



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

ASSOCIAÇÃO ENTRE USO PRÉVIO DE ANTIMICROBIANOS, PERFIL DE
SENSIBILIDADE DE MICROORGANISMOS E FATORES DE RISCO
EM PACIENTES INTERNADOS NO CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA
DO HCPA, 2008-2009

JULIANA DA SILVA WINTER
ORIENTADOR: PROF. DR. LUCIANO ZUBARAN GOLDANI

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PORTO ALEGRE, 2011

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

**ASSOCIAÇÃO ENTRE USO PRÉVIO DE ANTIMICROBIANOS, PERFIL DE
SENSIBILIDADE DE MICROORGANISMOS E FATORES DE RISCO
EM PACIENTES INTERNADOS NO CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA
DO HCPA, 2008-2009**

JULIANA DA SILVA WINTER

ORIENTADOR: PROF. DR. LUCIANO ZUBARAN GOLDANI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
como requisito parcial para obtenção de grau
de Mestre em Medicina

PORTO ALEGRE, OUTUBRO DE 2011

CIP - Catalogação na Publicação

Da Silva Winter, Juliana
ASSOCIAÇÃO ENTRE USO PRÉVIO DE ANTIMICROBIANOS,
PERFIL DE / Juliana Da Silva Winter. -- 2011.
99 f.

Orientador: Luciano Zubaran Goldani.
Coorientador: Rodrigo Pires dos Santos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Antimicrobiano. 2. Resistência Bacteriana. 3. Infecção Hospitalar. 4. Centro de Terapia Intensiva. I. Zubaran Goldani, Luciano , orient. II. Pires dos Santos, Rodrigo, coorient. III. Título.

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

DEDICATÓRIA

A minha mãe, **Valcária Pereira da Silva**, por ter dedicado muito de sua vida em prol dos meus sonhos, pela dedicação espontânea, pelo carinho e amor nos meus momentos mais angustiantes, e principalmente, por saber me entender apenas pelo olhar.

Ao meu irmão, **Jorge Américo da Silva Winter Junior**, por ser meu eterno companheiro, meu amigo, e principalmente, por ser meu grande incentivador e crítico das minhas decisões.

À **Dara**, pela paz e tranquilidade transmitida...pelo abraço quentinho e ingênuo que só ela tem.

AGRADECIMENTOS

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Farmácia e Faculdade de Medicina** por oportunizar minha formação.

Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)**, pela oportunidade de aprendizado e pelo desenvolvimento desta pesquisa.

Ao meu orientador, **Prof Dr. Luciano Zubaran Goldani**, pela disponibilidade, dedicação, profissionalismo e comprometimento durante toda a elaboração desta dissertação.

Ao Coordenador da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA, **Dr. Rodrigo Pires dos Santos**, pela confiança, aprendizado, dedicação, disponibilidade, profissionalismo e pelas inúmeras e imprescindíveis contribuições durante toda a pesquisa e desenvolvimento desta dissertação.

À Farmacêutica, **Thalita Jacoby**, pelo aprendizado enquanto estagiária da CCIH, e por proporcionar e incentivar o desenvolvimento da pesquisa na área de atuação farmacêutica.

À acadêmica de Farmácia, **Angélica Bauer Cechinel**, pela dedicação durante a digitação do banco de dados e pelo auxílio durante a coleta de dados.

As Enfermeiras **Nádia Mora Kuplic** e **Loriane Konkewicz**, por disponibilizarem os exames microbiológicos utilizados neste estudo.

Ao meu chefe, **André Bello Staudt**, por compreender a importância desta Dissertação de Mestrado me disponibilizando folgas para o desenvolvimento do mesmo.

As minhas colegas de trabalho, as **Farmacêuticas Laura Bockmann Alves e Ana Paula Deliberal**, por compreenderem minha ausência nesses últimos dias, e por me ajudarem a manter o padrão de trabalho mesmo sem minha presença. Agradeço também pela descontração, principalmente, nos momentos mais tensos.

Às estatísticas, **Suzi Alves Camey e Vanessa Bieleseldt Leotti Torman**, no auxílio das resoluções estatísticas.

À secretária do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas (PPGCM), **Vera Ribeiro**, pela clareza das informações e por ter sido tão prestativa e acessível nos momentos mais angustiantes da minha Dissertação de Mestrado.

Aos meus familiares que sempre torceram por mim, principalmente à minha dinda, **Valdeci Silva da Rosa**.

LISTA DE ABREVEATURAS

CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CDC: *Centers for Diseases Control and Prevention*

CVC: Cateter Vascular Central

EPIC: *European Prevalence of Infection in Intensive Care*

ESBL: β -lactamase de espectro estendido

GMR: Germe Multirresistente

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

IRAS: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

IRCS: Infecções Relacionadas à Corrente Sanguínea

IRD: Infecções Relacionadas a Dispositivos

ISC: Infecções do Sítio Cirúrgico

ITR: Infecções do Trato Respiratório

ITU: Infecções do Trato Urinário

MRSA: *Staphylococcus aureus* metilina resistente

NNIS: *National Nosocomial Infection Surveillance*

PAVM: Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

PH: Pneumonia Hospitalar

PLP: Proteínas de Ligação à Penicilina

SDV: Sonda Vesical de Demora

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VM: Ventilação Mecânica

VRE: *Enteroccus faecium* resistente a vancomicina

WHO: *World Health Organization*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Característica dos Pacientes.....	90
Tabela 2: Resultados dos Exames Microbiológicos.....	91
Tabela 3: Análise Multivariada dos fatores de risco relatados para resistência bacteriana.....	92
Tabela 4: Análise Multivariada dos fatores de risco para mortalidade.....	93

