused by multi-drug resistant *Proteus mirabilis*: Epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. **Infect. Dis.**, v. 48, n. 6, p. 428–431, 2016.

LEAL, H. F. *et al.* Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: epidemiological, clinical and microbiological features. **BMC Infect. Dis.** v. 19, n. 1, 2019.

LEE, J. *et al.* Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. **J. Clin. Microbiol.**, v. 47, p. 1611–1612, 2009.

LI, C. *et al.* Treatment options and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infection in a Chinese university hospital. **J. Infect. Publ. Health.**, v. 12, n. 1, p. 26–31, 2018.

LI, X. *et al.* Clinical and mortality risk factors in bloodstream infections with carbapenem-resistant enterobacteriaceae. **Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.** v. 2017, 2017.

LIU, P. *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis **Microb. Drug Resist.**, v. 24, n. 2, p. 190–198, 2018.

LIU, Y. Y. *et al.* Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **Lancet Infect. Dis.**, v. 16, p. 161–168, 2016.

MARTIROSOV, D. M. *et al.* Emerging trends in epidemiology and management of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. **Diag. Microbiol Infect. Dis.**, v. 85, p. 266–275, 2016.

MARSTON, H. D. *et al.* Antimicrobial resistance. **JAMA.**, v. 316, n. 11, p. 1193–1204, 2016.

MCCONVILLE, T. H. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. **PLoS ONE.**, v. 12, n. 10, 2017.

MINEAU, S. *et al.* Emerging antimicrobial resistance among *Escherichia coli* strains in bloodstream infections in Toronto, 2006–2016: a retrospective cohort study. **CMAJ Open**, v. 6, n. 4, E580–E586, 2018.

MOEHRING, R. W. *et al.* Delays in appropriate antibiotic therapy for gram-negative bloodstream infections: a multicenter, community hospital study. **PLoS ONE.** V. 8, n. 10, 2013.

MONOGUE, M. L. *et al.* Optimizing antibiotic dosing strategies for the treatment of gram-negative infections in the era of resistance. **Exp. Rev. Clin. Pharmacol.**, v. 9, n. 3, p. 459–476, 2015.

MONTEIRO, J. *et al.* First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 53, n. 1, p. 333–334, 2009.

MORRILL, H. J. *et al.* Treatment options for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. **Open Forum Infect. Dis.** v. 2, n. 2, p. 1–15, 2015.

NICOLAU, D. P. Carbapenems: a potent class of antibiotics. **Expert Opin. Pharmacother.**, v. 9, n. 1, p. 23–37, 2008.

NORDMANN, F. *et al.* The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. **Lancet Infect. Dis.** v. 9, p. 228–36, 2009.

O'NEILL J. **Review on antimicrobial resistance antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. london: review on antimicrobial resistance.** 2014.

Disponível em:

https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf.

Acesso em: 10 jul. 2018.

PAPP-WALLACE, K. M. *et al.* Carbapenems: Past, Present, and Future. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 55, n. 1, p. 4943–4960, 2011.

PAPST, L. *et al.* Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 24, n. 10, p. 1070–1076, 2018.

PARK, J. W. *et al.* Age-adjusted Charlson Comorbidity Index as a prognostic factor for radical prostatectomy outcomes of very high-risk prostate cancer patients. **PLoS ONE**. v. 13, n. 6, 2018.

PATERSON, D. L. *et al.* International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. **Ann. Intern. Med.**, v. 140, n. 1, p. 26–32, 2004.

PEREIRA, G. H. *et al.* Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: two year epidemiologic follow-up in a tertiary hospital. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, v. 108, n. 1, p. 113–115, 2013.

PRIM, N. *et al.* Prevalence of colistin resistance in clinical isolates of Enterobacteriaceae: A four-year cross-sectional study. **J. Infect.**, v. 75, n. 6, p. 493–498, 2017.

POIREL, L. *et al.* Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 30, n. 2, p. 557–596, 2017.

