

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO DA DOSE DE CEFEPIME, PIPERACILINA-TAZOBACTAM E  
MEROPENEM NA MORTALIDADE DE PACIENTES COM  
INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA POR  
ENTEROBACTÉRIAS**

Marcelle Duarte Alves

Porto Alegre

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO DA DOSE DE CEFEPIME, PIPERACILINA-TAZOBACTAM E  
MEROPENEM NA MORTALIDADE DE PACIENTES COM  
INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA POR  
ENTEROBACTÉRIAS**

Marcelle Duarte Alves

Orientador: Dr. Alexandre Prehn  
Zavascki  
Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas, UFRGS,  
como requisito para obtenção do título  
de Mestre

Porto Alegre

# DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2012

## FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Alves, Marcelle Duarte  
EFEITO DA DOSE DE CEFEPIME, PIPERACILINA-  
TAZOBACTAM E MEROPENEM NA MORTALIDADE DE PACIENTES  
COM INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA POR  
ENTEROBACTÉRIAS / Marcelle Duarte Alves. -- 2012.  
101 f.

Orientador: Alexandre Prehn Zavascki.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Bacteremia Enterobacteriaceae. 2. Terapia  
Antimicrobiana. 3. Beta-lactâmico. 4.  
Farmacocinética/farmacodinâmica. I. Zavascki,  
Alexandre Prehn, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço inicialmente ao Hospital de Clínicas e ao Serviço de Infectologia, exemplos de excelência em pesquisa e assistência, responsáveis pela minha formação nos últimos 7 anos. Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas por viabilizar a execução deste projeto.

Agradeço aos colegas que contribuíram para a concretização deste trabalho: Jardel, pela persistência na organização das amostras, Tainá e Elissandra, pela ajuda fundamental na coleta dos dados clínicos, e às microbiologistas Carla, Gabriela e Vanessa pela paciência e trabalho meticuloso.

Ao meu orientador, professor Alexandre P. Zavascki, pelo seu exemplo como pessoa e profissional, sempre presente e disponível; agradeço o apoio inestimável na minha formação como infectologista e mestre.

Aos meus pais, que lançaram as bases para o meu desenvolvimento como pessoa, muito obrigada pelo exemplo de persistência e pela compreensão pelas ausências frequentes. À minha irmã Luciana, confidente das horas boas e difíceis, obrigada pelo estímulo. Aos meus sogros, obrigada pela compreensão. Ao Giuliano, fonte de inspiração pessoal e profissional, muito obrigada pelo amor, paciência e apoio incondicional.

## RESUMO

**Introdução:** estudos de farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD) observaram que a probabilidade de alcançar o alvo FC/FD é maior quando a dose do beta-lactâmico é otimizada. Porém, poucos estudos demonstraram que a otimização de dose resulta em melhores desfechos clínicos.

**Métodos:** Fatores associados com mortalidade em 30 dias foram avaliados em 100 pacientes com bacteremia por enterobactérias tratados com cefepime, piperacilina-tazobactam ou meropenem em um estudo de coorte prospectivo. Posologia dos antibióticos foi classificada em otimizada, apropriada e potencialmente inapropriada.

**Resultados:** Cinquenta e dois (52%) episódios foram causados por *E. coli*, seguidos por *K. pneumoniae* (10%). Dezesesseis (16%) episódios foram causados por isolados resistentes à cefepime e não houve nenhum caso de resistência à carbapenêmicos. A maioria dos isolados apresentou concentrações inibitórias mínimas (CIMs) baixas para as drogas prescritas ( $\leq 0.5$ ,  $\leq 1.0$ ,  $\leq 1/4$  mg/L, para meropenem, cefepime e piperacilina-tazobactam respectivamente). Cefepime foi o antimicrobiano mais frequentemente prescrito para tratamento empírico e definitivo. Terapia otimizada foi observada em 42% dos pacientes e terapia adequada em 58%. A mortalidade em 30 dias foi 37%. Escore de Pitt, Charlson e apresentação com sepse severa foram independentemente associados à

mortalidade. Não houve diferença em mortalidade entre os pacientes que receberam terapia otimizada e terapia adequada.

**Conclusões:** os resultados mostram que a otimização das doses de cefepime, piperacilina-tazobactam e meropenem não teve impacto em mortalidade. Em pacientes recebendo terapia empírica apropriada para bacteremias por *Enterobacteriaceae*. Este achado pode ser devido aos baixos valores de CIM apresentados pelas bactéria. Comorbidades e a severidade da apresentação são fatores associados à pior evolução.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Enterobacteriaceae*, bacteremia, beta-lactâmicos, terapia antimicrobiana, farmacocinética/farmacodinâmica, mortalidade.

## ABSTRACT

**Background:** Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) studies have shown that the probability of PK/PD target attainment is higher when optimized dosage regimes of beta-lactams are employed, but few studies have shown clinical benefit of such strategy.

**Methods:** We investigated the effect of dosage regimes in 30-day mortality in 100 patients with *Enterobacteriaceae* bloodstream infections (BSIs) receiving appropriate empirical therapy with cefepime, piperacillin-tazobactam or meropenem. Posology of antibiotic was classified as optimized, adequate and possibly inadequate.

**Results:** Most isolates presented relatively low MIC for the prescribed drugs ( $\leq 0.5$ ,  $\leq 1.0$ ,  $\leq 1/4$   $\mu\text{g/mL}$ , for meropenem, cefepime and piperacillin-tazobactam respectively). Cefepime was the most common prescribed drug for empirical and main therapy. Optimized posology was prescribed in 42% of patients and adequate in 58%. The overall 30-day mortality was 27.0%. Charlson score, Pitt score and presentation with severe sepsis were independently associated with the 30-day mortality. Patients receiving optimized dosage regime presented no distinct 30-day mortality of those with adequate ones (25.0% versus 28.3%,  $P=0.89$ ), even after inclusion in multivariate model.

**Conclusion:** Our results suggest that dosage regime optimization of cefepime, piperacillin-tazobactam and meropenem may have no effect on mortality when infecting bacteria with low MICs for these drugs. In patients receiving appropriate empirical therapy for *Enterobacteriaceae* BSI, baseline comorbidity is an independent predictor of death and the severity of BSI presentation is also significantly associated with this outcome in such patients. Studies in population with higher MIC heterogeneity are required to evaluate the role of optimized doses in clinical setting.

**Keywords:** *Enterobacteriaceae*, bloodstream infection, bacteremia, antimicrobial therapy, beta-lactam, pharmacokinetic/pharmacodynamic, mortality.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. 105

Membros da família *Enterobacteriaceae* de importância clínica.

Tabela 2. 107

Escore de Pitt.

Tabela 3. 108

Índice de Charlson.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ESBL – beta-lactamase de espectro estendido

LPS – lipopolissacarídeo

ICS – infecção da corrente sanguínea

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

PVP-I – povidona-iodo

NNIS – *National Nosocomial Infections Surveillance*

UTI – unidade de terapia intensiva

DM – diabetes melito

APACHE – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

DCE – depuração da creatinina endógena

MDR – multidroga resistente

OR – *odds ratio*

NNT – número necessário para tratar

FC/FD – farmacocinética/farmacodinâmica

MIC – concentração inibitória mínima

AUC – área sob a curva

T/MIC – relação entre tempo e concentração inibitória mínima

$f_T$ /MIC – relação entre tempo e concentração inibitória mínima considerando a fração livre da droga

$C_{máx}$  – concentração máxima

CLSI – *Clinical Laboratory Standards Institute*

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 <i>Enterobacteriaceae</i> – Microbiologia	14
2.2 Infecção da Corrente sanguínea	18
2.2.1 Definição	18
2.2.2 Diagnóstico	20
2.2.3 Epidemiologia	25
2.3 Infecção da Corrente Sanguínea por <i>Enterobacteriaceae</i>	30
2.3.1 Epidemiologia	30
2.3.2 Fatores de Risco	34
2.3.3 Resistência aos Antimicrobianos	38
2.3.4 Tratamento	38
2.3.5 Mortalidade	39
2.3.6 Fatores Prognósticos	40
2.4 Questões Pendentes	50
2.4.1 Metodologia	50
2.4.2 Farmacocinética/farmacodinâmica e otimização de doses	52
3 JUSTIFICATIVA	59
4 OBJETIVOS	60
4.1 Objetivo principal	60

4.2 Objetivos secundários	60
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO	61
6 ARTIGO	78
<p>“Effect dosage regimes on mortality of patients with <i>Enterobacteriaceae</i> bloodstream infections treated with cefepime, piperacillin-tazobactam or meropenem”</p> <p>Formatado para submissão à revista Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC)</p>	
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
8 ANEXOS	105



## 1 INTRODUÇÃO

Bacteremias por *Enterobacteriaceae* são infecções graves com elevada morbidade e mortalidade. O espectro de apresentação é muito variável, podendo apresentar-se com sepse severa em até 30% dos casos.

Os beta-lactâmicos são os antimicrobianos mais frequentemente utilizados no tratamento de infecções por Gram negativos, inclusive no tratamento das infecções de corrente sanguínea. Todavia, com a emergência da resistência bacteriana, um novo interesse tem sido dispensado à otimização do tratamento.

A avaliação do padrão farmacocinético/farmacodinâmico a partir da simulação de Monte Carlo verificou que, em muitas infecções, não se alcança o alvo farmacocinético/farmacodinâmico que está associado à atividade ótima do antibiótico *in vivo*. Os beta-lactâmicos devem permanecer de 40 a 60% do tempo acima da concentração inibitória mínima para exercerem sua atividade bactericida máxima contra bacilos Gram negativos.

Embora a otimização da dose esteja associada à melhora do perfil farmacocinético/farmacodinâmico, poucos estudos demonstraram melhora dos desfechos clínicos a partir da otimização do tratamento, seja a partir da correção da dose, ou através de infusões estendidas. Portanto, a otimização das doses é uma variável modificável que pode potencialmente modificar a mortalidade.

O presente estudo tem o objetivo de avaliar o impacto da otimização das doses de três beta-lactâmicos, cefepime, piperacilina-tazobactam e meropenem, no tratamento de bacteremias causadas por enterobactérias.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 *Enterobacteriaceae* - Microbiologia

A família *Enterobacteriaceae* compreende gêneros e espécies responsáveis por um grande número de infecções relevantes na prática clínica. A habilidade de os membros desta família em causar doença é muito variável, podendo ser apenas comensais e fazer parte da microbiota intestinal, assim como podem ser os causadores de infecções graves com elevada morbidade e mortalidade (1,2).

Além do trato gastrointestinal de humanos e de outros animais, os membros da família *Enterobacteriaceae* estão amplamente distribuídos na natureza, especialmente no solo e na água. São as bactérias Gram negativas mais frequentemente isoladas em cultura nos laboratórios de microbiologia. São a etiologia mais frequente de infecções de trato urinário, sendo responsáveis por uma grande proporção das infecções de corrente sanguínea, trato gastrointestinal, trato respiratório e trato biliar. Podem colonizar o trato genitourinário, assim como a orofaringe de pacientes hospitalizados. A extensão do nicho das enterobactérias é um fator de predisposição a infecções extra-intestinais (1,2).

A família *Enterobacteriaceae* é um grupo heterogêneo de bacilos Gram negativos com diferentes características em relação à capacidade de causar doença. Algumas espécies sempre são patológicas (*Salmonella* sorotipo Typhi, espécies de *Shigella*); outras espécies podem ser oportunistas: fazem parte da microbiota comensal e podem causar doença em determinadas condições (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Finalmente, algumas espécies são comensais, mas

podem se tornar patogênicas a partir da aquisição de fatores específicos de virulência (através de plasmídeos e bacteriófagos); exemplo deste grupo são cepas de *E. coli* causadoras de gastroenterites (1,2).

As enterobactérias são responsáveis por infecções comunitárias e nosocomiais; podem comprometer indivíduos sem comorbidades e pacientes imunodeprimidos. A incidência de isolados multirresistentes vem aumentando, em especial a resistência devido a beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e a resistência devido à carbapenemases. As infecções podem se apresentar de forma esporádica ou em surtos (1,2).

São bacilos Gram negativos anaeróbios facultativos, não formadores de esporos, fermentadores de glicose, oxidase-negativo e capazes de reduzir nitrato a nitrito. A maioria das espécies são móveis devido à existência de flagelos (1,2). Gêneros e espécies pertencentes à família *Enterobacteriaceae* são listados na tabela 1 (anexo).

A estrutura das enterobactérias assemelha-se à estrutura de outras bactérias Gram negativas. São células procarióticas em que o genoma consiste em um único cromossomo circular disperso no citoplasma. Plasmídeos podem estar presentes e também permanecem dispersos no citoplasma, assim como os ribossomos, uma vez que não há retículo endoplasmático. A respiração celular ocorre na membrana citoplasmática (1,2).

Apresentam um duplo envoltório separado pelo espaço periplasmático. A membrana interna (membrana citoplasmática) corresponde a uma dupla camada de fosfolipídios. A parede celular, diferentemente das bactérias Gram positivas, é



constituída por uma fina camada de peptidoglicano que é ancorada na membrana externa. O peptidoglicano é responsável pela estabilidade osmótica (1,2).

A membrana externa é constituída por uma camada dupla e assimétrica de lipídios. Os lipídios da camada externa constituem o lipopolissacarídeo (LPS), importante fator de virulência das bactérias Gram negativas. Cápsula está presente em alguns gêneros como *Klebsiella* e *Enterobacter* (1,2).

O LPS é constituído de 3 partes: o polissacarídeo O, o polissacarídeo do núcleo (antígeno comum a todas as enterobactérias) e o lipídio A, responsável pela atividade de endotoxina (1,2).

As enterobactérias apresentam uma estrutura antigênica complexa. São classificadas de acordo com o esquema K:O:H. O antígeno K corresponde ao antígeno capsular; o antígeno O refere-se ao polissacarídeo do LPS, e o antígeno H corresponde aos aminoácidos formadores do flagelo (flagelina) (1,2).

Diversos fatores de virulência tem sido identificados entre os membros das enterobactérias. Alguns são comuns a todos os gêneros e outros são específicos de algumas espécies. A endotoxina corresponde ao lipídio A liberado na lise celular; é capaz de ativar o complemento e deflagrar a cascata de citocinas que podem culminar em sepse. A cápsula pode conferir proteção contra fagocitose e contra a ligação de determinados anticorpos. Outro fator que pode proteger estes microorganismos da resposta imune mediada por anticorpos é o controle da expressão de antígenos capsulares (K) ou flagelares (H) (1,2).

A *E. coli* é a espécie de maior importância da família *Enterobacteriaceae*. Faz parte da microbiota intestinal dos humanos. As infecções extra-intestinais mais frequentes são infecção urinária, bacteremia, sepse, meningite neonatal e infecções relacionadas à ruptura intestinal e disseminação da bactéria para a cavidade peritoneal. Dentre as infecções intestinais (gastroenterites), há diversas cepas com fatores de virulência que causam diarreia secretora ou diarreia invasiva. A *E. coli* O157:H7 é o sorotipo mais frequente das cepas enterohemorrágicas (1,2).

As espécies de *Klebsiella* mais frequentes na prática clínica são a *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*, responsáveis por pneumonias, infecções de trato urinário, bacteremias e infecções de partes moles. Apresentam cápsula, responsável pelo aspecto mucóide das colônias. Dentre os *Proteus*, salienta-se o *P. mirabilis*, etiologia frequente de infecções de trato urinário. O gênero *Proteus* apresenta vários tipos de fímbrias, responsáveis pela adesão ao urotélio. Infecções por *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* e *Serratia*, em geral, são nosocomiais e ocorrem principalmente em hospedeiros imunossuprimidos (1,2).