SUMÁRIO

1. RESUMO (Português e Inglês).....	12
2. INTRODUÇÃO.....	20
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	22
3.1. INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE.....	22
3.1.1. <i>Infecções do Trato Respiratório.....</i>	27
3.1.2. <i>Infecções Relacionadas à Corrente Sanguínea.....</i>	29
3.1.3. <i>Infecções do Trato Urinário.....</i>	32
3.1.4. <i>Infecções do Sítio Cirúrgico.....</i>	34
3.2. ANTIMICROBIANOS.....	36
3.2.1. <i>Mecanismo de Ação dos Antimicrobianos.....</i>	36
3.2.2. <i>Inativação do Fármaco.....</i>	37
3.2.3. <i>Redução da Permeabilidade da Membrana Citoplasmática.....</i>	38
3.2.4. <i>Modificação do Alvo.....</i>	39
3.2.5. <i>Bomba de Efluxo de Fármacos.....</i>	40
3.3. GERMES MULTIRRESISTENTES.....	41
3.4. FATORES DE RISCO PARA EMERGÊNCIA DE GERMES MULTIRRESISTENTES.....	43
3.5. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MORTALIDADE HOSPITALAR.....	46
4. JUSTIFICATIVA.....	51
5. OBJETIVO.....	53
5.1. Objetivo Geral.....	53
5.2. Objetivo Específico.....	53
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	54
7. FONTE DE FINANCIAMENTO.....	54

8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
9.	ARTIGO – Versão Inglês.....	73
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	93
11.	ANEXOS.....	96
11.1.	<i>Ficha de Coleta.....</i>	97

1. RESUMO

1.1. Português

Introdução: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são consideradas um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que entre 5% e 15% dos pacientes hospitalizados adquirem infecção durante a internação e aproximadamente 25% a 40% recebem antibiótico para tratamento ou profilaxia de infecções.⁽¹⁾ Essas IRAS são especialmente mais graves em UTI, aonde os pacientes são mais suscetíveis e os organismos mais resistentes quando comparados a outros ambientes do hospital. Sabe-se que esses pacientes críticos apresentam 5 a 10 vezes mais probabilidade de adquirir IRAS do que em outras unidades de menor complexidade.⁽²⁾ Por isso, a *World Health Organization* (WHO) identificou a resistência antimicrobiana como uma das três maiores ameaças para a saúde humana.

Objetivos: Este estudo tem por objetivo avaliar os fatores de risco para a multirresistência bacteriana (1) e fatores de risco para mortalidade (2) para pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que tenham diagnóstico de infecção hospitalar no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Delineamento: Estudo retrospectivo de coorte.

Métodos: Foram avaliados neste estudo exames microbiológicos de pacientes internados na UTI do HCPA, no período de janeiro de 2008 e dezembro de 2009, com diagnóstico de infecção hospitalar. Foi criada uma ficha de coleta para obtenção dos dados necessários para o estudo. Seu preenchimento era possível a partir de informações, do paciente, obtidas através do sistema informatizado do hospital. Os dados foram transportados para o software Eplnfo versão 3.3.2, para posterior análise estatística, a qual foi realizada através do programa estatístico SPSS 14.0.

As infecções adquiridas no hospital foram classificadas de acordo com critérios da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) ⁽³⁾, os quais são baseados nos critérios do *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC).⁽⁴⁾

A multirresistência bacteriana foi classificada de acordo com recomendações do CDC e critérios da CCIH do HCPA, e foram incluídas as seguintes bactérias: *Klebsiella* spp e *Escherichia coli* produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL); *Pseudomonas* spp resistente a ceftazidima e/ou resistentes a carbapenêmicos; *Acinetobacter* spp resistente a ampicilina/sulbactam e/ou resistentes a carbapenêmicos; *Enterobacter* spp - *Citrobacter* spp - *Serratia* spp e *Proteus* spp resistente a todos os antibióticos exceto carbapenêmicos; *Stenotrophomonas maltophilia* resistente a sulfametoxazol/trimetopim, *Enterococcus* spp resistente a vancomicina (VRE) e *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA). Os isolados com suscetibilidade intermediária foram considerados como resistentes.

Resultados: Germes multirresistentes (GMR) foram identificados em 32,5% dos isolados microbiológicos. Em geral, os GMR mais comumente encontrados foram ESBL (32.3%; N= 72); MRSA (29.2%; N= 65), *Acinetobacter baumannii* (21.5%; N= 48), *Pseudomonas aeruginosa* (8.1%; N= 18). Em Infecções do trato respiratório (ITR), Infecções do trato urinário (ITU) e hemoculturas os GMR mais prevalentes foram, respectivamente, MRSA (40,8%; N= 51), *Escherichia coli* (21,6%; N= 8), MRSA e *Escherichia coli* (15,8%; N= 3).

Os fatores de risco identificados para a emergência de GMR foram o uso de antimicrobianos em enfermarias (P<0.001), especialmente sulfonamidas (P=0.005), cefalosporinas de terceira geração (P=0.05), cefalosporinas de quarta geração (P<0.01), vancomicina (P<0.01), carbapenêmicos (P<0.01), quinolonas (P<0.01), penicilinas (P=0.03) e penicilinas associadas a inibidores de β -lactamase (P<0.01).