ROJAS, L. J. *et al.* colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality. **Clin. Infect. Dis.**, v. 64, n. 6, p. 711–718, 2017.

ROSSI, F. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 21, n. 1, p. 98–101, 2017.

ROTH, J. A. *et al.* Value of the Pitt Bacteraemia Score to predict short-term mortality in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a validation study. **Swiss Med. Wkly**. v. 147, 2017.

SAMPAIO, J. L. M. *et al.* Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **BJM**. v. 47, p. 31–37, 2016.

SADER, H. S. *et al.* Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 78, p. 443–448, 2014.

SANTANA, R. C. *et al.* Secular trends in *Klebsiella pneumoniae* isolated in a tertiary-care hospital: increasing prevalence and accelerated decline in antimicrobial susceptibility. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 49, n. 2, p. 177–182, 2016.

SHEU, C. C. *et al.* Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options. **Front. Microbiol.**, v. 10, n. 80, 2019.

SHORT, F. L. *et al.* Polybacterial human disease: the ills of social networking. **Trends Microbiol.**, v. 22, n. 9, p. 508–516, 2014.

SINGER, M. *et al.* *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)*. **JAMA.**, v. 315, p. 801–810, 2016.

SRINIVAS, R. *et al.* Polymyxin Resistance in Gram-negative Pathogens. **Curr Infect Dis Rep.**, v. 19, n. 38, 2017.

SULTAN, I. *et al.* Antibiotics, resistome and resistance mechanisms: a bacterial perspective. **Front. Microbiol.**, v. 9, n. 2066, 2018.

TÄNGDÉN, T. *et al.* Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control (Review). **J. Intern. Med.** v. 277, p. 501–512, 2015.

TELLADO, J. M. *et al.* Empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections: a focus on the carbapenems. **Surg. Infect.**, n. 6, p. 329–343, 2005.

TIAN, L. *et al.* Epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a teaching hospital: factors related to the carbapenem resistance and patient mortality. **Antimicrob. Resist. Infect. Control.**, v. 5, n. 48, 2016.

TING, S. W. *et al.* 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.** v. 51, n. 5, p. 621–628, 2018.

TISCHENDORF, J. *et al.* Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. **Am. J. Infect. Control.** v. 44, n. 5, p. 539–43, 2016.

TRABULSI, L. R. *et al.* Enterobacteriaceae. In TRABULSI, Luiz Rachid *et al.* (ed.). **Microbiologia.** 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

TRECARICHI, E. M. *et al.* Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Virulence.**, n. 8, v. 4, p. 470–484, 2017.

TUMBARELLO, M. *et al.* Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. **Clin. Infect. Dis.**, n. 55, v. 7, p. 943–950, 2012.

TUMBARELLO, M. *et al.* Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. **J. Antimicrob. Chemother.** v. 70, n. 7, p. 2133–2143, 2015.

TUMBARELLO, M. *et al.* Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Curr. Opin. Infect. Dis.** v. 31, n. 6, p. 566–577, 2018.

VAN DUIN, D. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: what we know and what we need to know. **Virulence**, v. 8, n. 4, p. 379–382, 2017.

VAN DER ZWALUW, K. *et al.* The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. **PLoS One**, v. 10, n. 3, 2015.

VARGAS-ALZATE, C. A. High excess costs of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli in an endemic region. **Int. J. Antimicrob. Agents.**, v. 51, n. 4, p. 601–607, 2018.

VASOO, S. *et al.* Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance: An Update for the Practicing Clinician. **Mayo Clin Proc.**, v. 90, n. 3, p. 395–403, 2015.

VENTOLA, C. L. The Antibiotic resistance crisis part 1: causes and threats. **P & T.**, v. 40, n. 5, p. 277–283, 2015.

VILLEGAS, M. V. *et al.* First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 50, n. 8, p. 2880–2882, 2006.

VILLEGAS, M. V. *et al.* Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in seven Latin American Countries. **PLoS ONE.**, v. 11, n. 4, 2016.