Membros da família *Enterobacteriaceae* crescem rapidamente nos meios de cultura. Meio não seletivo como o ágar sangue pode ser utilizado para materiais estéreis. O uso de meios seletivos como ágar MacConkey é indicado para materiais contaminados com outros microorganismos. Meios altamente seletivos podem ser utilizados para o crescimento de *Salmonella* e *Shigella* em coprocultura, uma vez que a microbiota intestinal pode dificultar o isolamento destes germes (1,2).

## **2.2 Infecção da Corrente Sanguínea**

### **2.2.1 Definição**

Infecção da corrente sanguínea (ICS) ou bacteremia refere-se à presença de bactérias cultiváveis no sangue (2, 3). Durante muitos anos, os termos bacteremia, septicemia e sepse foram utilizados como sinônimos, ocorrendo sobreposição de conceitos e confusão na interpretação (4). Somente a partir de 1992, após a publicação dos conceitos de cada um destes termos, pode-se utilizar de forma adequada cada uma destas definições (3).

Sepsis refere-se à resposta do organismo à infecção, diagnosticada a partir de critérios clínicos e laboratoriais. Septicemia foi um termo utilizado para definir a presença de microorganismos ou toxinas no sangue; entretanto, passou a ser utilizado de forma confusa na literatura, sendo sugerido a não mais utilização deste termo (3).

Bacteremia não é sinônimo de sepsis; nem todos os pacientes que apresentam bacteremia apresentarão um quadro clínico compatível com sepsis (4). A resposta clínica à ICS é variável e depende do patógeno e das condições do hospedeiro (6). São infecções com elevada morbidade e mortalidade (5,7) e podem se apresentar sob a forma de sepsis em 75% dos casos, sepsis severa em 26% e choque séptico em 15% dos pacientes (4).

As bacteremias podem ser classificadas como intermitentes ou contínuas. No caso das bacteremias intermitentes, a bactéria está presente no sangue por

alguns períodos, seguido por períodos não bacterêmicos. É o tipo mais frequente e está associada a infecções como pneumonia, infecção de trato urinário, meningite e osteomielite. Pode ocorrer após a manipulação de tecidos infectados, como drenagem de abscessos, ou após procedimentos que manipulam superfícies mucosas (cistoscopia, procedimentos dentários). As bacteremias contínuas acontecem em infecções endovasculares como endocardite ou aneurismas infectados (5,8).

Pode-se ainda classificar as bacteremias de acordo com a origem da infecção. A infecção pode ser extravascular quando o foco infeccioso tem origem fora da corrente sanguínea, como em pneumonias ou infecções de trato urinário. A bacteremia é intravascular quando ocorre primariamente no sistema vascular, como em endocardites e infecções associadas a cateter central (5,8).

De acordo com as definições de infecções nosocomiais publicadas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), ICS é definida a partir da detecção de bactérias viáveis no sangue detectadas através de hemocultura positiva. O CDC também define as bacteremias entre primárias (quando não há um foco evidente de infecção) e secundárias (quando a bacteremia é secundária a um foco localizado de infecção) (5,9).

O CDC determina critérios para o diagnóstico de bacteremia primária confirmada laboratorialmente. Para bacteremia primária confirmada laboratorialmente é necessário pelo menos 1 de 2 critérios: 1) o paciente necessita de 1 ou mais amostras de hemoculturas positivas e o patógeno não deve estar relacionado à infecção em outro sítio; 2) o paciente deve apresentar pelo menos

um dos sinais e sintomas: febre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), calafrios ou hipotensão e não dever-se a infecções em outro sítio, e contaminantes de pele devem ser isolados em pelo menos 2 amostras em ocasiões diferentes. Há um critério específico para menores de 1 ano (9).

### 2.2.2 Diagnóstico:

O diagnóstico das ICS é realizado através da demonstração do crescimento de bactérias na cultura do sangue. A hemocultura é o método diagnóstico de escolha; todavia, para a correta interpretação dos resultados, é necessário um procedimento de coleta adequado com o objetivo de minimizar as chances de contaminação da amostra (10).

Antes de realizar a preparação da pele, deve-se realizar a palpação da veia a ser puncionada. Caso haja necessidade de realizar novamente a palpação do vaso após a antissepsia, luvas estéreis devem ser utilizadas (10). A pele pode ser pré-preparada com álcool 70%; deve-se aguardar a pele estar totalmente seca para dar continuidade ao procedimento (10, 11). Clorexidina ou tintura de iodo 1 a 2% podem ser utilizados após o álcool (8, 10, 12,13).

Alguns estudos avaliaram qual o melhor antisséptico na coleta de hemoculturas. Povidona-iodo (PVP-I) necessita de 1,5 a 2 minutos para exercer seu efeito completo. A tintura de iodo necessita de 30 segundos. Em 2 estudos que compararam estes dois antissépticos, a tintura de iodo foi superior (10, 12). O menor tempo necessário para que a tintura de iodo exerça sua função antisséptica

foi apontado como um dos fatores associados à sua superioridade. A clorexedina também se mostrou superior ao PVP-I (12).

A especificidade da hemocultura está diretamente relacionada aos falsos-positivos do método, sendo a contaminação das amostras a causa da grande maioria dos falsos-positivos. O mais frequente é a contaminação do sangue pela microbiota da pele do paciente, embora contaminação pela microbiota da pele do profissional que está coletando a hemocultura também seja possível (10). A antissepsia da pele não pode evitar por completo a contaminação, uma vez que até 20% das bactérias que colonizam a pele podem ser resistentes ao procedimento de antissepsia. Alguns microorganismos podem ser encontrados nas camadas mais profundas da pele, locais onde os antissépticos não podem exercer a sua função (10).

O sangue deve ser inoculado nos frascos de hemocultura logo após a coleta. É recomendada antissepsia dos frascos antes da inoculação do sangue (10). Os índices de contaminação também são menores quando a coleta das culturas é realizada por uma equipe treinada e não por profissionais que não realizam este procedimento na rotina diária (10, 12).

Punção venosa de 2 sítios distintos é o método de escolha para a coleta. Não há superioridade da punção arterial na positividade das amostras (11). A técnica de 2 agulhas, em que há troca da agulha usada na punção para a inoculação do sangue no frasco de cultura, parece ser superior à técnica de uma única agulha. O método de 2 agulhas foi desencorajado após o surgimento da

Aids devido ao maior risco de acidente punctório, mas várias instituições fazem uso desta técnica (10).

A quantidade de microorganismos no sangue em geral é baixa (entre 1 a 10 microorganismos/mL), e a probabilidade de crescimento na cultura é diretamente relacionada à quantidade de sangue coletada. A recomendação é a coleta de 20mL de sangue para cada amostra. O número de culturas coletadas em 24 horas varia entre 2 e 3 amostras (11, 13).

A coleta de apenas uma amostra de hemocultura deve ser evitada devido à dificuldade de interpretação de um resultado positivo com crescimento de um germe que pode corresponder à contaminação (11,13). A coleta de 2 a 3 amostras é capaz de detectar 90% a 99% das ICS, segundo estudos clássicos realizados na década de 70 por Washington *et al* e Weinstein *et al* (11, 14, 15).

Recentemente o número de amostras coletadas foi questionado após os resultados de um estudo na Mayo Clinic em que a coleta de 2 amostras apresentou uma sensibilidade de apenas 80% (foram excluídos pacientes com endocardite). Para uma capacidade de detecção maior que 99% seriam necessárias 4 amostras (15). Os mesmos resultados foram obtidos por Lee *et al* que verificou a detecção de 89,7% das bacteremias com 2 amostras e 98,2% com 3 amostras, sendo necessário 4 amostras para a detecção de 99,8% das bacteremias (14).

Estes achados foram surpreendentes em ambos os estudos. Uma das explicações foi a possibilidade de as bacteremias atuais apresentarem um número menor de microorganismos devido ao uso prévio de antimicrobianos (14).

A partir da década de 70, os métodos manuais foram substituídos por métodos automatizados que monitoram o crescimento de microorganismos a cada 10 ou 20 minutos. Meios de cultura com reagentes e substâncias que inibem antibióticos e permitem o crescimento de alguns germes em especial podem ser utilizados de acordo com a suspeita clínica. O método de centrifugação e lise é superior para organismos de crescimento lento e intracelulares, como micobactérias e fungos dimórficos (13).

O tempo de incubação das hemoculturas em geral é 5 dias. Prolongar o tempo de incubação pode aumentar a positividade para organismos fastidiosos e bactérias do grupo HACEK; porém, pode haver maior crescimento de bactérias contaminantes (11,13).

A taxa de contaminação varia entre 0,6 e 6%. Alguns estudos sugerem que as taxas de contaminação estão aumentando, o que pode estar relacionado às melhores técnicas atuais que permitem a detecção de pequenas quantidades de microorganismos, o maior número de cateteres intravasculares e mudanças nas técnicas de coleta (com apenas uma agulha) (10).

Para a correta interpretação do resultado de uma hemocultura, é necessário identificar a possibilidade de contaminação. A identificação do germe parece ser o preditor mais importante na diferenciação entre uma bacteremia verdadeira e o crescimento de um contaminante (10, 12).

Em um estudo de 843 hemoculturas, algumas bactérias foram identificadas como contaminantes na maioria dos casos (espécies de coagulase-negativo, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, micrococus, *Clostridium perfringes*). Outros



germes foram associados como representantes de bacteremias verdadeiras na maioria dos casos (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Candida albicans*) (16).

*Staphylococcus* coagulase-negativo são os principais contaminantes, mas também são causadores de ICS, especialmente associada a cateteres. Muitas vezes a infecção pode ser polimicrobiana policlonal, com diferentes espécies de coagulase-negativo. Bacteremias polimicrobianas podem ocorrer em 6 a 21% dos casos (10).

Outro método para diferenciar contaminantes de patógenos verdadeiros na hemocultura é o número de amostras positivas. Se o crescimento ocorreu em apenas 1 de 2 amostras coletadas, e o germe é frequentemente associado à colonização, a probabilidade de não corresponder à uma infecção é muito elevada (10, 12). O tempo de positividade também pode ser utilizado como uma forma de diferenciação: contaminantes tendem a apresentar um tempo maior para positividade, em geral com crescimento após 3 a 5 dias de incubação. A explicação seria o menor inóculo que as amostras contaminadas apresentam quando comparadas à quantidade de bactérias presentes em uma amostra com ICS (10, 12).

A coleta de hemocultura do cateter central pode corresponder à colonização do cateter, contaminação ou infecção da corrente sanguínea. O valor preditivo positivo da cultura coletada de cateter é menor (10).

### 2.2.3 Epidemiologia

A incidência das infecções de corrente sanguínea vem aumentando de acordo com estudos que avaliaram bacteremias nosocomiais e comunitárias (7,17, 18). Na coorte que acompanhou bacteremias durante 22 anos em Madri, a incidência passou de 16 para 31,2 episódios para 1000 admissões hospitalares (17). Dados provenientes de uma coorte realizada em Israel também mostram aumento de 39% na incidência de ICS (18).

Todavia, este fato não é um consenso na literatura. Uma coorte italiana com 740 episódios de bacteremias verificou a diminuição global da incidência (19), enquanto outros estudos tem mostrado uma incidência estável (20, 21).

A etiologia das ICS vem mudando ao longo das últimas décadas. Até a década de 70, os bacilos Gram negativos eram responsáveis pela maioria das bacteremias, especialmente pelas infecções de origem hospitalar. A partir da década de 80, os Gram positivos passaram a ocupar lugar de destaque (22), sendo estes microorganismos os responsáveis pelo maior número de casos desde então (22, 23).

Entretanto, não há um consenso na literatura sobre quais os microorganismos mais frequentemente associados com bacteremias atualmente. Diversos estudos têm mostrado ora o predomínio de bacilos Gram negativos, ora o predomínio de Gram positivos (*Staphylococcus* coagulase-negativo e *S. aureus* principalmente). O conhecimento da epidemiologia das ICS é importante para a escolha adequada da terapia antimicrobiana empírica, uma vez que este tipo de

infecção apresenta uma mortalidade elevada (20-60%), e o início precoce do tratamento adequado tem impacto significativo na evolução destes casos (6,7).

Na coorte prospectiva apresentada por Rodríguez-Créixems *et al*, 27 419 episódios de bacteremias foram avaliados por um período de 22 anos em Madri. Houve predomínio de Gram positivos durante todo o período do estudo (1985-2006), porém com aumento da incidência de bacilos Gram negativos. Este estudo avaliou episódios de bacteremia em uma população não selecionada, o que incluiu pacientes provenientes da comunidade, neutropênicos, pacientes oncológicos e cirúrgicos. A incidência de Gram positivos aumentou de 66,8/100 000 habitantes para 138,3/100 000 habitantes; com relação aos Gram negativos, a incidência aumentou de 63,5 para 141,9 episódios por 100 000 habitantes (17). A coorte apresentada por Passerini *et al* que avaliou retrospectivamente as bacteremias na Itália por um período de 10 anos verificou resultados semelhantes com predomínio de Gram positivos (em especial *S. coagulase-* negativo) em 63% dos pacientes oncológicos (clínicos e cirúrgicos). *E. coli* foi o segundo germe mais frequente. No último ano do estudo, a incidência de Gram negativos foi superior à incidência dos Gram positivos. Não houve diferença entre as infecções relacionadas a cateter central (19).

Outro estudo europeu que verificou a epidemiologia dos patógenos causadores de ICS, avaliou as bacteremias comunitárias e nosocomiais por um período de 1 ano em 20 hospitais da Itália. Os microorganismos Gram negativos foram mais prevalentes (47,4%); os germes mais comuns foram *E. coli* (27,4%), *S. aureus* (14,9%) e *Staphylococcus epidermidis* (8,2%). Os Gram positivos

mantiveram a mesma proporção entre os episódios nosocomiais e comunitários, enquanto os Gram negativos foram mais comuns entre os episódios comunitários (24). Estes dados corroboram com outros estudo europeus que verificaram os Gram negativos como a etiologia mais comum em bacteremias (25, 26) e *E. coli* como o germe mais frequente. Marchaim *et al* também verificou o predomínio de Gram negativos em ICS nosocomiais e comunitárias em Israel (18).

Dados provenientes do *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) foram comparados em relação à etiologia das bacteremias. Dados que previamente não haviam sido publicados foram apresentados no artigo de Gaynes *et al*. Estes números mostraram um predomínio de Gram negativos em ICS de origem nosocomial em 1975, sendo *E.coli* a bactéria mais frequente, seguida pelo *S. aureus*. Entre o período de 1986-2003, as bacteremias nosocomiais em unidades de terapia intensiva (UTI) tiveram os Gram positivos, em especial *S. coagulase-negativo*, como o principal agente etiológico. Desde a década de 80, os *S. coagulase-negativos* passaram a ser reconhecidos com patógenos importantes nas ICS (22,27).

A maior utilização de cateteres vasculares e dispositivos invasivos, procedimentos cirúrgicos, profilaxia com quinolonas em algumas populações, e o maior número de quimioterapias e consequentemente mucosites são os fatores relacionados com o predomínio de Gram positivos nestes estudos (17, 27).