O uso de antimicrobianos em UTI também foi considerado um fator de risco para antibióticorresistência (P<0.01), em especial para os seguintes antimicrobianos:

cefalosporinas de segunda geração (P=0.05), cefalosporinas de quarta geração (P=0.004), vancomicina (P<0.01), aminoglicosídeos (P=0.02), macrolídeos (P=0.03), carbapenêmicos (P<0.01), quinolonas (P<0.01) e penicilinas (P<0.01).

A soma do uso de algumas classes de antimicrobianos, nas enfermarias e UTI, também foram fatores de risco para multirresistência bacteriana (P<0.01), sendo significativo o uso de sulfonamidas (P<0.01), cefalosporinas de terceira geração (P=0.021), vancomicina (P<0.01), macrolídeo (P=0.03), carbapenêmicos (P<0.01), quinolona (P<0.01), penicilina (P<0.01) e penicilinas associadas à inibidores de β -lactamase (P=0.04).

Na análise multivariada, os dias de internação prévia a internação atual (considerando os últimos seis meses) e uso de antimicrobianos, somando enfermarias e UTI, foram fatores de risco para GMR, (P<0.01 e P<0.01), respectivamente. O uso de quinolonas em UTI (P=0.02), aminoglicosídeos em UTI (P<0.01), carbapenêmicos somado o uso nas enfermarias e UTI (P<0.01), uso de quinolonas nas enfermarias (P=0.05) e AIDS (P=0.02) também foram considerados fatores de risco para multirresistência bacteriana.

Na análise multivariada, os fatores de risco associados à mortalidade hospitalar foram identificação de pacientes portadores de GMR (P<0.01), uso prévio de antimicrobianos nas enfermarias (P<0.01), dias de uso de SVD (P<0.01) e CVC (P<0.01), APACHE II score (P<0.01), idade (P<0.01), dias de internação prévia a internação atual (P<0.01), dias de internação no HCPA (P<0.01), doenças hematológicas (P<0.01) e transplante de medula óssea (P=0.05)

Conclusão: Houve correlação entre dias de internação prévia a internação atual; uso de antimicrobianos quando utilizados nas enfermarias, e logo depois, na UTI; uso de quinolonas na UTI, uso de quinolonas nas enfermarias, uso de aminoglicosídeos na UTI, carbapenêmicos somando as enfermarias e UTI e AIDS com a emergência de GMR. Considerando os fatores de risco para a mortalidade hospitalar foi possível

observar que o surgimento de GMR, consumo prévio de antimicrobianos nas enfermarias, dias de uso de SVD e CVC, grau de gravidade do paciente, idade, dias prévios de internação, dias de internação no HCPA, doenças hematológicas e transplante de medula óssea foram independentemente associados à mortalidade em pacientes internados na UTI com diagnóstico de infecção hospitalar.

1.2. Inglês (Abstract)

Introduction: Hospital-acquired infections (HAI) are considered one of the major public health problems worldwide. It is estimated that between 5% and 15% of hospitalised patients acquire an infection during hospitalisation and approximately between 25% and 40% receive antibiotics for treatment or prophylaxis of infections ⁽¹⁾. These HAI are especially serious in ICUs, where patients are more susceptible and micro-organisms are more resistant, when compared to those in other hospital areas. It is known that these critical care patients present between 5 and 10 times greater probability of acquiring a HARI than in other lower complexity hospital units ⁽²⁾. For this reason, the World Health Organization (WHO) has identified antimicrobial resistance as one of the three major threats for human health.

Objectives: The aim of this study is to evaluate the risk factors for multi-bacterial resistance (1) and mortality risk factors (2) for patients hospitalised in the Intensive Care Unit (ICUs) of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) who had a hospital acquired infection diagnosis during the period between January 2008 and December 2009.

Design: Retrospective cohort study

Methods: For this study, the microbiological analyses of the patients with a diagnosis of hospital acquired infection, attended to in the ICU of the HCPA, during the period from January 2008 until December 2009, were evaluated. A collection form was created in order to obtain the necessary data for the study. Its completion was possible from the information supplied by the patient, obtained through the hospital's computerised system. The data was transferred to the Einfo

3.3.2 software version for subsequent statistical analysis, which was performed using the SPSS 14.0 statistics programme.

Hospital acquired infections were classified according to the criteria of the Hospital Infection Control Committee (HICC) ⁽³⁾, which are based upon the criteria of the Centers for Diseases Control and Prevention (CDC).⁽⁴⁾

Multi-bacterial resistance was classified according to the recommendations of the CDC, as well as, criteria from the HICC of the HCPA, and the following bacteria were included: *Klebsiella* spp and *Escherichia coli*, producers of extended-spectrum β -lactamase (ESBL); *Pseudomonas* spp, resistant to ceftazidime and/or resistant to carbapenems; *Acinetobacter* spp, resistant to ampicillin/sulbactam and/or carbapenems resistant; *Enterobacter* spp - *Citrobacter* spp - *Serratia* spp and *Proteus* spp, resistant to all antibiotics except carbapenems; sulfamethoxazol/trimetropim resistant *Stenotrophomonas maltophilia*, vancomycin resistant (VRE) *Enterococcus* spp and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The isolates with intermediate susceptibility were considered resistant.