WALSH, T. R. Emerging carbapenemases: a global perspective. **Int. J. Antimicrob. Agents.**, n. 36, p. S8–14, 2010.

WANG, S. *et al.* Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of *Escherichia coli* causing bloodstream infections in three hospitals in Shanghai, China. **PLoS ONE.**, v. 11, n. 1, 2016.

WANG, W. *et al.* Predictors of mortality in bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: 4 years of collection. **Am. J. Infect. Control.**, v. 45, n. 1, p. 59–64, 2017.

WANG, X. *et al.* Retrospective observational study from a Chinese network of the impact of combination therapy versus monotherapy on mortality from carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 63, n. 1, 2018.

WISPLINGHOFF, H. *et al.* Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Clin. Infect. Dis.**, v. 39, n. 3, p. 309–17, 2004.

WRIGHT, H. *et al.* New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? **Clin Microbiol Infect.**, v. 23, n. 10, p. 704–712, 2017.

WU, C. C. *et al.* Age-Adjusted Charlson comorbidity index scores as predictor of survival in colorectal cancer patients who underwent surgical resection and chemoradiation. **Medicine.**, v. 94, n. 2, p. 1–6, 2015.

ZILBERBERG, M. D. *et al.* Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. **BMC Infect. Dis.**, v. 17, n. 1, 2017.

ANEXO II – QUESTIONÁRIO 2 PARA COLETA DE DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Perfil de resistência e padrão genético entre patógenos Gram negativos isolados em infecções de corrente sanguínea (ICS) de origem comunitária e hospitalar na região metropolitana da cidade de Salvador, Bahia

QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO CASO

1. IDENTIFICAÇÃO		
1.1	Nº de Identificação no estudo: _____	NIE _____
2. HISTÓRIA EPIDEMIOLÓGICA		
2.1	Data do internamento: ____/____/____	DI ____/____/____
2.2	Local do internamento: 1 Enfermaria 2 UTI Adulta 3 UTI pediátrica 4 UCO 4 UTI neurológica 6 Outro	LINT __
2.3	Se enfermaria ou outro, qual? _____	QENF __
2.5	Local de aquisição de infecção: _____ * O local de aquisição da infecção é aquele no qual o paciente encontra-se a mais de 48h no ambiente hospitalar. Caso o paciente seja transferido para outra unidade onde faça uso de dispositivos médico-cirúrgicos invasivos, a ICS pode ser relacionada à nova unidade. Desconsiderar o item caso a infecção seja de origem comunitária.	LINF __
2.6	Data da coleta da hemocultura: ____/____/____	DDIAGH ____/____/____
3. HISTÓRICO CLÍNICO		
3.1	Foi internado nos últimos 6 meses? 1 Sim 2 Não 9 Não sabe	INT __
3.2	Se sim, qual a hospital? _____	QHOSP _____
3.3	Quantos dias ficou internado no outro hospital: __ __ __	DIOH _____
3.4	O paciente utilizou algum serviço de saúde nos últimos 06 meses (excluída internação hospitalar)? 1 Sim 2 Não 9 Não sabe	AAS __
3.4.1	Se sim, qual? _____	QAAS _____
3.5	Infecções agudas nos 30 dias anteriores a internação? 1 Sim 2 Não 9 Não sabe	INFA __
	Se sim, qual?	
3.5.1	Gripe	GRI __
3.5.2	Faringite	FARI __
3.5.3	Otite aguda	OTIA __
3.5.4	Sinusite aguda	SINUA __
3.5.5	Diarréia	DIR __
3.5.6	Abscesso dentário	ADENT __
3.5.7	Conjuntivite	CONJ __
3.5.8	Pneumonia	PNEUMO __
3.5.9	Infecção Urinária	IURO __
3.5.10	Infecção cutânea	ICUT __
3.5.11	Infecção intra-abdominal	IINTRAAB __
3.5.12	Endocardite infecciosa	ENDO __
3.5.13	Outros	OINFA __
3.5.14	Se outros, qual? _____	QOINFA _____
3.6	Surgiu outra infecção após 72 horas de internamento? 1 Sim 2 Não	SOI72H __
3.6.1	Se sim, qual data do diagnóstico, sítio de infecção e agente etiológico?	
3.6.1.1	Infecção 1: _____	SIT1 _____
3.6.1.2	_____	SIT2 _____
	_____	SIT3 _____
3.6.1.3	Infecção 2: _____	SIT4 _____
	_____	SIT5 _____
3.6.1.4	Infecção 3: _____	AESIT1 _____
	_____	AESIT2 _____