Todavia, outros estudos americanos obtiveram resultados diferentes. Na coorte de Albrecht *et al*, bacteremias nosocomiais primárias foram avaliadas entre 1996 e 2003. Houve um aumento na proporção de Gram negativos e uma

diminuição de *S. aureus* e *S. coagulase-negativo*, embora este último germe ainda tenha permanecido como o mais comum em todo o período do estudo. Entre os pacientes com cateter central, manteve-se a mesma proporção (a maioria dos pacientes desta coorte tinha cateter central). Os cateteres triplo lúmen utilizados naquela instituição eram medicados com sulfadiazina de prata e clorexedina no intuito de inibir o crescimento de microorganismos, em especial Gram positivos. Não houve diferença na análise de subgrupo dos pacientes com cateteres do tipo triplo lúmen. Este estudo não incluiu bacteremias provenientes da comunidade, o que poderia aumentar ainda mais a proporção de Gram negativos devido às infecções de trato urinário (22).

No estudo publicado recentemente com dados do SENTRY referentes à América Latina, Gram negativos são os mais frequentes em bacteremias. *E. coli* e *S.aureus* são os germes mais comuns (28).

Dados provenientes do Brasil também verificaram o predomínio de Gram negativos em bacteremias nosocomiais. Na coorte multicêntrica que avaliou 2 563 ICS nosocomiais (incluindo pacientes menores de 16 anos), os bacilos Gram negativos foram mais frequentes (58%). Os microorganismos mais comuns foram *S. aureus* (15,4%), *S. coagulase-negativo* (13,4%), *Klebsiella spp* (13,2%), *Acinetobacter spp* (12,5%) e *Pseudomonas spp* (8,9%). *S aureus* e *Klebsiella spp.* foram mais comuns nas enfermarias. Dois hospitais universitários de Porto Alegre participaram desta coorte (29). Em outra coorte que avaliou bacteremias de pacientes internados em UTI, 1 121 episódios foram avaliados; bacilos Gram

negativos foram mais comuns (49%) com aumento na sua incidência durante os 5 anos de estudo, enquanto houve diminuição na incidência de Gram positivos (21).

Na coorte prospectiva de Velasco e colaboradores no Hospital do Câncer no Rio de Janeiro, 112 episódios de ICS foram avaliados com predomínio de bacilos Gram negativos (62%), sendo *Enterobacter spp* o germe mais comum. *S. coagulase-negativo* foi o segundo germe mais frequente. Não houve diferença entre os pacientes com cateter central (30). Outro estudo brasileiro prospectivo realizado em um hospital terciário em Maceió, 143 pacientes com ICS foram avaliados. Infecção comunitária correspondeu a 68% das bacteremias; *S. coagulase-negativo* (25,9%) e *S. aureus* (21%) foram os germes mais frequentes, sendo *Klebsiella pneumoniae* (14%) a enterobactéria mais frequente (31). No estudo de Ribas *et al* em Minas Gerais, dentre as 153 bacteremias incluídas na coorte, 66% corresponderam a Gram positivos, com predominância de *S. aureus* (32).

Portanto, os dados referentes à microbiologia das ICS apresentam uma variabilidade considerável de acordo com a região e com a população estudada. Alguns estudos demonstram diferentes etiologias de acordo com a origem da infecção. A etiologia das bacteremias de origem comunitária apresenta maior contribuição de bacilos Gram negativos, especialmente devido às infecções de trato urinário em que as enterobactérias tem um papel importante (24), enquanto as infecções associadas aos cuidados de saúde (*healthcare-associated*) e as infecções nosocomiais apresentam predomínio de *S. aureus* (33,34). Em uma coorte canadense que avaliou 2785 episódios de bacteremias comunitárias, *E.*

*coli* foi o germe mais comum, seguido por *S. aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (20).

A importância da definição do local onde ocorreu a infecção foi verificada no estudo de Al-Hasan e colaboradores que avaliou a epidemiologia das bacteremias associadas aos cuidados de saúde (*healthcare-associated*) e bacteremias comunitárias. A coorte incluiu 733 episódios de ICS; 41,7% foram associadas aos cuidados de saúde. *E. coli* foi o germe mais comum em ambos os grupos, porém mais frequente entre as infecções comunitárias, assim como infecção de trato urinário como foco primário da bacteremia. Infecções associadas a cateter e de trato respiratório foram mais frequentes nas infecções associadas aos cuidados de saúde. Germes produtores de beta-lactamase AmpC (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* e *Serratia spp.*) e *Pseudomonas aeruginosa* foram mais comuns em infecções associadas aos cuidados de saúde (35). Rodríguez-Baño *et al* verificou resultados semelhantes (26).

## **2.3 Infecção da corrente sanguínea causada por *Enterobacteriaceae***

### **2.3.1 Epidemiologia:**

Entre as bacteremias causadas por Gram negativos, *E. coli* é o germe mais comum (17, 19, 20, 24, 25, 34). Entre as ICS causadas por enterobactérias, os germes mais frequentes são *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp* (20, 21,22,29). Há variação na prevalência e incidência de acordo com a população estudada, sendo que, em bacteremias comunitárias, verifica-se maior

número de infecções por *E. coli*. Em infecções nosocomiais, verifica-se maior número de infecções por *Enterobacter spp.* Infecções por *Klebsiella spp.* são igualmente frequentes em ambas as populações (20, 21, 22, 27, 29, 39).

Pacientes internados na UTI representam uma população diferente; apresentam maior risco de apresentar infecções nosocomiais em relação aos pacientes internados em enfermarias. A incidência de bacteremia nosocomial pode variar de 1 a 6%, excedendo o que se observa em pacientes não internados em UTI (0,65%). Pacientes internados em UTI podem representar até 34% de todas as bacteremias por Gram negativos nosocomiais (40).

Na coorte que avaliou pacientes com bacteremia por Gram negativos internados em UTI, os germes mais frequentes foram *Enterobacter spp* e *Pseudomonas aeruginosa* (22,2%), *Klebsiella pneumoniae* (17,8%), *E.coli* (15,6%) e *Serratia marcescens* (11%) (40).

Em relação à fonte da bacteremia, também há diferença de acordo com a população estudada. Em pacientes moradores de casas de repouso, infecção de trato urinário foi o foco mais frequente (83%), sendo *E. coli* e *Proteus mirabilis* os microorganismos mais comuns. Trato gastrointestinal (9%) e trato respiratório (4%) também foram focos de bacteremia neste estudo (41).

Nas bacteremias comunitárias, foco urinário permanece como a principal fonte das bacteremias, sendo significativamente mais comum em pacientes idosos (42).



Na coorte retrospectiva que avaliou bacteremias por *E. coli*, foco urinário foi o mais comum (56,6%), seguido por infecções do trato biliar (16,6%), causa desconhecida (12,9%), foco intra-abdominal (5,4%) e trato respiratório (1,4%). A maioria dos pacientes (78,4%) deste estudo apresentava idade superior a 65 anos e a grande maioria das infecções era comunitária (90%), demonstrando o predomínio da *E. coli* nas infecções provenientes da comunidade (43).

O estudo de Sligl *et al* avaliou a fonte da ICS especificamente em UTI. O foco infeccioso primário mais frequente foi o trato respiratório inferior (48,9%), seguido por infecção associada a cateter (22,2%), infecção de sítio cirúrgico (15,6%) e infecção urinária (2,2%) (40).

Em relação às bacteremias associadas à cateter central, Marcos e colaboradores avaliaram de forma prospectiva estas infecções em pacientes com cateteres não tunelizados. Houve predominio de Gram positivos (68,6%) durante todo o estudo, porém com aumento significativo de infecções por Gram negativos (4,3% em 1991 a 40,23% em 2007-2008). Entre os Gram positivos, *S. coagulase-negativo* foi o germe mais frequente, enquanto entre os Gram negativos, *Pseudomonas aeruginosa* (7,1%), *Klebsiella spp.* (5%) e *E. coli* (3,6%) foram os 3 microorganismos mais comuns (44).

Estima-se que cerca de 15% dos pacientes com infecção urinária apresentem bacteremia no momento do diagnóstico. Al-Hasan *et al* avaliou as ICS de origem urinária em uma coorte populacional que incluiu 542 bacteremias. *E. coli* foi responsável por 75% dos episódios de bacteremia; embora tenha sido o germe mais comum em todos os cenários, foi mais frequente nas infecções

comunitárias (81%) em relação às infecções associadas aos cuidados de saúde (66%) e nosocomiais (68%). *Proteus mirabilis* esteve presente apenas em pacientes com idade superior a 40 anos. *Klebsiella oxytoca* foi mais frequente em homens. Embora a coorte tenha incluído pacientes menores de 18 anos, a média de idade foi 71 anos e 65,1% eram mulheres (45).

Em relação à bacteremia com foco primário no trato biliar, a coorte prospectiva de Soriano *et al*, identificou 1303 pacientes com bacteremia biliar no período de 1991 e 2010. As doenças do trato biliar mais frequentes foram colelitíase e neoplasia. *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus spp.* foram os microorganismos mais comuns, sendo que os dois últimos germes foram mais frequentes em infecções nosocomiais; 33% das infecções eram nosocomiais, e 15% das ICS foram polimicrobianas (46).

A coorte que avaliou as ICS por *Enterobacter spp.* no período de 1997 a 2007 encontrou 38 episódios de infecção monomicrobiana. A espécie mais comum foi *Enterobacter cloacae* e a maioria das infecções foram associadas aos cuidados de saúde (58%) ou nosocomial (21%). O trato urinário foi a fonte mais comum (47).

Existem alguns dados referentes à variação da temperatura e mudanças na incidência de ICS. Na coorte de Eber *et al*, 132 hospitais americanos participaram analisando as bacteremias nosocomiais no período de 1999 a 2006. As bacteremias causadas por Gram negativos foram mais frequentes nos meses de verão; houve um aumento de 12,2% nas infecções por *E. coli*, 28,6% nas

infecções por *K. pneumoniae*, e 28,1% e 51,8% nas infecções por *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* respectivamente (36).

Al-Hasan *et al* verificou variação na incidência de bacteremias por *E. coli* durante o período de 1998 a 2007. A incidência aumentou de 37,1% para 51,8% nos 4 meses mais quentes do ano; para cada 5,5°C, houve um aumento de 7% na incidência (37). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Chazan *et al* no Norte de Israel (38). As causas para tal variação não estão completamente elucidadas, mas acredita-se que ocorra aumento na replicação da bactéria no ambiente e maior colonização das pessoas (36, 37, 38).

Diferenças regionais no espectro de infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* tem sido descritas. Na Ásia e África do Sul, uma síndrome caracterizada por abscesso hepático, bacteremia, meningite e endoftalmite tem sido descrita. Trata-se de uma infecção comunitária associada a cepas mucóides mais frequente em pacientes diabéticos pouco descrita em países da Europa ou Américas (48).

### 2.3.2 Fatores de Risco:

A presença de comorbidades entre os pacientes que desenvolvem ICS é muito comum; alguns estudos demonstram que 69% dos pacientes apresentam pelo menos uma comorbidade (49). As condições que mais frequentemente associam-se às bacteremias por *Enterobacteriaceae* são descritas abaixo.

Pacientes idosos apresentam maior risco de apresentar sepse e bacteremia. De acordo com o estudo de Martin *et al*, o risco de sepse é 13 vezes maior em indivíduos com idade superior a 65 anos se comparado a adultos jovens (4,50). De acordo com o mesmo estudo, pacientes idosos apresentaram infecção por Gram negativo mais frequentemente que os pacientes jovens (50). No estudo que avaliou dados do SENTRY, entre as 12.558 ICS comunitárias, *E. coli* foi mais comum nos extremos de idade (maiores de 65 anos e menores de 1 ano), diferentemente das bacteremias em pacientes entre 6 e 64 anos em que *S. aureus* foi o germe mais comum (51). No estudo que avaliou bacteremias por *Enterobacter spp.*, a incidência apresentou um aumento linear de acordo com a idade (47); esta mesma observação foi verificada no estudo de Marchaim *et al* em que dois terços das bacteremias ocorreram em pacientes com idade superior a 70 anos (18). Outros estudos também apontam idade como fator de risco para bacteremia (6, 20, 46)

No estudo caso-controle que avaliou diabetes (DM) como fator de risco para bacteremia por *Enterobacteriaceae*, entre as 1317 bacteremias, DM apresentou *Odds ratio* (OR) 2,9 (IC 95% 2,4-3,4). Bacteremia por *E. coli* apresentou OR 3,0 e *Klebsiella spp.*, OR 2,2. O estudo também mostrou pior desfecho entre os pacientes diabéticos, concluindo que DM constitui fator de risco e fator prognóstico para bacteremias adquiridas na comunidade. Bacteremias por Gram negativos foram mais frequentes em pacientes diabéticos em relação aos pacientes não diabéticos (25,8/1000 admissões e 5,8/1000 admissões  $P < 0,001$ ), sendo que infecção urinária e *E. coli* foram a fonte e o microorganismo mais comuns

respectivamente. *Klebsiella spp.* também foi mais frequente em pacientes diabéticos (52).

Neutropenia após quimioterapia é descrita como fator de risco para ICS. Aproximadamente 30% dos episódios de neutropenia febril acompanham-se de bacteremia. A incidência de Gram positivos vem aumentando nas últimas décadas (53); todavia, alguns estudos mostram predomínio de Gram negativos em alguns centros (54), enquanto outros estudos mostram uma incidência muito parecida entre Gram positivos e Gram negativos (55). O estudo de Kanafani *et al* verificou as principais neoplasias associadas com neutropenia febril e bacteremia: linfoma (42,4%), leucemia (34,5%) e neoplasia de órgãos sólidos (16,4%) (56).

O risco de apresentar bacteremia pode estar relacionado à neutropenia após o uso de quimioterápicos, assim como pode estar relacionado à doença hematológica de base. A própria doença pode alterar os mecanismos imunes e estar relacionada ao maior risco de infecção, como foi demonstrado no estudo que avaliou 1666 pacientes com malignidades hematológicas em que apenas 31% dos pacientes apresentavam neutropenia no momento da ICS (57). Velasco e colaboradores também obtiveram o mesmo resultado avaliando bacteremias em neoplasias hematológicas e neoplasias de órgãos sólidos (58). Neoplasias em geral também são descritas como fator de risco para bacteremias (20, 29, 42, 59).

Bacteremia em transplante de órgãos sólidos tem sido associada à elevada morbidade e mortalidade; a incidência pode variar de 5% em transplantes renais a 30% em transplantes hepáticos (60). Outros estudos tem verificado maior risco de bacteremia por Gram negativos em pacientes com transplante de órgãos sólidos

(20, 34, 59, 61). Transplante de células hematopoiéticas também está associado ao maior risco de bacteremia por Gram negativos (61).

Pacientes em hemodiálise são considerados de risco para diversas complicações infecciosas, incluindo bacteremias (20). Acredita-se que a necessidade de acesso vascular possa explicar em parte esta suscetibilidade (62). Alguns estudos demonstraram associação entre insuficiência renal crônica e bacteremia (20,42). Todavia, no estudo de *James et al*, insuficiência renal crônica sem necessidade de diálise também mostrou-se como fator de risco para bacteremias, incluindo microorganismos Gram positivos e Gram negativos (63).

Pacientes com cirrose apresentaram maior risco de bacteremia por bacilo Gram negativo (61), inclusive ICS sem foco identificável como evidenciado no estudo de *Soriano et al*. Translocação bacteriana proveniente da microbiota intestinal é o mecanismo proposto na patogênese destas infecções (25). Etilismo, fator de risco classicamente associado à infecção por *Klebsiella*, também foi associado à bacteremia por *E. coli* (20). Hipoalbuminemia (albumina menor que 3g/dL) é relatada também (61, 64).

Com o aumento progressivo das infecções por germes multirresistentes, diversos estudos passaram a avaliar fatores de risco associados à infecção por enterobactérias resistentes.