Results: Multi-resistant germs (MRG) were identified in 32,5% of the microbiological isolates. In general, the most commonly found MRG were: ESBL (32.3%; N= 72); MRSA (29.2%; N= 65), *Acinetobacter baumannii* (21.5%; N= 48) and *Pseudomonas aeruginosa* (8.1%; N= 18). In respiratory tract infections (RTI), urinary tract infections (UTI) and hemocultures, the most prevalent MRGs were, respectively, MRSA (40,8%; N= 51), *Escherichia coli* (21,6%; N= 8), MRSA and *Escherichia coli* (15,8%; N= 3).

The risk factors identified for the emergence of MRGs were: the use of antimicrobials in wards (P<0.001), especially sulphonamides (P=0.005), third generation cephalosporins (P=0.05), fourth generation cephalosporins (P<0.01), vancomycin (P<0.01), carbapenems (P<0.01), quinolones (P<0.01), penicillins (P=0.03) and penicillins associated with β -lactamase inhibitors (P<0.01).

The use of antimicrobials in the ICU was also considered a risk factor for antibiotic resistance ($P<0.01$), especially for the following antimicrobials: second generation cephalosporins ($P=0.05$), fourth generation cephalosporins ($P=0.004$), vancomycin ($P<0.01$), amino glycosides ($P=0.02$), macrolides ($P=0.03$), carbapenems ($P<0.01$), quinolones ($P<0.01$) and penicillins ($P<0.01$).

The sum of the use of some antimicrobial classes, in the wards and in the ICU, were also risk factors for bacterial multiresistance ($P<0.01$), being significant the use of sulphonamides ($P<0.01$), third generation cephalosporins ($P=0.21$), vancomycin ($P<0.01$), macrolides ($P=0.03$), carbapenems ($P<0.01$), quinolones ($P<0.01$), penicillin ($P<0.01$) and penicillin associated with β -lactamase inhibitors ($P=0.04$).

In the multivariate analysis, the amount of days in hospital, previous to the current hospitalisation (taking into account the past six months) and the use of antimicrobials, adding-up wards plus ICU, were risk factors for MRG, ($P<0.01$ and ($P<0.01$), respectively. The use of quinolones in the ICU ($P=0.02$), amino glycosides in the ICU ($P<0.01$), carbapenems, adding the use in the wards to the use in the ICU ($P<0.01$), use of quinolones in wards ($P=0.05$) and AIDS ($P=0.02$) were also considered risk factors for multi-bacterial resistance.

In the multivariate analysis, the risk factors associated with hospital mortality were identified in patients bearing MRG ($P<0.01$), previous use of antimicrobials in wards ($P<0.01$), days of use of urinary catheter (UC) ($P<0.01$) and central venous catheter (CVC) ($P<0.01$), APACHE II score ($P<0.01$), age, previous days of hospitalisation before the current event ($P<0.01$), number of days hospitalised in the HCPA ($P<0.01$), haematological disease ($P<0.01$) and bone marrow transplant ($P=0.05$).

Conclusion: There was a correlation between a previous hospitalisation and the current one, use of antimicrobials, when used in wards and soon after in the ICU; use of quinolones in the ICU, use of quinolones in the ward, use of amino glycosides in the ICU, carbapenems, adding use in wards and in the ICU and AIDS, with the emergence of MRGs. Taking into account the risk factors for hospital mortality, it was possible to observe that the emergence of MRGs, previous use of antimicrobials in the wards, days on UC and CVC, degree of severity of the patient's health condition, age, previous amount of days hospitalised before the current occurrence, number of days hospitalised in the HCPA, hematological disease and bone marrow transplantation were independently associated with patient mortality, for individuals hospitalised in the ICU with a diagnosis of hospital infection.

2 . INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas, no século passado, apresentavam a maior causa de morte em hospitais de todo o mundo onde muitos dos pacientes internados com infecção bacteriana aguda morriam por falta de opção terapêutica.⁽¹⁾ A terapia antimicrobiana teve seu início em 1936 com a introdução das sulfonamidas, e logo, em 1941, tornaram-se disponíveis as penicilinas em quantidades suficientes para a prática clínica. ⁽⁵⁾ Logo, a introdução do uso de antibióticos como terapia medicamentosa para doenças infecciosas levou a uma drástica redução de morbidade e mortalidade causadas por essas doenças pelo menos por 50 anos. ⁽⁵⁾ No entanto, a exposição aos antibióticos tem aumentado a resistência bacteriana, pela pressão seletiva resultante do uso indiscriminado e inadequado desses medicamentos. Esse contexto é um problema mundial cada vez mais preocupante, uma vez que a multirresistência bacteriana cresce rapidamente.

A prevalência de germe multirresistente (GMR) apresenta variações geográficas, com taxas entre 58% e 71% para *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à ciprofloxacino, 43% e 59% para *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e 7% a 63% para amostras de *Escherichia coli* resistentes à gentamicina, na Índia e França, respectivamente.^(6,7) Grundman et al ⁽⁸⁾ estudaram a distribuição geográfica de MRSA em países europeus e mostraram taxas de 0%, como as encontradas na Islândia e Noruega, até taxas como a de Malta que chegam a 80%, apesar da baixa amostragem, e Bulgária e Alemanha com taxas de 46% de MRSA. No entanto, nos EUA a taxa de multirresistência para *S. aureus* chega a 64% em hospitais norte americanos.⁽⁹⁾ Esses padrões de suscetibilidade local podem influenciar até mesmo o tratamento empírico com antimicrobianos em casos de infecções sem identificação da bactéria e perfil de sensibilidade local.