4.2.10	Cirurgia
4.2.11	Derivação ventricular interna
4.2.12	Derivação ventricular externa
4.2.13	Outros
4.2.14	Se outros, qual? _____
4.2.15	Se cateter, qual tipo? _____
4.3	Se secundária, qual sítio anatômico de origem? _____
4.4	Qual a gravidade da ICS segundo Escore de Pitt: Pontuação +4
4.4.1	Parada cardíaca
4.4.2	Nível de consciência comatoso Pontuação +2
4.4.3	Temperatura ≥ 40 °C
4.4.4	Temperatura ≤ 35 ° C
4.4.5	Queda de PA > 30mmHg sistólica e > 20mmHg diastólica
4.4.6	PA sistólica < 90mmHg
4.4.7	Necessidade de vasopressor
4.4.8	Ventilação mecânica
4.4.9	Estado de consciência torporoso Pontuação +1
4.4.10	Temperatura 39 – 39,9 °C
4.4.11	Temperatura 35,1-36°C Pontuação 0
4.4.12	Temperatura 36, 1 -38,9 °C
4.4.13	Nível de consciência alerta
4.5	O paciente apresentou alguma das síndromes sistêmicas? 1 Sepses 2 Choque séptico 3 Não
	Screening Sepses (≥ 2 pontos no qSOFA)
4.5.1	Frequência respiratória ≥ 22 ipm 1 Sim 2 Não
4.5.2	PAS ≤ 100 mmHg 1 Sim 2 Não
4.5.3	Escala de Coma de Glasgow < 15 ou abaixamento do nível de consciência 1 Sim 2 Não
4.6	SOFA pré-infecção
4.6.1	PaO ₂ /FiO ₂
4.6.2	Plaquetas x 10 ³
4.6.3	Bilirrubina total
4.6.4	Pressão arterial média
4.6.5	Em uso de vasopressor? 1 Sim 2 Não
4.6.5.1	Se sim, qual? _____
4.6.5.2	Se sim, qual dose? _____
4.6.6	Escala de Coma de Glasgow
4.6.7	Creatinina (mg/dL)
4.6.8	Débito urinário (mL/d)
4.7	SOFA infecção
4.7.1	PaO ₂ /FiO ₂
4.7.2	Plaquetas x 10 ³
4.7.3	Bilirrubina total
4.7.4	Pressão arterial média
4.7.5	Em uso de vasopressor? 1 Sim 2 Não
4.7.5.1	Se sim, qual? _____
4.7.5.1	Se sim, qual dose? _____
4.7.6	Escala de Coma de Glasgow
4.7.7	Creatinina (mg/dL)
4.7.8	Débito urinário (mL/d)
4.8	Choque séptico: Sepses com hipotensão persistente necessitando de uso de vasopressores para manter PAM > 65mmHg E lactato > 2 mmol/L (18mg/dL) após ressuscitação volêmica adequada 1 Sim 2 Não
4.9.1	Paciente com histórico de colonização por Gram negativo resistente a Carbapenêmicos?
4.9.2	1 Sim 2 Não
4.9.3	Se sim, qual a data do exame positivo mais recente? ____/____/____ Se sim, qual a bactéria? _____