Transplante de órgão sólido, infecção de origem nosocomial, uso de beta-lactâmico prévio (em especial oximino beta-lactâmicos), apresentação com choque séptico e presença de cateter urinário foram apontados como fatores de risco para o desenvolvimento de bacteremias por ESBL (59, 65, 66). Fatores de

risco para bacteremia comunitária por ESBL também foram avaliados; uso prévio de fluorquinolonas, cateter urinário, associação aos cuidados de saúde (*healthcare-associated*) foram verificados em um estudo caso-controle (67).

### 2.3.3 Resistência aos antimicrobianos:

O tratamento de infecções causadas pela família *Enterobacteriaceae* pode ser muito complexo devido à existência de vários mecanismos de resistência. A resistência bacteriana pode causar atraso na instituição da terapia adequada. Tanto a resistência antimicrobiana como o atraso para o início do tratamento adequado são considerados preditores independentes de aumento de mortalidade em bacteremias por enterobactérias (66, 68).

Os principais mecanismos de resistência incluem beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), AmpC beta-lactamases, carbapenemases, assim como mecanismos não enzimáticos como perda de porina, bomba de efluxo e alteração do sítio de ligação do antimicrobiano (69,70, 71).

### 2.3.4 Tratamento:

Não há estudos randomizados e controlados que tenham avaliado a eficácia dos antimicrobianos no tratamento das bacteremias por enterobactérias. Devido à elevada mortalidade, recomenda-se início precoce de terapia antimicrobiana (72). Pode-se dividir o tratamento entre tratamento empírico e definitivo.

O tratamento empírico é a terapia iniciada sem o conhecimento do resultado da cultura. É baseado na avaliação clínica (na definição da fonte primária da bacteremia), na epidemiologia local (incidência de germes multidroga resistentes (MDR)) e na história médica pregressa (infecções prévias). Avaliação dos fatores de risco para multirresistência também devem ser realizada (comorbidades, imunossupressão) (73). Terapia antimicrobiana definitiva é o tratamento direcionado pelo resultado da cultura.

Os beta-lactâmicos são os antimicrobianos mais utilizados no tratamento de ICS causadas por Gram negativos e enterobactérias. Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração, assim como piperacilina-tazobactam são antibióticos de amplo espectro, oferecendo uma cobertura ampla, sendo adequados para tratamento empírico. Carbapenêmicos são os antibióticos de escolha no caso de multirresistência, incluindo produtores de ESBL e AmpC (73).

Aminoglicosídeos, drogas classicamente utilizadas no tratamento de infecções por Gram negativos, parecem ser menos efetivas em monoterapia para bacteremias de fonte não urinária quando comparadas a beta-lactâmicos (74). A utilização em terapia combinada com beta-lactâmicos mostrou-se sem benefício em mortalidade e com maior incidência de efeitos adversos (75,76).

#### 2.3.5 Mortalidade:

Bacteremia por bacilo Gram negativo é considerada uma infecção grave que requer manejo imediato com terapia antimicrobiana e medidas de suporte; tais



medidas são associadas com redução da mortalidade, especialmente em pacientes com sepse (72).

A mortalidade em ICS causada por enterobactérias tem sido avaliada em diversos estudos de coorte e séries de casos. De uma forma geral, pode-se afirmar que a mortalidade varia entre 15 e 55%. Há diferença na forma em que cada estudo avaliou a mortalidade, seja mortalidade intra-hospitalar, mortalidade em 14 ou 30 dias ou mortalidade dentro de 7 dias do diagnóstico da bacteremia.

Estudos que avaliaram bacteremia de origem comunitária verificaram mortalidade em torno de 14% (20, 42, 25). No estudo que avaliou bacteremias de origem comunitária, mas com sepse severa e choque séptico admitidas em UTI, a mortalidade foi 34,4% e 41,9% respectivamente (64). Bacteremias de origem nosocomial apresentaram mortalidade em torno de 25-30% (30, 39,49). Coortes com bacteremias nosocomiais e comunitárias apresentaram maior variação (19-40%) devido à população mais heterogênea (29, 61, 21). A mortalidade em infecções que ocorreram em UTI pode alcançar até 53% (40).

Em bacteremias causadas por microorganismos multirresistentes, a mortalidade em infecções por germes produtores de ESBL variou entre 22 e 35%, e entre microorganismos resistentes aos carbapenêmicos, 49 e 58% (77, 78, 79).

#### 2.3.6 Fatores Prognósticos:

Diversas condições são associadas com aumento de mortalidade em bacteremias.

- Idade:

Pacientes mais idosos apresentam maior risco de desenvolver sepse e bacteremia por Gram negativos (4, 20, 50). No estudo de Martin *et al* que avaliou o impacto da idade em pacientes idosos com sepse durante um período de 24 anos, idade foi um fator independentemente associado com mortalidade na análise multivariada (50). Na coorte de Laupland e colaboradores, 2368 bacteremias por *E. coli* foram avaliadas, e a idade foi um fator independente associado à maior mortalidade (20). Outros estudos também apontam idade como fator prognóstico (21,77).

- Severidade da apresentação:

Pacientes com bacteremia podem apresentar um grande espectro de manifestações clínicas. Alguns pacientes desenvolvem sepse ou choque séptico, enquanto outros apresentam apenas manifestações clínicas relacionadas à infecção de base. Diversos estudos avaliaram a relação entre clínica e mortalidade, verificando se a gravidade apresentaria uma relação direta com o desfecho.

Para uma avaliação objetiva, alguns índices são utilizados. O escore de bacteremia de Pitt (anexo 1) avalia apenas variáveis clínicas, sem necessidade de parâmetros laboratoriais. Tem sido utilizado para avaliação da severidade apresentação da bacteremia há muitos anos (78, 79) e em estudos que avaliaram a evolução em bacteremias por *S. aureus*, *S. pneumoniae* além de *Enterobacteriaceae* (80, 81, 82). Trata-se, portanto, de um sistema de avaliação quanto ao prognóstico para bacteremias em geral, independente da etiologia

microbiológica. Avalia temperatura axilar, hipotensão e necessidade de vasopressor, necessidade de ventilação mecânica, parada cardíaca e nível de consciência.

Diversos estudos tem verificado maior mortalidade em pacientes que se apresentam com maiores escores de Pitt. O estudo de Lee *et al* avaliou o desfecho de pacientes bacterêmicos (*E. coli* e *Klebsiella spp.* germes mais comuns) admitidos na emergência de um hospital geral durante um período de 18 meses. Foram analisados 454 episódios de bacteremia. Escore de Pitt maior ou igual a 4 foi associado com maior mortalidade. Escore de Pitt  $\geq 4$  (OR 11,16 IC 95% 4,98 – 24,9) apresentou maior risco de morte se comparado às outras variáveis, incluindo terapia inapropriada (OR 2,26) (83).

Em uma coorte prospectiva multicêntrica publicada recentemente, 801 episódios de bacteremia foram avaliados quanto à mortalidade. Escore de Pitt  $\geq 3$  foi associado com maior mortalidade (84). O estudo de Bem-David *et al* também verificou escore de Pitt como preditor independente de mortalidade (85), assim como o estudo de Rodríguez-Baño (66)

Além do escore de Pitt, o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) também tem sido utilizado na avaliação clínica das ICS. O APACHE II é um instrumento que avalia a doença aguda, através de parâmetros clínicos e laboratoriais, além das comorbidades. É utilizado com muita frequência em UTI e em pacientes com sepse. Foi comparado ao escore de Pitt no estudo de Rhee *et al*; este estudo tinha como objetivo comparar os dois instrumentos em pacientes com sepse (também avaliou o Charlson). Foi um estudo retrospectivo. APACHE II

e o Pitt foram associados à maior mortalidade nestes pacientes com sepse. O escore de Pitt mostrou-se correlacionar-se de forma significativa com o APACHE II, sendo que o Pitt poderia substituir o APACHE na predição de mortalidade (86).

Este estudo também discute a dificuldade em calcular o APACHE II, pois é um instrumento que utiliza parâmetros laboratoriais (como a gasometria arterial) que muitas vezes não estão disponíveis para todos os pacientes. Além disso, na avaliação da oxigenação, é necessário realizar alguns cálculos. Tanto na prática clínica diária, quanto em estudos retrospectivos, o escore de Pitt apresenta uma execução mais simples (86).

No estudo de Artero e colaboradores avaliou pacientes com bacteremias de origem comunitária (*E. coli* germe mais comum), mas com necessidade de internação em UTI devido à sepse severa ou choque séptico. O escore APACHE II foi associado à maior mortalidade na análise multivariada (64).

O estudo de Blot *et al* avaliou uma população diferente: pacientes com bacteremia por Gram negativos nosocomial e adquirida em UTI. *E. coli* e *Enterobacter spp.* foram os microorganismos mais comuns. APACHE II foi associado com maior mortalidade (77). Entre os pacientes com bacteremia por Gram negativos resistentes (resistência à cefalosporina de 3ª geração, *P. aeruginosa* resistente à piperacilina, ceftazidima, ciprofloxacino e imipenem), APACHE II também mostrou ser um fator prognóstico associado com aumento de mortalidade (87).

Além destes sistemas de pontuação, algumas apresentações clínicas mostraram-se associadas à maior mortalidade. No estudo de Weinstein e

colaboradores, 1225 episódios de bacteremias foram avaliados quanto à epidemiologia, manifestações clínicas e desfecho. A presença de hipotensão (pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg) foi associada à maior mortalidade (34). Choque também foi preditor de mortalidade na coorte que avaliou ICS comunitárias durante 4 anos; a presença de choque associou-se com OR 3,7 (42). Outros 3 estudos do encontraram o mesmo resultado (43, 65, 88).

Ausência de febre foi verificado como preditor de mortalidade em 3 estudos (25,34, 42). Necessidade de suporte ventilatório também é descrito em outros 2 estudos (30, 49).

- Comorbidades:

Doenças crônicas tem um impacto sobre a evolução de um paciente que é acometido por uma doença aguda. Uma das formas de avaliar o impacto que as comorbidades podem ter sobre a evolução de uma doença é através do Índice de Charlson (anexo 2). Este índice avalia e quantifica o risco de morte devido às comorbidades (89). Vários estudos tem correlacionado o escore de Charlson com maior mortalidade em pacientes com sepse ou bacteremias.

Charlson foi comparado ao APACHE II (a parte de avaliação de doenças crônicas) na predição de mortalidade em pacientes sépticos em UTI. Ambos foram associados à maior mortalidade (86).

Na coorte de Retamar *et al* que avaliou bacteremias em geral, pacientes com Charlson maior ou igual a 2 apresentaram maior mortalidade (84). Outros estudos também verificaram a mesma associação (43, 85, 88).

Além da avaliação pelo Índice de Charlson, algumas comorbidades também se associaram com maior mortalidade: diabetes (52) e HIV (34). Cirrose apresentou OR 2,11, sendo que *Klebsiella pneumoniae* foi mais comum neste grupo de pacientes se comparado ao grupo sem cirrose (90).

- Foco da infecção primária:

Alguns estudos verificaram que a mortalidade pode ser maior de acordo com o foco da infecção que origina a bacteremia. Em geral, foco urinário tem sido relacionado com melhor prognóstico (20). Pneumonia e infecções intra-abdominais são considerados focos com pior prognóstico (41, 42, 77).

- Resistência antimicrobiana:

A mortalidade em infecções por *Enterobacteriaceae* multirresistente foi avaliada em alguns estudos.

No estudo de Ortega *et al* que avaliou 4758 bacteremias por *E. coli*, 4% (211 episódios) eram produtores de ESBL. Terapia empírica inadequada foi associada à maior mortalidade (OR 4,83 IC 95%: 3,48-6,71). Tratamento empírico inadequado foi mais frequente no grupo ESBL (52%,  $P < 0,001$ ). Não houve relação entre mortalidade e ICS devido à presença de ESBL. O estudo considerou mortalidade relacionada à bacteremia apenas as mortes dentro de 7 dias do diagnóstico da bacteremia (65).

O estudo de Peralta e colaboradores avaliou 663 bacteremias por *E. coli* e comparou mortalidade entre *E. coli* MDR (ESBL, hiperprodução de AmpC, resistência a 3 antibióticos de amplo espectro) e não-MDR. A mortalidade foi

significativamente maior no grupo MDR (RR 3,31  $P<0,001$ ) e nas bacteremias por *E. coli* ESBL (RR3,64  $P<0,001$ ). A frequência do tratamento antimicrobiano empírico adequado foi significativamente menor nos pacientes com infecções multirresistentes e no grupo ESBL. A mortalidade foi maior nos pacientes que receberam terapia inadequada (RR 2,26  $P=0,005$  IC 95% 1,38-3,71). O estudo também mostrou uma relação entre mortalidade e resistência, de acordo com o número de antimicrobianos resistentes (88).

Resultados semelhantes foram verificados em uma metanálise que avaliou bacteremia por *Enterobacteriaceae* ESBL (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*). Houve aumento significativo da mortalidade nas infecções produtoras de ESBL (RR 1,85  $P<0,001$  IC95%:1,39-2,47). Também houve associação com maior atraso no início da terapia adequada (RR 5,56  $P<0,001$ ) (68). Esta metanálise incluiu 16 estudos; apenas um estudo foi controlado para fatores confundidores; alguns estudos não encontraram maior mortalidade nas infecções por ESBL; todavia, estes estudos não apresentavam poder para detectar este desfecho segundo a discussão dos autores, da mesma forma que o estudo de Rodríguez-Baño e colaboradores na avaliação de *E. coli* ESBL (66).

Com relação à *Klebsiella* ESBL, os mesmos resultados foram encontrados. Dentre 910 episódios de bacteremia causados por *Klebsiella spp.*, 112 foram causados por cepas resistentes à cefotaxima; 96 eram produtoras de ESBL. A mortalidade foi superior no grupo que recebeu terapia inadequada ( $P=0,05$ ), e no grupo resistente à cefotaxima, embora com  $P=0,2$  (59).

Bacteremia por *Klebsiella spp.* resistente à carbapenêmicos foi avaliada em um estudo retrospectivo que comparou a evolução de cepas multissensíveis, ESBL e carbapenêmico-resistentes. A mortalidade hospitalar em 14 dias foi superior no grupo com resistência a carbapenêmico (69%) e no grupo ESBL (39%) quando comparadas ao grupo multissensível (24%  $P<0,001$ ). A resistência a carbapenêmico foi um fator independente associado à mortalidade, o que não foi verificado para a presença de ESBL. Escore de Pitt também foi uma fator independente, podendo-se observar maiores escores no grupo carbapenêmico-resistente (escore 4) e ESBL (escore 3). Terapia inadequada foi significativo apenas na análise univariada; foi considerado inicialmente como um confundidor, o que é questionável segundo alguns autores (91), já que a instituição de terapia antimicrobiana adequada é uma dificuldade inerente ao problema da multirresistência. Porém, não houve modificação nos resultados quando a regressão logística foi realizada com e sem os dados de terapia inadequada (85).

O estudo caso-controle de Patel *et al* também evidenciou maior mortalidade hospitalar em pacientes com *Klebsiella spp* resistente a carbapenêmicos (48% em carbapenêmicos sensíveis versus 20% em carbapenêmicos resistentes  $P<0,001$ ). Atraso no início de terapia adequada não teve impacto sobre a mortalidade (92). No estudo que avaliou a evolução de bacteremia por *Klebsiella spp.* carbapenêmico-resistente, na comparação dos pacientes que sobreviveram com os pacientes que morreram, a mortalidade foi similar e independente do tratamento escolhido e do tempo para iniciar a terapia adequada (93).