A exposição prévia aos antimicrobianos, bem como o prolongamento do tempo de permanência hospitalar estão associados ao surgimento de GMR.⁽¹⁰⁾ Sabe-se que emergência de cepas multirresistentes é consequência natural da pressão seletiva resultante do uso de antimicrobianos, no entanto, este problema torna-se cada vez mais preocupante.^(11,12,58-60) Logo, a antibioticoterapia inadequada facilita o surgimento dessas bactérias, uma vez que pacientes internados apresentam maior probabilidade de tornarem-se colonizados por bactérias (transmissão horizontal hospitalar ou emergência endógena de resistência) presentes no hospital. A transmissão horizontal ocorre quando há a disseminação de um agente infeccioso entre pessoas, geralmente através do contato com material contaminado, por outro lado, a emergência endógena de resistência ocorre em bactérias que pertencem a própria flora natural do paciente e que adquirem resistência bacteriana.⁽¹³⁾

Atualmente com maior tendência de doenças graves em pacientes hospitalizados, espera-se que as infecções por cepas bacterianas resistentes a antibióticos sejam associadas com maior morbidade e mortalidade, especialmente quando ocorre tratamentos empíricos inadequados.⁽¹⁴⁾ Outros fatores de risco descritos para mortalidade hospitalar são uso de vasopressores, APACHE II score, idade⁽¹⁵⁾, ventilação mecânica, internação do paciente na UTI, insuficiência respiratória aguda, infecção do trato respiratório e cateter venoso central.⁽¹⁶⁾ Os fatores de risco para mortalidade devem ser sistematicamente avaliados, principalmente em UTI, uma vez que estes pacientes apresentam gravidade elevada, alta complexidade e mau prognóstico.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são um problema crescente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), onde os pacientes são mais suscetíveis e as bactérias mais resistentes quando comparados a outros ambientes do hospital. Entre 5% e 15% dos doentes internados desenvolvem uma infecção durante a internação.⁽¹⁾ Além disso, pacientes críticos em UTI apresentam de 5 a 10 vezes mais probabilidade de adquirir uma IRAS do que em outras unidades de menor complexidade.⁽²⁾

Pacientes criticamente enfermos apresentam características microbiológicas especiais. Estes pacientes são mais suscetíveis a infecções oportunistas em virtude do diagnóstico primário ou do comprometimento da função imunológica resultante da gravidade da doença. Além disso, os procedimentos invasivos utilizados na terapia e o contato com profissionais da saúde, em virtude dos cuidados especiais, oferecem oportunidades para contaminação cruzada.^(6,7) Outro fator importante para a proliferação e seleção de patógenos resistentes é a exposição a vários esquemas de antibióticos. Vários patógenos podem desenvolver rapidamente resistência aos antibióticos comumente utilizados, devido à pressão seletiva exercida por esses medicamentos.⁽¹¹⁾

O tratamento farmacológico de uma infecção identificada deve incluir a administração de antimicrobianos que demonstram atividade bacteriostática ou

bactericida contra os agentes etiológicos identificados na infecção, a fim de garantir a efetividade do tratamento e evitar a emergência de Germes Multirresistentes (GMR).⁽⁸⁾ O uso de tratamento antimicrobiano sem atividade contra o patógeno identificado é considerado inadequado. Além disso, a completa ausência de tratamento antimicrobiano de uma infecção microbiologicamente confirmada é também considerada como tratamento antimicrobiano inadequado.⁽¹⁷⁾

Atualmente as infecções hospitalares em um percentual elevado são causadas por GMR. Rice ⁽¹⁸⁾ denominou recentemente essas bactérias multirresistentes como "ESKAPE", nome que inclui os microrganismos *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. Dados do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mostram taxas crescentes de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à *metilina* (MRSA), *E. faecium* resistente a vancomicina (VRE) e *P. aeruginosa* resistente fluoroquinolona. ⁽¹⁹⁾ Vários gram-negativos resistentes, ou seja, *Acinetobacter* spp resistente a múltiplas drogas, *P. aeruginosa* e *Klebsiella* spp resistentes a carbapenêmicos e *E. Coli* produtora de β Lactamase de Espectro Estendido (ESBL) são patógenos emergentes importantes, tanto nos Estados Unidos quanto em outras partes do mundo, assim como na Índia ⁽²⁰⁾, França ⁽²¹⁾ e Lituânia ⁽¹⁶⁾, por exemplo. Logo, as opções terapêuticas para estes GMR estão se tornando extremamente limitadas, forçando os médicos a usar antibióticos mais antigos, drogas anteriormente rejeitadas, como colistina, que é associada com toxicidade significativa e para os quais existe uma

falta de dados consistentes para orientar a seleção do regime de dosagem ou duração do tratamento.⁽²²⁻²⁶⁾

A *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) avalia a escassa condução de novas terapêuticas para o tratamento dessas infecções, especialmente aquelas causadas por bactérias gram-negativas.⁽²⁶⁾ Além disso, *World Health Organization* (WHO) identificou a resistência antimicrobiana como uma das três maiores ameaças para a saúde humana. Dois relatórios recentes, um da IDSA⁽²⁷⁾ e outro do *European Centre for Disease Prevention and Control and the European Medicines*⁽²⁸⁾, demonstram que há poucos candidatos à farmacos que ofereçam benefícios maiores aos existentes, além de poucos avanços para o tratamento de infecções devido aos chamados patógenos "ESKAPE".