CIR	__
DVI	__
DVE	__
QOFR	_____
SEPT	_____
QCAT	__
SECORI	_____
ESPITT	__
PC	__
COMA	__
TEMP40	__
TEMP35	__
QPA	__
PA90	__
VASO	__
VM	__
TORP	__
TEMP39	__
TEMP35	__
TEMP36	__
ALERTA	__
SINDS	__
SOFAFR	__
SOFAPAS	__
SOFAECG	__
SOFA	__
PAOFI	__ _ __ _
PLAQ	__ _ __ _
BILI	__ _ __ _
PAM	__ _ __ _
CHOQUE	__
VPSQ	_____
VPSQD	_____
ECGSOFA	__ _ __ _
CRSOFA	__ _ __ _
DUSOFA	__ _ __ _
SOFA2	__
PAOFI2	__ _ __ _
PLAQ2	__ _ __ _
BILI2	__ _ __ _
PAM2	__ _ __ _
CHOQUE2	__
VPSQ2	_____
VPSQD2	_____
ECGSOFA2	__ _ __ _
CRSOFA2	__ _ __ _
DUSOFA2	__ _ __ _
CHOQUE	__
EPC	__
EPCD	____/____/____
EPCQ	_____

6. FATORES DE RISCO PARA RESISTÊNCIA BACTERIANA		
6.1	Uso prévio de ATB profilático nos últimos 15 dias? 1 Sim 2 Não	ATBP __
6.1.1	Se sim, qual? _____	QATBP _____
6.2	Uso prévio de ATB terapêutico? 1 Sim 2 Não	ATBT __
6.2.1	Se sim, qual? 1. _____ QND1 __/__/__ a __/__/__ 2. _____ QND2 __/__/__ a __/__/__ 3. _____ QND3 __/__/__ a __/__/__ 4. _____ QND4 __/__/__ a __/__/__ 5. _____ QND5 __/__/__ a __/__/__	ATBT1 _____ ATBT2 _____ ATBT3 _____ ATBT4 _____ ATBT5 _____
6.3	Foi empregada terapia empírica? 1 Sim 2 Não	TEMP __
6.3.1	Se sim, qual ATB ? 1. _____ QND6 __/__/__ a __/__/__ 2. _____ QND7 __/__/__ a __/__/__ 3. _____ QND8 __/__/__ a __/__/__ 4. _____ QND9 __/__/__ a __/__/__ 5. _____ QND10 __/__/__ a __/__/__	EMATB1 _____ EMATB2 _____ EMATB3 _____ EMATB4 _____
6.4	Após o resultado da cultura o ATB foi trocado? 1 Sim 2 Não 8 Não se aplica	TCULT __
6.4.1	Se sim, quais antibióticos foram utilizados? 1. _____ QND11 __/__/__ a __/__/__ 2. _____ QND12 __/__/__ a __/__/__ 3. _____ QND13 __/__/__ a __/__/__ 4. _____ QND14 __/__/__ a __/__/__ 5. _____ QND15 __/__/__ a __/__/__	CULATB1 _____ CULATB2 _____ CULATB3 _____ CULATB4 _____ CULATB5 _____
6.5	Data de início do tratamento: __/__/__	DINTER __/__/__
6.6	Data do início do tratamento guiado por cultura __/__/__	DATBG __/__/__
6.7	Data do término do tratamento: __/__/__	DFTER __/__/__
8. EVOLUÇÃO CLÍNICA - (DESFECHO DE 30 DIAS)		
7.1	Data do desfecho: __/__/__	DDEF __/__/__
7.2	Tipo do desfecho: 1 Curado/Melhorado 2 Transferido 3 Outro desfecho _____ 4 Óbito 9 Não se sabe	TDEF __
7.3	Se óbito, causa da morte: _____ _____	COBT _____
8.0	Paciente permaneceu internado em unidade semi-intensiva ou intensiva? 1 Sim 2 Não	UTI __
8.1	Se sim, quanto tempo antes da cultura positiva? __ _ __	UTIA __ _ __
8.2	Se sim, quanto tempo depois da cultura positiva? __ _ __	UTID __ _ __