Em relação à AmpC beta-lactamase, tanto os fatores de risco como a evolução e mortalidade não parecem diferir das bacteremias causadas por ESBL (94, 95).

Avaliar a mortalidade em infecções multirresistentes pode ser complexo. A maior mortalidade pode ocorrer devido à maior virulência do germe, relacionando-se a apresentações mais graves (choque séptico), ou devido ao atraso na instituição de terapia apropriada (dificuldade na escolha do antimicrobiano). No caso das bacteremias por ESBL, a terapia inadequada seria o principal fator associado à mortalidade, e não apenas a presença do microorganismo resistente. (65). Já nas infecções carbapenêmico-resistentes, a resistência ao carbapenêmico parece ser um fator independente associado à mortalidade (85, 92).

- Terapia antimicrobiana inadequada:

No ano 2000, Ibrahim e colaboradores publicaram uma coorte prospectiva de pacientes com bacteremia e internação na UTI em que a terapia antimicrobiana inadequada apresentou mortalidade hospitalar de 61,9%, estatisticamente significativa se comparada aos pacientes com terapia adequada (28,4% RR 2,18  $P < 0,001$ ). Os microorganismos que foram tratados mais frequentemente de forma inadequada foram *Candida spp.* e *Enterococcus* com resistência à vancomicina. Os fatores associados à prescrição inadequada foram bacteremia por *Candida spp.*, uso de antimicrobianos na mesma internação, cateter central com longa permanência e hipoalbuminemia (96). Há mais de uma década, portanto, discute-se sobre o pior prognóstico de pacientes que recebem terapia inadequada. A resistência antimicrobiana correlaciona-se diretamente com estas prescrições.

O estudo retrospectivo de Kang *et al* avaliou 286 bacteremias por bacilos Gram negativos resistentes; o objetivo do estudo foi avaliar o impacto da terapia inadequada; 52,8% dos pacientes receberam terapia antimicrobiana empírica inadequada. *P. aeruginosa* foi mais frequente no grupo da terapia inadequada e foi fator prognóstico independente para mortalidade. Neste estudo, terapia adequada incluía, além de pelo menos um antibiótico com sensibilidade *in vitro*, administração do antimicrobiano nas primeiras 24 horas da bacteremia. A mortalidade no grupo da terapia inadequada foi 38,4%, enquanto no grupo da terapia adequada, 27,4% ( $P=0,049$ ). Na análise multivariada, preditores independentes foram maior escore de APACHE II, choque séptico e foco pulmonar e abdominal; apesar de ter apresentado significância da análise univariada, terapia inadequada não foi significativa na regressão logística (OR 2,08  $P=0,102$ ). No subgrupo de pacientes com bacteremia com foco de alto risco (abdominal e pulmonar), terapia inadequada foi um fator independente para mortalidade (87).

O estudo de Kang também demonstrou que em pacientes com fontes de baixo risco (cateter, foco urinário e biliar) não houve impacto da terapia inadequada. A discussão dos autores converge para as medidas terapêuticas não farmacológicas que também controlam uma infecção (controle do foco infeccioso) como retirada de cateter, desobstrução biliar ou urinária (87). É importante perceber que este estudo avaliou apenas 286 pacientes, podendo apresentar falta de poder para detectar o desfecho esperado.

A metanálise de Leibovici e colaboradores verificou que, mesmo com elevada heterogeneidade, há aumento de mortalidade em pacientes com sepse

que recebem terapia inapropriada. O OR, considerando apenas os estudos que controlaram para fatores confundidores, foi 1,6 (IC 95% 1,37-1,86). Os autores fazem uma comparação entre o NNT (número necessário para tratar) da terapia apropriada na sepse (NNT 10) e diferentes tratamentos clássicos na medicina, como AAS no infarto agudo do miocárdio (NNT 41) e administração de heparina para profilaxia de trombose venosa (NNT 63) (72).

Um estudo de coorte prospectivo publicado recentemente avaliou 801 episódios de bacteremias. Após controle para possíveis confundidores (Charlson, escore de Pitt, apresentação com choque – o que é discutível), terapia empírica inapropriada foi fator independente para mortalidade (OR 2,12 IC 95% 1,34-3,34 – mortalidade 14 dias) (84).

De acordo com estes resultados, recomendações mundiais para manejo da sepse (*Surviving Sepsis Campaign*) incluem administração precoce de antimicrobiano (até 60 minutos do diagnóstico de sepse) após a coleta de culturas (97).

## **2.4 Questões Pendentes**

### **2.4.1 Metodologia dos estudos:**

O controle para variáveis confundidoras é crucial em estudos que avaliam a evolução de determinada situação clínica, no caso bacteremias causadas por

enterobactérias. Falha em não controlar para confundidores pode levar a conclusões erradas.

Alguns estudos, em especial estudos que avaliam a mortalidade em infecções multirresistentes, realizam o ajuste para terapia inapropriada, atraso para início da terapia adequada ou apresentação com choque séptico, considerando-os como confundidores. Entretanto, estas variáveis podem não ser confundidores, mas variáveis intermediárias, e o ajuste pode subestimar e reduzir a magnitude da significância estatística. Pode ocorrer um viés de associação entre a exposição e o desfecho (91).

Uma variável intermediária está entre a exposição (infecção) e o desfecho (mortalidade). A variável intermediária é causada pela exposição. Choque séptico é causado pela infecção pelo germe MDR; não pode haver ajuste para esta variável, pois a maior ou menor possibilidade de causar choque séptico pode ser inerente à bactéria MDR que está sendo estudada. Diferentemente é o índice de Charlson, que não é causado pela exposição, sendo portanto uma variável confundidora (91).

Muitas vezes, há dificuldade neste discernimento; uma alternativa razoável é apresentar os dados com e sem o controle para a variável (91).

A metanálise de Rottier *et al* avaliou o efeito do controle para variáveis intermediárias no OR de bacteremias causadas por enterobactérias ESBL. Foram consideradas variáveis intermediárias terapia inadequada e choque séptico. O OR para mortalidade em bacteremias causadas por ESBL não ajustada foi 2,35; no caso de controle para terapia inadequada, o OR foi 1,37 (98).

#### 2.4.2 Farmacocinética/farmacodinâmica e otimização de doses:

Farmacodinâmica é o estudo do efeito da droga sobre o seu alvo terapêutico, o que está diretamente relacionado com as mudanças na concentração da droga em função do tempo (farmacocinética). A definição mais apropriada da relação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD), no caso dos antimicrobianos, seria o estudo da relação entre as variáveis farmacocinéticas e a ação microbiológica *in vivo* (99).

As propriedades farmacodinâmicas são inicialmente avaliadas *in vitro*; o efeito do antimicrobiano pode apresentar um padrão concentração-dependente ou tempo-dependente. Após estudos em animais e em humanos, verifica-se a interação das variáveis farmacocinéticas com o efeito do antimicrobiano nos tecidos (99).

Há 3 parâmetros de FC/FD que predizem a eficácia do antimicrobiano *in vivo*:

- tempo acima da concentração inibitória mínima ( $T > MIC$ );
- razão entre área sob a curva em 24 horas sobre a concentração inibitória mínima ( $AUC_{24}/MIC$ );
- razão entre a concentração máxima e a concentração inibitória mínima ( $C_{máx}/MIC$ ).

As diferentes classes de antimicrobianos apresentam diferentes parâmetros de FC/FD. Os beta-lactâmicos apresentam eficácia máxima de acordo com o tempo percentual do intervalo de doses que o antimicrobiano fica em

concentrações acima da MIC de determinada bactéria ( $T > MIC$ ). Em geral, contra Gram negativos, cefalosporinas requerem 60% do intervalo de dose acima da MIC, penicilinas requerem 50%, e carbapenêmicos, 40%. Considera-se a fração livre da droga, ou seja, não ligada às proteínas plasmáticas ( $fT > MIC$ ) (99, 100).

Entretanto, o uso de antimicrobianos atualmente é guiado apenas pelo antibiograma, através da avaliação da concentração inibitória mínima (MIC) e do perfil de suscetibilidade e resistência. A definição de suscetibilidade e resistência também apenas considera a MIC para a criação de pontos de corte (99).

A criação de pontos de corte que considerassem parâmetros de FC/FD sempre foi de difícil realização devido à grande variabilidade das variáveis farmacocinéticas, mesmo entre indivíduos jovens saudáveis. A utilização da simulação de Monte Carlo permitiu a aplicação dos parâmetros FC/FD na prática clínica (99, 100).

A simulação de Monte Carlo é um modelo matemático que incorpora a variabilidade farmacocinética entre pacientes e permite a predição da exposição ao antimicrobiano. Portanto, a simulação de Monte Carlo determina a probabilidade de uma determinada dose de um antibiótico alcançar o alvo farmacodinâmico relacionado ao seu efeito microbiológico máximo a partir de uma determinada faixa de MIC (99, 100). Em geral, considera-se adequada uma probabilidade de alcançar o alvo terapêutico acima de 90% (99).

A análise dos dados da simulação de Monte Carlo levou à reavaliação das doses dos antimicrobianos. No estudo de Lodise *et al*, infecções causadas por *P. aeruginosa* que receberam piperacilina-tazobactam foram analisadas de acordo

com a simulação de Monte Carlo. Verificou-se que a dose mais frequentemente utilizada na instituição (3,375g a cada 4 ou 6 horas endovenoso em infusão em 30 minutos) não apresentava uma elevada probabilidade de alcançar o alvo farmacodinâmico ( $fT>MIC \geq 50\%$ ) para a faixa de MIC suscetível à piperacilina-tazobactam de acordo com o *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI). O melhor esquema terapêutico seria uma infusão estendida (4 horas) com a mesma dose administrada a cada 8 horas (100).

A administração de 1 g de meropenem em infusão estendida (durante 3 horas) apresentou uma probabilidade de alcançar o alvo FC/FD (neste caso  $fT>MIC \geq 40\%$ ) de 90% em infecções com MIC igual a 4 mg/L, superior à probabilidade de 64% alcançada com a infusão em 30 minutos. A infusão em 3 horas também mostrou-se superior à infusão em *bolus* (101).

Na avaliação de 204 bacteremias por bacilo Gram negativo, infecções em que o MIC para cefepime era igual a 8 apresentaram mortalidade de 56,3% se comparado com 24,1% de infecções com MIC < 8 mg/L. Através da simulação de Monte Carlo, percebeu-se que a administração de cefepime 1 a 2 g a cada 12 horas apresentava uma baixa probabilidade de alcançar o alvo FC/FD quando MIC igual a 8, o que não acontecia com a administração de uma dose superior (2g a cada 8 horas) (102).

O padrão FC/FD do cefepime também foi estudado em 32 pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica causada por *P. aeruginosa*. Para o esquema terapêutico de 2g a cada 8 horas com infusão em 3 horas, a probabilidade de alcançar o alvo ( $fT>MIC \geq 50\%$ ) foi 91,8%, 78,1% e 50,3% para

MIC de 8, 16 e 32 mg/L respectivamente, superior ao observado com infusões em 30 minutos . Entretanto, para infecções com MIC de 0,5 mg/L, percebe-se que a administração de doses mais baixas (1g a cada 12 horas) em 30 minutos de infusão, a probabilidade de alcançar o alvo FC/FD é acima de 90% (103). Percebe-se que a otimização da dose tem um impacto maior nas cepas que apresentam maiores valores de MIC.

Portanto, assim como a dose, o prolongamento do tempo de infusão pode ter um efeito significativo na probabilidade de alcançar o alvo farmacodinâmico.

A exposição ótima ao antimicrobiano parece manter-se após o ajuste da dose para a função renal. No estudo de Nicásio e colaboradores, em pacientes com depuração da creatinina endógena (DCE) entre 30 e 49mL/min, a utilização de cefepime 2g a cada 12 horas em infusões de 30 minutos ou 3 horas não teve diferença na probabilidade de alcançar o alvo FC/FD. A infusão estendida parece ter maior impacto em pacientes com função renal normal (103).

Portanto, a aplicação adequada dos princípios FC/FD na estratégia de dosagem otimiza a exposição aos antimicrobianos e, teoricamente, proporciona melhores resultados clínicos e microbiológicos. Alguns estudos clínicos verificaram o impacto da otimização da dose segundo princípios FC/FD no desfecho clínico.

O estudo de Lodise *et al*, que avaliou as estratégias de dose e infusão da piperacilina-tazobactam, verificou que, em pacientes internados em UTI e com escore de APACHE  $\geq 17$  com infecção por *P. aeruginosa*, a mortalidade foi significativamente inferior no grupo em foi administrado o esquema com infusão durante 4 horas de 3,375 g a cada 8 horas (grupo da dose otimizada 12,2% e



grupo da dose convencional 31,6%  $P=0,04$ ). Estes dados não são provenientes de um estudo randomizado, mas de uma coorte prospectiva (100).

Lorente e colaboradores compararam o desfecho clínico de pacientes que receberam meropenem em infusão contínua em pacientes que receberam infusão padrão (30 minutos) com pneumonia associada à ventilação mecânica. Pacientes do grupo da infusão contínua apresentaram maior cura clínica (90,5% e 59,6%  $P < 0,001$ , respectivamente). Novamente, trata-se de um estudo de coorte (105).

O estudo brasileiro de Caleffi e colaboradores avaliou a probabilidade de alcançar o alvo FC/FD em uma coorte de 64 pacientes com bacteremias por *Enterobacteriaceae* de origem nosocomial. Foi avaliado mortalidade em 14 e 28 dias. Imipenem foi o antibiótico mais frequentemente prescrito (48%), 46,8% das infecções eram ESBL, e apenas 14% dos pacientes não alcançaram a probabilidade alvo FC/FD. Apenas choque séptico e não alcance do alvo FC/FD foram preditores para mortalidade em 14 dias na regressão logística. Nas infecções por ESBL, não alcance do alvo FC/FD foi preditor independente de mortalidade (OR 13,71  $P=0,0004$ ) (106).

Todavia, alguns estudos não observaram os mesmos resultados. O estudo de Lau e colaboradores avaliou infusão contínua de piperacilina-tazobactam com infusão intermitente (3,375 g a cada 6 horas) em pacientes com infecções abdominais; não houve diferença no desfecho clínico (107). O estudo de Grant *et al* também não encontrou diferenças em relação à otimização da infusão de piperacilina-tazobactam (108).

A discussão sobre o impacto das MICs na evolução clínica de infecções por bacilos Gram negativos foi avaliada recentemente em uma metanálise. O estudo avaliou infecções por enterobactérias e bacilos Gram negativos não-fermentadores. Excluindo as infecções por *Salmonella spp.*, não houve diferença em desfechos clínicos entre infecções por enterobactérias com relação à MIC (foram avaliadas MICs dentro da faixa de suscetibilidade de acordo com o CLSI); resultados que foram diferentes para as infecções por *Salmonella spp* e *P. aeruginosa* (109). As limitações desta metanálise foram, em especial, alguns estudos realizados há mais de 10 anos, poucos pacientes na maioria dos estudos e a classificação arbitrária entre MIC alto e baixo.

A otimização do uso dos antimicrobianos iniciou um debate sobre o que é considerado uma terapia adequada. A maioria dos estudos que avaliaram o impacto da terapia adequada empírica em pacientes com bacteremia ou sepse considerou como terapia adequada:

- pelo menos um antimicrobiano com sensibilidade *in vitro* contra a bactéria causadora da infecção;
- dose e rota administrada de acordo com a literatura;
- administração do antimicrobiano dentro de 24 horas do diagnóstico de bacteremia ou sepse (46, 87, 96).