Embora a IDSA tenha perspectiva de sucesso para alguns agentes, atualmente em desenvolvimento pré-clínico, há uma necessidade urgente e imediata de novos agentes com atividade contra esses organismos pan-resistentes.⁽²⁶⁾, ou seja, microorganismos resistentes a todos os antibióticos disponíveis.⁽²⁹⁾ Por isso a IDSA lançou um projeto com o título "*The 10_'20 Initiative*", a qual conta com a colaboração dos órgãos governamentais, indústria farmacêutica e com o meio científico para a criação de uma empresa sustentável de pesquisa e desenvolvimento (P & D) de fármacos antibacterianos com a ambição de desenvolver 10 novos antibióticos seguros e eficazes até 2020. Especificamente, a IDSA apoia o desenvolvimento de 10 novos medicamentos antibacterianos sistêmicos através da descoberta de novas classes de fármacos, bem como explorar possíveis novos fármacos a partir de classes de antibióticos existentes.⁽³⁰⁾

O número crescente de pacientes idosos e pacientes submetidos à cirurgia, transplante, quimioterapia, e o aumento dramático da população em unidades de terapia intensiva irá produzir um número ainda maior de indivíduos imunocomprometidos em risco destas infecções.⁽³¹⁾

A presença de infecção é reconhecida como um importante determinante para o desfecho de pacientes que necessitam de internação na UTI. Isto é especialmente verdadeiro na era atual devido o aumento da resistência antimicrobiana.^(32,33) Tanto infecções adquiridas na comunidade e que necessitam de internação em UTI quanto IRAS adquiridas em UTI parecem influenciar a probabilidade de mortalidade, bem como na duração da hospitalização.⁽³⁴⁻³⁶⁾

Taxas de mortalidade em UTI são elevadas, variando de 9% a 38%. Quando os pacientes desenvolvem infecções causadas por microrganismos resistentes, esta taxa pode subir até 70%.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Estudos brasileiros relatam taxas semelhantes, chegando a atingir até 50% quando associados a infecções por microrganismos resistentes.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾ Um estudo brasileiro ⁽⁴²⁾ avaliou pacientes internados em UTI e identificou que 31% desenvolveram IRAS. Desses pacientes 28% desenvolveram infecções causadas por microrganismos sensíveis e 39% por microrganismos resistentes. A taxa de mortalidade desses pacientes foi de 10,6%, sendo 28,2% das infecções causadas por microrganismos sensíveis e 39,3% por microrganismos resistentes. Como fator de risco para mortalidade, na análise multivariada, observou-se: paciente cirúrgico ($P < 0,001$), gravidade do paciente ($P < 0,001$) e uso de ventilação mecânica ($P < 0,001$).

Um estudo realizado por Tutuncu et al ⁽⁴³⁾, determinou taxas de infecções relacionadas à dispositivos (IRD) em quatro diferentes UTIs na Turquia. Neste estudo, Infecção do Trato Urinário (ITU) associado à Sonda Vesical de Demora (SVD) foi a IRD mais comum (55%), seguido de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) (39%) e infecção sanguínea associada a cateter vascular central (CVC) (6%). Dados de estudos norte-americanos indicam que até 50% de infecções adquiridas em UTI estão associados com o uso de procedimentos invasivos e são causadas por microorganismos resistentes tais como *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp, *Klebsiella* spp, MRSA e *E. coli*. ⁽⁴³⁻⁴⁸⁾

Patógenos como *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp sensíveis e multirresistentes atualmente são os causadores da maioria das infecções hospitalares nos EUA. ⁽⁴⁹⁾ No Brasil, estudos mostram que o MRSA é endêmico em hospitais e apresenta taxas variáveis de colonização entre pacientes no momento da admissão hospitalar (0,7% a 46%). ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾ Quanto ao VRE, este perfil de bactéria pode ser considerado recente em hospitais brasileiros, uma vez que foi este perfil de bactéria foi isolada inicialmente em nosso país em 1996. No entanto, há uma preocupação diante deste perfil de bactéria por sua rápida difusão no ambiente hospitalar, tornando-se uma preocupação para infectologistas. ⁽⁵⁴⁾ Em nosso país, estas taxas chegaram a 7% segundo Sader et al em 2001 ⁽⁵⁵⁾, no entanto, estudo realizado por Morretti et al, mostra que as taxas de VRE têm diminuído de 7,2%, em 2007, para 1,5% em 2009 em hospital escola de São Paulo. ⁽⁵⁶⁾

Wollhein et al ⁽⁵⁷⁾, em estudo realizado no sul do Brasil, avaliou o perfil de sensibilidade de bactérias em infecções comunitárias e IRAS. Nesse estudo, foram avaliadas bactérias ESBL (*E. Coli* e *Klebsiella* spp). As bactérias de origem hospitalar apresentaram maior resistência a antibióticos quando comparadas a bactérias de origem comunitária (22% versus 0,5%). Outro estudo relata que Enterobacterias causadoras de infecções hospitalares apresentaram maior taxa de mortalidade quando comparadas às infecções comunitárias (30,8% versus 10,7%, P=0,049). Nesse estudo, os fatores de risco associados a *E. Coli* produtora de ESBL foram exposição a antibióticos (dentro de 30 dias) e presença de SVD. ⁽⁵⁸⁾

As principais infecções relacionadas à assistência à saúde são: infecções do trato respiratório (ITR), infecções relacionadas à corrente sanguínea (IRCS), Infecções do trato urinário (ITU) e infecções do sítio cirúrgico (ISC).