Poucos estudos consideraram a otimização das doses na definição de uma terapia adequada. Portanto, a otimização do tratamento ainda é uma questão

pendente, sendo necessário avaliar o seu impacto de acordo com o tipo de infecção, etiologia microbiológica e distribuição de concentração inibitória mínima.

### **3 JUSTIFICATIVA**

De acordo com os modelos de farmacocinética/farmacodinâmica, a otimização das doses é uma variável modificável que pode potencialmente alterar desfechos clínicos de pacientes com infecções recebendo tratamento antimicrobiano. Portanto, o conhecimento do impacto da otimização das doses de alguns antimicrobianos comumente utilizados para o tratamento de bacteremias causadas por enterobactérias é de grande relevância clínica, considerando a incidência crescente e a elevada mortalidade destas infecções.

## 4 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o impacto em mortalidade da otimização das doses de cefepime, piperacilina-tazobactam e meropenem no tratamento de infecções da corrente sanguínea causadas por *Enterobacteriaceae* que receberam terapia antimicrobiana adequada com estas drogas.

### 4.1 Objetivos secundários:

- Avaliar variáveis associadas à mortalidade.
- Avaliar a distribuição das concentrações inibitórias mínimas dos beta-lactâmicos.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology: *Enterobacteriaceae*. 6<sup>th</sup> ed. Canada: Mosby Elsevier;2009.p.301-315.
2. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> ed. Estados Unidos: Churchill Livingstone Elsevier;2010.p.2815-2833.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee American College of Chest Physicians/Society of Critical Care. Chest 1992;101:1644-1655.
4. Girard TD, Ely WE. Bacteremia and sepsis in older adults. Clin Geriatr Med 2007; 23:633-647.
5. Seifert H. The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of bloodstream infections. Clin Infect Dis 2009;48:S238-245.
6. Lee CC, Wu CJ, Chi CH, Lee NY, Chen PO, Lee HC, et al. Prediction of community-onset bacteremia among febrile adults visiting an emergency department: rigor matters. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73(2):168-73.
7. Stryjewski ME, Boucher HW. Gram-negative bloodstream infections. Int J Antimicrob Agents 2009;34S:21-25.

8. Reller LB, Sexton DJ. Blood cultures for the detection of bacteremia. Uptodate; 2012. [Acesso em 18/06/2012]. Disponível em <http://www.uptodate.com>
9. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
10. Hall KK, Lyman JA. Updated Review of Blood Culture Contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(4):788-802.
11. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996;23:40-6.
12. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 2003;41(6):2275-78.
13. Murray P, Tenenbaum FG. The clinician and the microbiology laboratory. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Estados Unidos: Churchill Livingstone Elsevier;2010:233-64.
14. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45(11):3546-48.
15. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38:1724-30.

16. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirret S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24(4):584-602.
17. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Evolution and trends in the microbiology workload incidence and etiology, 1985-2006. *Medicine* 2008;87(4):234-49.
18. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1045-51.
19. Passerini R, Ghezzi TL, Sandri MT, Radice D, Biffi R. Ten-year surveillance of nosocomial bloodstream infections: trends of aetiology and antimicrobial resistance in a comprehensive cancer centre. *ecancermedicalscience* 2011;5:191-9.
20. Laupland KB, Kibsey PC, Gregson DB, Galbraith JC. Population-based laboratory assessment of the burden of community-onset bloodstream infection in Victoria, Canada. *Epidemiol Infect* 2012;15:1-7.
21. Girão E, Levin AS, Basso M, Gobara S, Gomes LB, Medeiros EAS, et al. Trends and outcome of 1121 nosocomial bloodstream infections in intensive care units in a Brazilian hospital, 1999-2003. *Int J Antimicrob Agents* 2008;12:e145-6



22. Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2006;166:1289-94.
23. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infectious in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):309-17.
24. Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, Dragon M, Brigante G, Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69:363-69.
25. Ortega M, Almeda M, Marco F, Soriano A, López J, Sánchez M, et al. Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:453–57.
26. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E et al. Epidemiology and Clinical Features of Community-Acquired, Healthcare Associated and Nosocomial Bloodstream Infections in Tertiary and Community Hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(9):1408-13.
27. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41:848-54.
28. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from

SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010).

Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73:354-360.

29. Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Microbiol 2011;49(5):1866-71.
30. Velasco E, Byington R, Martins CAS, Schirmer M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:137-43.
31. Tenório MT, Porfírio Z, Lopes AC, Cendon S. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in a tertiary hospital in Maceió, Alagoas, Brazil. Braz J Infect Dis 2010;14(2):175-9.
32. Ribas RM, Freitas C, Gontijo Filho PP. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors and resistant phenotypes in the Brazilian University Hospital. Braz J Infect Dis 2007;11(3):351-4.
33. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, Micek ST, Kim M. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a multicenter cohort study. J Infect 2011;62(2):130-5.
34. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. Am J Med 2010;123(9):819-28.

35. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study healthcare-associated Gram-negative BSI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1163–1171.
36. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One* 2011;6(9):e25298.
37. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infection: a population-based study. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(10):947-50.
38. Chazan B, Colodner R, Edelstein H, Raz R. Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infections in northern Israel. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(6):851-4.
39. Mitt P, Adamson V, Lõivukene K, Lang K, Telling K, Pärtel K et al. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *J Hosp Infect* 2009;71(4):365-70.
40. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis* 2006;10(4):320-5.
41. Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis* 2002;35(12):1484-90.

42. Lark RL, Saint S, Chenoweth C, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41(1-2):15-22.
43. Peralta G, Roiz MP, Sánchez MB, Garrido JC, Ceballos B, Rodríguez-Lera MJ, et al. Time-to-positivity in patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(11):1077-82.
44. Marcos M, Soriano A, Iñurrieta A, Martínez JA, Romero A, Cobos N, et al. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(9):2119-25.
45. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections: a population-based study. *J Infect* 2010;60(4):278-85.
46. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, López J et al. Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic biliary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(6):1508-13.
47. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Temporal trends in *Enterobacter* species bloodstream infection: a population-based study from 1998-2007. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(4):539-45.
48. Yu VL, Hansen DS, Ko WC, Sagnimeni A, Klugman KP, von Gottberg A, et al. Virulence characteristics of *Klebsiella* and clinical manifestations of *K. pneumoniae* bloodstream infections. *Emerg Infect Dis* 2007;13(7):986-93.

49. Arvanitidou M, Katikaridou E, Douboyas J, Tsakris A. Prognostic factors for nosocomial bacteraemia outcome: a prospective study in a Greek teaching hospital. *J Hosp Infect* 2005;61(3):219-24.
50. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(1):15-21.
51. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN; SENTRY Participants Group. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20(6):412-8.
52. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schønheyder HC, Sorensen HT. Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):628-31.
53. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32S:S30-S33.
54. Chen CY, Tsay W, Tang JL, Tien HF, Chen YC, Chang SC, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect* 2010;138(7):1044-51.
55. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):212-6.
56. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care

- center in Lebanon: a view of the past decade. *Int J Infect Dis* 2007;11(5):450-3.
57. Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Sørensen HT. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):217-23.
58. Velasco E, Byington R, Martins CA, Schirmer M, Dias LM, Gonçalves VM. Comparative study of clinical characteristics of neutropenic and non-neutropenic adult cancer patients with bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(1):1-7.
59. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, López J, et al. Cefotaxime resistance and outcome of *Klebsiella spp* bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(12):1599-605.
60. Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M, et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(9):4097-9.
61. Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med* 2002;112(3):204-11.
62. Ishani A, Collins AJ, Herzog CA, Foley RN. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS wave 2 study. *Kidney Int* 2005;68(1):311-18.
63. James MT, Laupland KB, Tonelli M, Manns BJ, Culleton BF, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. Risk of bloodstream infection in

- patients with chronic kidney disease not treated with dialysis. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2333-9.
64. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2010;25(2):276-81.
65. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, Mensa J. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(3):568-74
66. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1726-31
67. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):40-8.
68. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):913-20.

69. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010;300(6):371-9
70. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(3):969-76.
71. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):440-58.
72. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(11):4851-63.
73. Paterson DL. Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2008;15(47 Suppl 1):S14-20
74. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, Pitlik SD. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):1127-33.
75. Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(2):246-51.
76. Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L. Clinical implications of  $\beta$ -lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(6):491-503.
77. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients:



- clinical outcome and length of hospitalization. Clin Infect Dis 2002;34(12):1600-6.
78. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989;87(5):540-6.
79. Korvick JA, Peacock JE Jr, Muder RR, Wheeler RR, Yu VL. Addition of rifampin to combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: prospective trial using the Zelen protocol. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(3):620-5.
80. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ake O, Jordi R, Arthur JM, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. Clin Infect Dis 2003;37:230-7.
81. Chang FY, Peacock Jr JE, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine (Baltimore) 2003;82:333-9.
82. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum betalactamase production in nosocomial Infections. Ann Intern Med 2004;140:26-32.
83. Lee CC, Lee CH, Chuang MC, Hong MY, Hsu HC, Ko WC. Impact of inappropriate empirical antibiotic therapy on outcome of bacteremic adults

- visiting the ED. Am J Emerg Med. 2011 Dec 26. Cited in Pubmed; PMID: 22205015.
84. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. Antimicrob Agents Chemother 2012;56(1):472-8.
  85. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, Maor Y, Rahav G. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Clin Microbiol Infect 2012;18(1):54-60.
  86. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. Shock 2009;31(2):146-50.
  87. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother 2005;49(2):760-6.
  88. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2007;60(4):855-63.
  89. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40(5):373-83.

90. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Yeom JS, Ki HK et al. Liver cirrhosis as a risk factor for mortality in a national cohort of patients with bacteremia. *J Infect* 2011;63(5):336-43.
91. Schwaber MJ, Carmeli Y. Antimicrobial resistance and patient outcomes: the hazards of adjustment. *Crit Care* 2006;10(5):164.
92. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(12):1099-106.
93. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69(4):357-62.
94. Pai H, Kang CI, Byeon JH, Lee KD, Park WB, Kim HB, et al. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections caused by AmpC-type-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(10):3720-8.
95. Tsui K, Wong SS, Lin LC, Tsai CR, Chen LC, Huang CH. Laboratory identification, risk factors, and clinical outcomes of patients with bacteremia due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum and AmpC type  $\beta$ -lactamases *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45(3):193-9.
96. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-55.

97. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327. Correction appears in Crit Care Med 2008;36:1394-96.
98. Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2012;67(6):1311-20.
99. Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. Clin Microbiol Rev 2007;20(3):391-408.
100. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. Clin Infect Dis 2007;44(3):357-63.
101. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of beta-lactams in the patient care setting. Crit Care 2008;12(Suppl 4):S2.
102. Bhat SV, Peleg AY, Lodise TP Jr, Shutt KA, Capitano B, Potoski BA, et al. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J. Antimicrob Chemother 2007;60:913-20.
103. Nicasio AM, Ariano RE, Zelenitsky SA, Kim A, Crandon JL, Kuti JL, et al. Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(4):1476-81

104. Bulitta JB, Landersdorfer CB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sorgel F. New semiphysiological absorption model to assess the pharmacodynamic profile of cefuroxime axetil using nonparametric and parametric population pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(8):3462-71.
105. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006; 40:219–23.30.
106. Callefi LA, Medeiros EA, Furtado GH. Predictors of 14-day mortality in patients with bloodstream infections caused by Enterobacteriaceae strains: a mathematical PK/PD analysis. *Braz J Infect Dis* 2012;16(2):211-3.
107. Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, et al. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(11):3556-61.
108. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002;22(4):471-83.
109. Falagas ME, Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Vardakas KZ. Impact of Antibiotic MIC on Infection Outcome in Patients with Susceptible

Gram-Negative Bacteria: a Systematic Review and Meta-Analysis.  
Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(8):4214-22.

## 7 ARTIGO

**Effect dosage regimes on mortality of patients with  
*Enterobacteriaceae* bloodstream infections treated with cefepime,  
piperacillin-tazobactam or meropenem**

**Marcelle D. Alves,<sup>a,\*</sup> Carla Endres,<sup>b</sup> Jardel P. Tessari,<sup>c</sup> Tainá F. Behle,<sup>a</sup>  
Gabriela Thomas,<sup>d</sup> Elissandra Machado,<sup>e</sup> Vanessa B. Ribeiro,<sup>f</sup> Alexandre P.  
Zavascki<sup>1</sup>**

<sup>a</sup> Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St., Porto Alegre, 90.035-903, Brazil; <sup>b</sup> Experimental Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; <sup>c</sup> School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; <sup>d</sup> School of Pharmacy, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; <sup>e</sup> Clinical Pathology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; <sup>f</sup> Microbiology Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Running title: Dose regimes and mortality of *Enterobacteriaceae* BSI

\* Corresponding Authors: Marcelle D. Alves. Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil. Fone/fax: +55 (51) 33598152, e-mail: celleduarte@hotmail.com

## Abstract

Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) studies have shown that the probability of PK/PD target attainment is higher when optimized dosage regimes of beta-lactams are employed, but few studies have shown clinical benefit of such strategy. We investigated the effect of dosage regimes in 30-day mortality in 100 patients with *Enterobacteriaceae* bloodstream infections (BSIs) receiving appropriate empirical therapy with cefepime, piperacillin-tazobactam or meropenem. Posology of antibiotic was classified as optimized, adequate and possibly inadequate. Most isolates presented relatively low MIC for the prescribed drugs ( $\leq 0.5$ ,  $\leq 1.0$ ,  $\leq 1/4$   $\mu\text{g/mL}$ , for meropenem, cefepime and piperacillin-tazobactam respectively). Cefepime was the most common prescribed drug for empirical and main therapy. Adequate posology was prescribed in 58.0% of patients and optimized in 42.0%. The overall 30-day mortality was 27.0%. Charlson score, Pitt score and presentation with severe sepsis were independently associated with the 30-day mortality. Patients receiving optimized dosage regime presented no distinct 30-day mortality of those with adequate ones (25.0% versus 28.3%,  $P=0.89$ ), even after inclusion in multivariate model. Our results suggest that dosage regime optimization of cefepime, piperacillin-tazobactam and meropenem may have no effect on mortality when infecting bacteria with low MICs for these drugs. In patients receiving appropriate empirical therapy for *Enterobacteriaceae*



BSI, baseline comorbidity is an independent predictor of death and the severity of BSI presentation is also significantly associated with this outcome in such patients. Studies in population with higher MIC heterogeneity are required to evaluate the role of optimized doses in clinical setting.

**Keywords**

*Enterobacteriaceae*, bloodstream infection, bacteremia, antimicrobial therapy, beta-lactam, pharmacokinetic/pharmacodynamic, mortality.

## Introduction

*Enterobacteriaceae* species are a major cause of both community and hospital bloodstream infections (BSIs) (9, 17, 18, 19). Mortality rates for these infections have ranged from 22% to 52% (18, 20).

In most cohort studies, beta-lactam antibiotics are often used as a first line therapy for treating these infections. Notably, cefepime, piperacillin-tazobactam and carbapenems are frequently used for the treatment of many *Enterobacteriaceae* BSI as both empirical and main therapy, depending on the organism recovered and its susceptibility profile (9, 17, 18, 19). As all beta-lactams, cefepime, piperacillin-tazobactam and carbapenems have their bactericidal activity relying on the proportion of time that the free drug remains above the minimal inhibitory concentration (MIC) during the dose interval ( $fT/MIC$ ) (21). The highest bactericidal activity is seen when  $fT/MIC$  is approximately 50-60% for cephalosporins and penicillins and 40% for carbapenems (15, 21). Many recent pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) studies have shown that the probability of PK/PD target attainment (PTA) is higher when optimized posology of cefepime, piperacillin-tazobactam and carbapenems, mostly meropenem, are employed (6, 14, 15). This optimization usually includes higher doses administered in extended or continuous infusion regimes (6, 14, 15). However, an improvement in clinical outcomes of this optimized dose regimes in has been rarely investigated (4, 12, 13).

In this study, we investigated factors associated with 30-day mortality in patients with *Enterobacteriaceae* BSIs receiving appropriate therapy with cefepime, piperacillin-tazobactam or meropenem, with special focus on the effect of dosage regimes.

## Methods

We followed the recommendations of the STROBE statement for reporting observational studies (22).

### Study design, setting and participants

This was a single-center prospective cohort study performed at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a 900-bed tertiary-care teaching hospital from Porto Alegre, Brazil. All episodes of *Enterobacteriaceae* BSIs in patients  $\geq 18$  years between 1<sup>st</sup> April 2011 and 31<sup>st</sup> March 2012 were eligible for the cohort. Episodes were detected through daily review of blood culture results. All Gram-negative bacteria were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for further analysis. Patients were included if they received appropriate empirical therapy, defined as receipt of antimicrobial therapy for which the bacteria presented *in vitro* susceptibility in the first 72 hours of blood culture collection, i.e., before susceptibility results were available. They were excluded if they died or were discharged within the first 48 hours after blood culture collection, if they received appropriate antimicrobial therapy for less than 48 hours, and if main therapy (see definition below) was not with one of the studied drugs.

Patients were followed-up from the BSI onset (defined as the day of blood culture collection) up to the occurrence of event until the day 30. They were censored

thereafter. Patients were included only once except if a new episode of BSI has occurred more than 30 days after the first one.

The study was approved by the local ethics committee, which waived the need to obtain informed consent.

### **Variables and definitions**

The outcome was 30-day mortality defined as death for any cause during the first 30 days after the BSIs onset. Co-variables were classified in three groups: 1. associated with patients' baseline condition, 2. associated with BSIs, and 3. associated with antimicrobial treatment. Variables of the group 1 were: age; gender; Charlson comorbidity score (3); length of hospital stay before BSI; intensive care unit (ICU) hospitalization at BSI; baseline diseases; baseline creatinine level; previous antibiotics use (for at least 48 hours) in the last 14 days before BSI. Variables of the group 2 were: bacterial specie; resistance to cefepime (used as a potential surrogate marker for ESBL production and/or de-repressed AmpC beta-lactamase); Pitt bacteremia score (16); hospital onset of BSI (defined as BSI occurred after 48 hours of hospitalization); primary site of bacteremia, defined according to CDC criteria (8) (central venous catheter infection was also considered the primary site if the differential positivity time of blood culture drawn simultaneously from central venous catheter and peripheral sites was  $\geq 2$  h; patient with CDC criteria for infection but no microbiological demonstration were classified as primary BSI); polymicrobial infection (isolation of another organism from blood at the same moment as *Enterobacteriaceae*, excluding coagulase-negative

staphylococci in a single blood culture; if the other organism was another *Enterobacteriaceae*, that with the worst resistance profile was considered the main causative agent); presence of concomitant infection (infection at another site, defined according CDC, caused by organism other than that causing BSI); presentation with severe sepsis or septic shock (2) (presentation with these syndromes were considered if they started in the period from 48 hours before to 48 hours after BSI). Variables of the group 3 included: first treatment, defined as the antibiotic administered as appropriate empirical therapy for at least 48 hours; main treatment, defined as the antibiotic administered as appropriate empirical therapy if this was maintained for at least 96 hours, or, if it has not occurred, the antibiotic administered for >50% of treatment duration, up to day 14<sup>th</sup> of treatment; posology of antibiotic, classified as optimized: cefepime 2g every 8 hours, meropenem 2g every 8 hours, piperacillin-tazobactam 3.375g every 6 or 8 hours (if administered in a 4h infusion) to 4.5g every 6 hours; adequate: cefepime 2g every 12 hours or 1g every 8 hours, meropenem 1g every 8 hours, piperacillin-tazobactam 3.375g every 6 or 8 hours; and possibly inadequate when the criteria above were not fulfilled (patients with adjusted posology for renal dysfunction were classified as adequate if dosage was modified according to the package insert of drugs); early initiation of appropriate empirical therapy, define as appropriate empirical therapy initiated in the first 24 hours; change in the first treatment; appropriate treatment for polymicrobial infection (receipt of antimicrobial therapy for which the other bacteria presented *in vitro* susceptibility); appropriate treatment for concomitant infection (defined as above); and  $\geq 100\%$  increase of creatinine from baseline levels during treatment.

## Microbiology

All isolates were identified by the Vitek system (bioMérieux, Marcy-l'Etoile/France). Susceptibility was determined by the disc diffusion method and the results were interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria (5). Phenotypic assay for detection of ESBL production were conducted for *K. pneumonia* and *E. coli* (5). Minimal inhibitory concentrations (MICs) of the antibiotic used in the main treatments were determined by broth microdilution.

## Statistical analysis

All statistical analyses were carried out using SPSS for Windows, version 18.0. Bivariate analysis was performed separately for each of the variables. P values were calculated using the  $\chi^2$  or Fisher's exact test for categorical variables and the Student's t-test or the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables. In bivariate analysis, patients discharged before 30 days were considered alive; in multivariate analysis they were censored in such date.

Variables for which the P value was  $\leq 0.10$  in bivariate analysis were included in the Cox proportional hazards model, using a backward stepwise regression, according to the following sequence variables related to the patients' baseline status, those related to BSI presentation and those associated with the treatment. Variables were checked for confounding and collinearity. A P value of 0.05 was set as the limit for acceptance or removal of the new terms in each step. Proportional hazards assumption was graphically checked inspecting the  $\log[-\log(S)]$  plot. Tests for

interactions were not performed. All tests were two-tailed and a  $P \leq 0.05$  was considered significant.

## Results

A total of 321 Gram-negative bacilli episodes have been recovered from blood cultures during the study period. Forty-four (13.7%) were due to non-fermentative Gram-negative bacilli, 28 (8.7%) episodes occurred in patients under 18 years, resulting in 249 episodes of BSIs. Of these, 20 (8.0%) did not receive appropriate empirical therapy, 30 (12.0%) died or were discharged within the first 48 hours after blood culture collection, and 19 (7.6%) were not treated with beta-lactam drug in the first 72 hours. Eighty (32.1%) episodes were treated with cefuroxime, ampicillin-sulbactam or ampicillin resulting in 100 episodes of *Enterobacteriaceae* BSI in 95 patients.

Fifty-two (52.0%) of BSIs episodes were due to *E. coli*, followed by *K. pneumonia* (24, 24.0%), *Enterobacter* spp. (10, 10.0%), *Serratia marscecens* (8, 8.0%), *Morganella morganii* (3, 3.0%), and *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus penneri* with one episode (1.0%) each one. Sixteen (16.0%) were caused by a cefepime-resistant isolates (15 were *E. coli* or *K. pneumonia* ESBL-producing isolates and the other one was an *Enterobacter* spp.). No isolate was resistant to carbapenems. Almost all *Enterobacteriaceae* isolates treated with cefepime as main therapy had MICs  $\leq 1\mu\text{mL}$ , except four (one with MIC= 2  $\mu\text{mL}$ , two with MIC=8  $\mu\text{mL}$ , and one with MIC= 32  $\mu\text{mL}$ ). Most isolates treated with piperacillin-tazobactam had MICs  $\leq 1/4 \mu\text{mL}$ , except four (two with MIC=2/4  $\mu\text{mL}$ , one with

MIC=8/4  $\mu$ /mL and one with MIC=64/4  $\mu$ /mL). All except one (MIC=4  $\mu$ /mL) isolates treated with meropenem had MICs  $\leq$ 0.5  $\mu$ /mL. The MICs of 4 isolates were not determined because they were lost during storage process.

Cefepime was the most common prescribed drug for empirical therapy (50 patients; 50.0%), followed by piperacillin-tazobactam (23, 23.0%) and meropenem (24; 24.0%). Two patients received ampicillin-sulbactam and one received cefuroxime as appropriate empirical therapy. Forty-two (84.0%) of 50 receiving cefepime as empirical therapy continued with this drug as main therapy. These numbers were 17 (73.9%) of 23 for piperacillin-tazobactam and 21 (87.5%) of 24 for meropenem. Therapy was modified in 20 (20.0%) episodes. Patients most commonly received as main therapy cefepime (49; 49.0%), followed by meropenem (32; 32.0%) and piperacillin-tazobactam (19; 19.0%). The administered dosage regimes are shown in table 1.

The overall 30-day mortality was 27.0% (27 of 100 episodes). Only Charlson score was significantly associated with higher 30-day mortality rate in bivariate analysis of factors associated with baseline patient's condition (Table 2). Pitt score, presentation with severe sepsis or septic shock and site of the infection were variables related to BSI significantly associated with the death in 30 days (Table 2). For analysis purposes, primary site of BSI was further categorized in high-risk site, that included sites with death rate above overall death rate (central venous catheter, abdominal source and other sources) or low risk site (same or below overall death rate). Finally, only  $\geq$ 100% increase of creatinine from baseline levels during treatment were more frequently observed in patients who died within 30



days (Table 2). Patients receiving optimized dosage regime presented no distinct 30-day mortality of those with adequate ones: 25.0% (10 of 40 patients) versus 28.3% (17 of 60),  $P=0.89$ .

The Cox regression model results are shown in Table 3. Charlson score, Pitt Score and presentation with severe sepsis remained independently associated with the 30-day mortality in the final model. The inclusion of dosage regimes to the model did not significantly modified the results (table 3).

The 30-day mortality in patients separated by each antibiotic revealed that this rate for those who received cefepime as the main treatment was 19.0% (4 of 21) in those with optimized dosage regime and 25.0% (7 of 28) in those with adequate posology,  $P=0.45$ ; 31.3% (5 of 16) and 33.3% (1 of 3),  $P=0.71$ , and 33.3% (1 of 3) and 31.0% (9 of 29),  $P=0.69$ , in those treated with piperacillin-tazobactam and meropenem as the main treatment, respectively.

## Discussion

Our study evaluated clinical and microbiological factors potentially associated with mortality in patients with *Enterobacteriaceae* BSIs treated with cefepime, piperacillin-tazobactam or meropenem, with special focus on the effect of optimized dosage regimes on the outcome. We previously expected that patients receiving optimized posology of these drugs would present lower mortality rates in comparison with usually prescribed regimes. However, our study failed to demonstrate any important effect of optimized regimes on mortality. Actually, dosage regimes were neither associated with mortality in bivariate nor when it was

forced into the final multivariate analysis model. This finding may be explained by the fact that absolutely most isolates from our study presented relatively low MIC for the prescribed drugs ( $\leq 0.5$ ,  $\leq 1.0$ ,  $\leq 1/4$   $\mu\text{mL}$ , for meropenem, cefepime and piperacillin-tazobactam, respectively). In such cases, even usual doses of these drugs have a high PTA (6, 14, 15). A separate analysis of the dosage regimes in each drug did also not revealed any significant effect on this variable on 30-day mortality, although a non-significant lower mortality rate was found in those treated with optimized dosage of cefepime.

PK/PD with Monte Carlo simulations studies have shown that in patients with normal renal function doses of 1g or 2g every 12 hrs of cefepime administered in 0.5h present more than 90% PTA ( $fT/MIC > 50\%$ ) when the MIC is 1.0  $\mu\text{mL}$  (11, 14). Similarly, doses of 3.375g or 4.5g every 8hrs of piperacillin-tazobactam administered in bolus present more than 90% of  $fT/MIC > 50\%$  (6, 12). For meropenem, doses of 1g every 8hrs in bolus also have virtually 100% of PTA ( $fT/MIC > 40\%$ ) (15).

Few studies have previously assessed the impact of dosage regimes in clinical outcomes, with distinct outcomes and results (4, 7, 10, 12, 13). To our knowledge, only two studies found a significant improvement in clinical outcomes in patients with optimized dosage regimes (12, 13). Lodise et al study showed a significant reduction in 14-day mortality in the subgroup of patients with APACHE II  $\geq 17$  in those receiving 3.375mg every 8 hours of piperacillin-tazobactam administered in extended infusion when compared to same doses administered in 30 minutes (12). Another study with meropenem has shown higher clinical cure rates of ventilator-

associated pneumonia in patients treated with continuous infusion of meropenem in comparison with intermittent doses (13). Other two studies failed to demonstrate any clinical benefit with optimized dose regimes of piperacillin-tazobactam (7, 10). Only Chytra et al and Lorente et al described the MICs of the infecting organisms (4, 13). In the latter study, MICs was mostly around 0.5  $\mu$ /mL and, not surprisingly, a higher clinical cure rate with the optimized regime was observed in the subgroup of patients infected with organism with MICs  $>0.5$   $\mu$ /mL (13). In the former, most Gram-negative bacilli had MIC lower than 0.5  $\mu$ /mL, similar to MICs of meropenem found in our study (4).

There is no study assessing the influence of cefepime dosage regimes on clinical outcomes. However, Bhat et al observed that when administering usual doses (1 or 2g every 12hrs) in patients with normal renal function or adjusted doses according package insert recommendation, the mortality was significantly higher in patients with Gram-negative bacilli BSIs when the MICs of these organisms were  $\geq 8$   $\mu$ /mL, suggesting that higher dosages maybe necessary for this “higher MIC” infections to improve outcomes (1).

Regarding other factors associated with 30-day mortality, the final results indicate that the severity of comorbid conditions, represented by Charlson score, independently predicted the outcome as the severity of BSI, represented by Pitt score and severe sepsis or septic shock. These latter variables may be considered surrogate markers of bacterial virulence and/or immune response to infection. In our study, no variable related to the treatment, i.e. no potentially modifiable factor was able to predict 30-day mortality.

Since both resistance rates to most studied drugs and MICs to prescribed drugs were reasonably low, our results may not be promptly generalized to settings with higher resistance rates or more MIC heterogeneity among susceptible isolates. Additionally, only three beta-lactam drugs were analyzed; thus, although they are commonly prescribed drugs in such infections, the results may not be applicable to setting where other classes of antibiotics are more commonly prescribed. Four isolates could not be recovered for MIC determination and two had discordant categorical results of MIC when compared with disk-diffusion method: one isolate susceptible to cefepime by disk-diffusion with MIC of 32 $\mu$ /mL and one isolates susceptible to piperacillin-tazobactam with MIC of 64/4  $\mu$ /mL. These patients were not excluded from the study, since the inclusion criteria were based on disk-diffusion susceptibility results and we believe that, considering the low number, this has unlikely affected our results. The isolate with MIC for meropenem of 4  $\mu$ /mL was also not excluded since it was interpreted according to 2009 CLSI document (5).

It should be acknowledged that the term 'optimized' should not be taken as definitive, since even higher doses of drugs have been reported, but mainly extended-infusion regimes may still improve PK/PD parameters of these beta-lactams (6, 14, 15). In our study, extended infusion regimes were only used for patients with piperacillin-tazobactam. However, as discussed above, with the dosage regimes employed in optimized regimes from our study, even bolus infusions of these drugs have a high PTA, considering the MICs of most infecting organism of our study. Thus, we may expect that extended infusion for the other

drugs would have no additional impact in mortality. Finally, two additional points could eventually explain the absence of significant differences between optimized and adequate regimes. First, one could argue that a beta-error due to the relatively small number of patients. However, 30-day mortality rates were very similar in both groups in bivariate analysis (25.0 and 28.3%, respectively), with no clear tendency indicative for better outcomes in optimized regime which could be eventually not captured owing to a beta-error. Second, one could argue that optimized regimes could be prescribed for more severely ill patients, thus confounding the effect of the former variable. Nonetheless, it would be expected that such difference would appear when forcing optimized regimes in the multivariate model, a fact that, indeed, has not occurred.