3.1.1. Infecções do Trato Respiratório

Pneumonia hospitalar (PH) é a infecção mais comumente relatada em UTI.⁽⁵⁹⁾ Esta infecção ocorre especialmente em pacientes sob ventilação mecânica, a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM), sendo definida como pneumonia ocorrida a mais de 48 horas após o início do suporte ventilatório.⁽⁶⁰⁾ PAVM continua ser uma das principais causas de morbidade, mortalidade e aumento dos encargos

financeiros em UTIs, sendo que sua incidência varia de 6% a 52% nessas unidades de internação.⁽⁶⁰⁻⁶⁷⁾

Em estudo descrito por Richards et al ⁽⁶⁸⁾, PH e PAVM representaram a segunda infecção hospitalar mais comum, afetando aproximadamente 27% de todos os pacientes criticamente doentes, segundo *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS), em estudo que envolveu mais de 14.000 pacientes em UTI .

A PAVM pode ser de início precoce, a qual ocorre durante os primeiros quatro dias de ventilação mecânica (VM), normalmente é menos grave, associada a melhor prognóstico e tem maior probabilidade de ser causada por bactérias sensíveis a antibióticos. PAVM tardia, é aquela que se desenvolve cinco ou mais dias após o início da VM, é causada por GMR e está associada com aumento da morbidade e mortalidade.⁽⁶⁷⁾

PAVM de início precoce é geralmente causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*, enquanto PAVM tardia é mais freqüentemente causada por *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp multirresistentes ou *S. aureus* resistente à metilina (MRSA). Vários estudos têm mostrado que pacientes criticamente doentes estão em alto risco para desenvolver tais infecções hospitalares.⁽⁶²⁻⁶³⁾

Em estudo realizado por Werarak et al ⁽⁶⁹⁾, os fatores associados a GMR em PAVM foram o início tardio da pneumonia adquirida no hospital e uso de carbapenêmicos previamente, por pelo menos 72 horas. Choque séptico, sepse grave, e uso de carbapenêmicos em período mínimo de 72 horas antes do diagnóstico foram

significativamente associados à mortalidade no final do tratamento e em 30 dias após o desenvolvimento de pneumonia.

Os GMR aumentam o consumo de antibióticos, uma vez que exigem terapia empírica com antibióticos de amplo espectro, muitas vezes em combinação com mais de uma classe de antimicrobianos ⁽⁷⁰⁾, dificultando assim, subsequente escalada terapêutica.⁽⁷¹⁾ Vários autores têm observado aumento da mortalidade em PAVM causadas por GMR, em comparação com outros patógenos não resistentes. ^(71, 72-74)

3.1.2. Infecções Relacionadas à Corrente Sanguínea

As infecções relacionadas à corrente sanguínea (IRCS) são patologias graves que afetam, principalmente, pacientes criticamente enfermos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e submetidos a procedimentos invasivos, tais como cateter venoso central (CVC). A taxa de ocorrência de sepse grave varia de 0,26%, em pacientes de enfermarias, a 27%, em pacientes de UTI e a taxa de mortalidade por sepse ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com maior gravidade. Dados mostram que os principais responsáveis pelas IRCS são as condições clínicas do paciente, os fatores microbiológicos, terapia com antimicrobianos e a ecologia hospitalar.⁽⁷⁵⁾

Estima-se que 200 000 IRAS relacionadas à corrente sanguínea ocorrem a cada ano, a maioria associada à presença de CVC. Os cateteres venosos centrais são

responsáveis por mais de 90% de todas as IRCS.⁽⁷⁶⁾ Logo, infecções relacionadas à CVC e septicemia, são associados com taxas de morbidade e mortalidade entre 10% e 20%, hospitalização prolongada (com média de 7 dias) e aumento dos custos hospitalares.⁽⁷⁷⁻⁸¹⁾

Outro fator importante para o surgimento dessas IRAS são a coexistência de uma população de patógenos que apresentam resistência cada vez maior a muitos antibióticos e uma população de pacientes com problemas clínicos cada vez mais complexos. Logo, a surgimento de GMR é um fator de risco para um pior prognóstico de pacientes com IRCS (especialmente devido à bactérias gram-positivas resistentes).⁽⁸²⁾

Dependendo do sítio da infecção, essas IRCS podem apresentar bactérias de diferentes perfis. Um estudo realizado por Charalambous et al⁽⁸³⁾ mostra que 26% dos pacientes apresentam bactérias gram-positivas identificadas na ponta dos cateteres, enquanto as demais eram de bactérias gram-negativas ou fungos. Um estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em 2010, também avaliou os microrganismos isolados nas pontas de cateteres, e mostrou que existe prevalência entre bactérias gram-negativas (57,5%) sobre bactérias gram-positivas, as quais somaram 35%. No mesmo estudo, a avaliação da resistência aos antimicrobianos, mostrou que 40% dos microrganismos eram multirresistentes. Entre os multirresistentes, a maior prevalência foi de *Acinetobacter baumannii* (37,5%); e entre os não multirresistentes, o *S. aureus* (50%).⁽⁸⁴⁾

O mesmo estudo realizado no HCPA relata que em hemoculturas, o perfil de bactérias foi diferente, havendo prevalência de gram-positivas (60%) sobre bactérias gram-negativas que somaram (33%). Em relação à resistência aos antimicrobianos, 33%

dos microorganismos isolados eram multirresistentes. Entre os multirresistentes, a maior prevalência foi de *Acinetobacter baumannii* (40%) e *Pseudomonas aeruginosa* (40%); e entre os não multirresistentes, o *Staphylococcus aureus* (70%).⁽⁸⁴⁾