In summary, our results suggest that dosage regime optimization of cefepime, piperacillin-tazobactam and meropenem may have no effect on mortality when infecting bacteria show low MICs for these drugs. In patients receiving appropriate empirical therapy for *Enterobacteriaceae* BSI, baseline comorbidity is an independent predictor of death and the severity of BSI presentation is also significantly associated with this outcome in such patients. Studies in population with higher MIC heterogeneity are required to evaluate the role of optimized doses in clinical setting.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This work was funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (Grant 11/0898-3) and Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital

Clínicas (Grant 10-0466). A. P. Z. is a research fellow from the National Council for Scientific and Technological Development, Ministry of Science and Technology, Brazil.

## REFERENCES

1. **Bhat SV, Peleg AY, Lodise TP Jr, Shutt KA, Capitano B, Potoski BA, Paterson DL.** 2007. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **60**:913-920.
2. **Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL.** 1992. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* **10**:1481-1483.
3. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R.** 1987. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *J. Chronic. Dis.* **40**:373-83.
4. **Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, Bergerova T, Pradl R, Kasal E.** 2012. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit. Care.* **16**:R113.
5. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2009. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 20st informational supplement. CLSI document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

6. **Felton TW, Hope WW, Lomaestro BM, Butterfield JM, Kwa AL, Drusano GL, Lodise TP.** 2012. Population pharmacokinetics of extended-infusion piperacillin-tazobactam in hospitalized patients with nosocomial infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**:4087-4094.
7. **Grant, E. M., Kuti, J. L., Nicolau, D. P., Nightingale, C. and Quintiliani, R.** 2002. Clinical Efficacy and Pharmacoeconomics of a Continuous-Infusion Piperacillin-Tazobactam Program in a Large Community Teaching Hospital. *Pharmacotherapy.* **22**: 471–483.
8. **Horan TC, Andrus M, Dudeck MA.** 2008. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control.* **36**:309-332.
9. **Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW.** 2005. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**:760-766.
10. **Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, Dana A.** 2006. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**:3556-3561.
11. **Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP.** 2007. Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and non-ESBL infections. *J. Infect.* **54**:463-468.
12. **Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL.** 2007. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin. Infect. Dis.* **44**:357-363.

13. **Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML.** 2006. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann. Pharmacother.* **40**:219-223.
14. **Nicasio AM, Ariano RE, Zelenitsky SA, Kim A, Crandon JL, Kuti JL, Nicolau DP.** 2009. Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**:1476-1481.
15. **Nicolau DP.** 2008. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin. Infect. Dis.* **15**:47(Suppl 1):S32-40.
16. **Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR, Ha BC, Peck KR, Song JH.** 2009. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock.* **31**:146-150.
17. **Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, Herrero M, del Arco A, Muñoz A, Téllez F, Torres-Tortosa M, Martín-Aspas A, Arroyo A, Ruiz A, Moya R, Corzo JE, León L, Pérez-López JÁ.** 2010. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin. Microbiol. Infect.* **16**:1408-1413.
18. **Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, Almela M, Almirante B, Grill F, Colomina J, Molinos S, Oliver A, Fernández-Mazarrasa C, Navarro G, Coloma A, López-Cerero L,**



- Pascual A.** 2010. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* **48**:1726-31.
19. **Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, Almela M, Almirante B, Grill F, Colomina J, Giménez M, Oliver A, Horcajada JP, Navarro G, Coloma A, Pascual A.** 2010. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin. Infect. Dis.* **50**:40-48.
20. **Schwaber MJ, Carmeli Y.** 2007. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **60**:913-20.
21. **Turnidge JD.** 1998. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin. Infect. Dis.* **27**:10-22.
22. **von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP.** 2007. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* **370**:1453-1547.

**TABLE 1** Description of dose regimes of cefepime, piperacillin-tazobactam and meropenem.

Antibiotic	Dose per administration	Dose interval (hrs)	Extended infusion <sup>a</sup>	Classification	n =100 (%)
cefepime	2g	8	No	optimized	21
	2g	12	No	adequate	17
	0.5, 1g or 2g	8, 12 or 24	No	Adequate <sup>b</sup>	11
meropenem	2g	8	No	Optimized	3
	1g	8	No	Adequate	21
	0.5 or 1g	8 or 12	No	Adequate <sup>b,c</sup>	7
	1g	12	No	Adequate <sup>b</sup>	1
Piperacillin-tazobactam	4.5	6	Yes	Optimized	3
	4.5g	8	Yes	Optimized	13
	2.25 g	8	Yes	Optimized	2
	3.375g	12	Yes	Adequate <sup>b</sup>	1

<sup>a</sup> Four hour infusion for piperacillin-tazobactam.

<sup>b</sup> Dosage regimes adjusted for renal dysfunction.

<sup>c</sup> One patient received possibly inadequate dosage but was considered adequate for analysis purposes.

**TABLE 2** Bivariate analysis of variables potentially associated with 30-day mortality.

	30-day Mortality		
Variables <sup>a</sup>	Yes (n=27)	No (n=73)	<i>P</i>
Baseline Patient Condition			
Age, years	58.4±18.8	54.5±16.1	0.30
Gender, female	14 (51.9)	27 (37.0)	0.26
Charlson Comorbidity Score <sup>b</sup>	3 (2-6)	2 (2-3)	0.04
Length of hospital stay before BSI, days <sup>b</sup>	3 (1-18)	9 (1-16)	0.38
ICU stay at the moment of bacteremia	4 (14.8)	4 (5.5)	0.13
Comorbidities			
Cardiovascular	9 (33.3)	34 (46.6)	0.33
Pulmonary	1 (3.7)	1 (1.4)	0.46
Solid malignancy	14 (51.9)	42 (57.5)	0.77
Hematologic	5 (18.5)	20 (27.4)	0.51
Diabetes	4 (14.8)	19 (26.0)	0.18
Digestive tract diseases	2 (7.4)	0 (0.0)	-
Hepatic Disease	3 (11.1)	5 (6.8)	0.37
AIDS	2 (7.4)	1 (1.4)	0.17
Baseline creatinine, mg/dL	1.05±0.99	0.99±0.79	0.75
Previous antimicrobial therapy	10 (37.0)	27 (37.0)	0.81
Variables associated with bloodstream infection			
Bacteria			0.30

<i>Escherichia coli</i>	12 (44.4)	40 (54.8)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (33.3)	15 (20.5)	
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (7.4)	8 (11.0)	
<i>Serratia marscecens</i>	1 (3.7)	7 (9.6)	
indole-positive Proteae <sup>c</sup>	2 (7.4)	3 (4.1)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (3.7)	0 (0)	
Cefepime-resistant Gram-negative bacteria	5 (18.3)	11 (15.1)	0.91
Primary site of bacteremia			0.15
Urinary tract	4 (14.8)	18 (24.7))	
Respiratory Tract	0.0	2 (2.7)	
CVC	2 (7.4)	1 (1.4)	
Primary bloodstream infection or undefined <sup>d</sup>	15 (55.6)	50 (68.5)	
Abdominal	4 (14.8)	1 (1.4)	
Other sites	2 (7.4)	1 (1.4)	
High risk primary site <sup>e</sup>	4 (14.8)	2 (2.7)	0.04
Hospital onset bacteremia	15 (55.6)	51 (69.9)	0.26
Polymicrobial BSI <sup>f</sup>	3 (11.1)	5 (6.8)	0.37
Presence of other infections <sup>g</sup>	5 (18.5)	7 (9.6)	0.38
Pitt Bacteremia Score	4 (2-10)	1 (0-3)	<0.001
Presentation with severe sepsis or septic shock	23 (85.2)	30 (41.1)	<0.001
Variables related to antimicrobial therapy			
First treatment			0.35
cefepime	10 (37)	40 (54.8)	

meropenem	9 (33.3)	15 (20.5)	
piperacillin-tazobactam	8 (29.6)	15 (20.5)	
cefuroxime	0 (0)	1 (1.4)	
ampicillin-sulbactam	0 (0)	2 (2.7)	
Early empirical therapy	21 (77.8)	53 (72.6)	0.78
Posology of the first treatment			0.36
optimized	6 (22.2)	25 (34.2)	
Adequate <sup>h</sup>	21 (77.8)	48 (65.8)	
Main treatment			0.60
Cefepime	11 (40.7)	38 (52.1)	
meropenem	10 (37.0)	22 (30.1)	
piperacillin-tazobactam	6 (22.2)	13 (17.8)	
Posology of the main treatment			0.89
Optimized	10 (37.1)	30 (41.1)	
Adequate	17 (63.0)	43 (58.9)	
Combination therapy	0	1 (1.4)	-
Appropriate treatment of polymicrobial infection (n=8)	3 (100)	5 (100)	-
Appropriate treatment for other infection (n=12)	3 (60.0)	6 (85.7)	0.36
≥100% increase of creatinine from baseline levels	14 (51.9)	23 (31.5)	0.10

<sup>a</sup> Values are n (%) or mean ± standard deviation, unless otherwise indicated. BSI, bloodstream infection; ICU, intensive care unit; CVC, central venous catheter; -, not assessed.

<sup>b</sup> Median (interquartile range).

<sup>c</sup> *Morganella morganii* (n=3), *Proteus penneri*(n=1) e *Proteus vulgaris* (n=1).

<sup>d</sup> Sixty-one (33.5%) episodes had possible primary sites (primary infection confirmed according to the CDC criteria (8) but no organism recovered. Forty-three (23.6%) had no primary site confirmed.

<sup>e</sup> Central venous catheter, abdominal and other sites.

<sup>f</sup> Other organism: ceftazidime-susceptible *Enterobacteriaceae* (3, 37.5%) and carbapenem-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., vancomycin-resistant *Enterococcus* spp., *Salmonella* spp with one episode (12.5%) each one.

<sup>g</sup> Most common site of other infections: urinary tract (4, 33.3%), cholangitis (3, 25.0%), pneumonia (2, 16.7%) and surgical site, scrotal abscess, bacterial peritonitis and with one episode (8.3%) each one. These infections were caused by *Enterococcus* spp. (6, 50.0%), ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* (3, 25.0%), ceftazidime-susceptible *Enterobacteriaceae* (2, 16.7%) and *Streptococcus agalactiae* with one episode (8.3%).

<sup>h</sup> Two patients received ampicillin-sulbactam 3 g every 6 hours and one patient received cefuroxime 0.75 g in 24 hours (posology adjusted for renal dysfunction).

**TABLE 3** Multivariate analysis of factors associated with 30-day mortality.

Variables	AHR (95% CI)	<i>P</i>
Final Model		
Charlson score	1.15 (1.01-1.32)	0.03
	3.49 (1.13-10.72)	0.02
Severe sepsis or septic shock		
Pitt Score	1.10 (1.01-1.21)	0.02
Final Model with dosage regimes		
Optimized dose regime	0.64 (0.28-1.46)	0.29
Charlson score	1.16 (1.02-1.32)	0.02
	3.80 (1.23-11.70)	0.02
Severe sepsis or septic shock		
Pitt Score	1.11 (1.02-1.21)	0.02

AHR, adjusted hazard ratio.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo realizado avaliou desfechos clínicos e microbiológicos associados com mortalidade em ICS por enterobactérias com foco no esquema de doses de cefepime, piperacilina-tazobactam e meropenem. Não houve diferença entre os pacientes que receberam terapia otimizada em relação aos pacientes que receberam terapia adequada.

As MICs da grande maioria das enterobactérias do estudo foram MICs bastante baixas. De acordo com a revisão bibliográfica, a otimização do tratamento (relacionado à otimização da infusão, assim como a otimização das doses) mostrou ser mais importante em MICs mais elevadas. De acordo com o estudo de Nicásio et al, citado previamente, para infecções com MIC de 0,5 mg/L para cefepime, a administração de doses baixas de cefepime (1g a cada 12 horas) a probabilidade de alcançar o alvo FC/FD é acima de 90%. Portanto, os baixos valores de MICs poderiam explicar o achado da não influência da otimização da dose sobre as bacteremias do estudo. Outro fator seria a possibilidade de erro beta, já que o estudo avaliou 100 episódios de bacteremias, podendo não haver poder suficiente para o desfecho. Entretanto, a diferença de mortalidade em 30 dias na análise bivariada foi muito pequena, não indicativa de uma tendência que pudesse não ter sido detectada por um erro beta. Portanto, acreditamos ser menos provável essa hipótese para explicar a não diferença entre os grupos.

Apesar de haver diversos estudos que avaliam o padrão FC/FD, há poucos estudos clínicos que avaliaram o impacto da otimização do tratamento na prática clínica. Todavia, a maioria destes estudos não avaliou as MICs das infecções,



portanto, se desconhece o padrão de distribuição das MICs nessas populações microbiológicas destes estudos que verificaram melhores desfechos clínicos.

Em relação aos fatores prognósticos associados à mortalidade, o presente estudo verificou achados semelhantes à literatura em que a severidade da apresentação da infecção (avaliada pelo escore de Pitt ou pela presença de sepse severa ou choque séptico) associaram-se à mortalidade. O Índice de Charlson como avaliador de comorbidades, também mostrou ser um fator prognóstico associado à maior mortalidade.

## 9 ANEXOS

Tabela 1: Membros da família *Enterobacteriaceae* de importância clínica.

Gênero	Espécie
<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i> <i>koseri</i> <i>amalomaticus</i>
<i>Edwardsiella</i>	<i>tarda</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i> <i>aerogenes</i> <i>sakasakii</i>
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i> <i>albertii</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i> <i>oxytoca</i> <i>granulomatis</i>
<i>Morganella</i>	<i>morganii</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>dysenterii</i> <i>flexneri</i> <i>sonnei</i> <i>boydii</i>
<i>Yersinia</i>	<i>pestis</i> <i>enterocolitica</i> <i>pseudotuberculosis</i>

Adaptado de Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> ed.

Tabela 2. Escore de Pitt.

Parâmetros	+4	+2	+1	0	+1	+2
Temperatura °C		≥40,0	39,0-39,9	36,1-38,9	35,1-36,0	≤35,0
Hipotensão (mmHg)	Qualquer um: 2 pontos					
	1. Queda PA > 30mmHg na sistólica e > 20mmHg diastólica 2. Necessidade de vasopressor 3. PA sistólica < 90mmHg					
Ventilação mecânica		Sim		Não		
Parda cardíaca	Sim			Não		
Nível consciência	Comatoso	Torporoso	Desorientado	Alerta		

Reproduzido de Rhee *et al* Shock 2009;31(2):146-50.

Tabela 3. Índice de Charlson.

Parâmetros	Pontuação para cada condição
Infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, demência, doença pulmonar crônica, doença do tecido conjuntivo, doença péptica ulcerosa, hepatopatia leve, diabetes	1
Hemiplegia, doença renal moderada ou severa, diabetes com lesão de órgão alvo, qualquer tumor, leucemia, linfoma.	2
Doença hepática moderada a severa	3
Tumor sólido metastático, síndrome da imunodeficiência adquirida	4

Reproduzido de Charlson et al J Chronic Dis 1987;40(5):373-83.