Estudo de coorte multicêntrico realizado em UTI de três hospitais da Universidade de São Paulo, no ano de 2005-2006, avaliou a incidência de IRCS em pacientes com CVC, internados na UTI, bem como as variáveis associadas com esta complicação. Em média, IRCS foi associado a sete dias adicionais de permanência hospitalar ($P < 0,001$). O único fator de risco relacionado a infecções da corrente sanguínea foi a duração de permanência na UTI. Idade, sexo, diagnóstico, APACHE II não foram significativamente associados a IRCS. Diferentemente do estudo realizado no HCPA em 2010⁽⁸⁴⁾, aonde os microorganismos prevalentes foram *S. aureus* (32%), Bacilos gram-negativos (24%), *Acinetobacter* spp, (16%), *Klebsiella* spp (11%); os microorganismos mais prevalentes foram *Acinetobacter baumannii* (19%), *P. aeruginosa* (15,2%), *Klebsiella pneumoniae* (15,2%), *Staphylococcus coagulase-negativos* (13,3%), *Enterococcus faecium* (8,5%) e *S. aureus* (6,6%).⁽⁸⁵⁾

As infecções causadas por acesso central são uma importante causa de morbidade e mortalidade.⁽⁸⁶⁾ Dessa forma é imprescindível a prevenção de IRCS em pacientes críticos devido às consequências que implicam em óbitos e ou aumento significativo do período de internação.

3.1.3. Infecções do Trato Urinário

A infecção do trato urinário (ITU) é uma complicação comum ocorrendo no curso do tratamento de uma doença grave, a qual está associada com aumento da morbidade, mas não da mortalidade.⁽⁸⁷⁾ Esta é a infecção mais comum adquirida em pacientes adultos hospitalizados com uma prevalência de 1% a 10%, representando 30% a 40% de todas as infecções hospitalares.⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾

As UTI têm a maior prevalência de IRAS e uma taxa estimada entre 8% e 21% para ITU.⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾ Mnatzaganian et al. relatam que as taxas de ITUs hospitalares são de 3,28 por 100 pacientes dia para pacientes tratados na UTI, mas que estes valores são significativamente mais baixos para pacientes tratados em unidades de mais baixa complexidade com taxas que variam de 1,27 a 1,82 por 100 pacientes dia.⁽⁹²⁾

Está bem estabelecido que o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de uma ITU hospitalar é a presença de sonda vesical de demora (SVD).^(93,94) No entanto, a gravidade da doença resulta na necessidade de maior monitoramento, o qual implica na colocação de SVD, um dispositivo que proporciona maior risco para o desenvolvimento de ITU.⁽⁸⁷⁾

Relatórios elaborados pelo NNIS⁽⁹⁵⁾ e Richards et al.⁽⁹⁶⁾ documentam que mais de 95% de todas as infecções hospitalares do trato urinário que ocorrem em pacientes clínicos, cirúrgicos e internados na UTI foram associados com SVD.

Alguns estudos têm consistentemente identificado que a maior gravidade da doença no momento da internação, sexo feminino e maior tempo de duração da

sondagem aumentam o risco para o desenvolvimento de ITU adquiridas na UTI.⁽⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾ As influências de agentes antimicrobianos, o aumento da idade, e atenção aos cuidados relacionados à sondagem no desenvolvimento dessas infecções também têm sido demonstrado, como fatores de risco, em alguns estudos.⁽¹⁰¹⁾ Outros fatores potencialmente importantes, tais como diabetes mellitus, imunossupressão, anormalidades estruturais urológicas ou anatômicas, ou taxa de fluxo urinário estão associados com risco aumentado de desenvolvimento de infecções urinárias adquiridas em UTI, no entanto, mais pesquisas são necessárias.⁽⁸⁷⁾

A maioria das infecções urinárias adquiridas nas UTI envolvem apenas um microorganismo enquanto as infecções polimicrobianas ocorrem somente entre 5% e 12%.^(73,74,76,78) Estudos de vigilância hospitalar realizados em UTI da América do Norte e da Europa mostram que as bactérias *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Enterococcus* spp. são os patógenos predominantes para as ITU.^(99,100,102) Gaynes et al.⁽¹⁰²⁾, em análise do banco de dados do NNIS, relataram que em 2003, bactérias gram-negativas causaram 71% das ITU. Durante o período de estudo, 1986 a 2003, também documentaram um aumento significativo na resistência aos antimicrobianos; as taxas de resistência a cefalosporinas de terceira geração, em 2003, ocorreu entre 5 e 20% para *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*, respectivamente, e taxas de resistência em *P. aeruginosa* ao imipenem foram de aproximadamente 20%.

Em um estudo de coorte prospectivo, com 1458 pacientes hospitalizados com sondagem, Platt et al.⁽¹⁰³⁾ relataram um aumento significativo do risco de morte hospitalar para aqueles com um diagnóstico de ITUs. Em outro estudo conduzido em

2005, Laupland et al. ⁽¹⁰⁰⁾ avaliaram as ITUs de adultos e descobriram que infecções urinárias adquiridas na UTI foram associadas com uma taxa de mortalidade significativamente aumentada. No entanto, após o controle de uma série de fatores de confusão usando regressão logística multivariável, o desenvolvimento de ITU adquirida em UTI não foi associado com aumento do risco de morte.

3.1.4. Infecções do Sítio Cirúrgico

A primeira menção da classificação de feridas cirúrgicas foi descrita por Goff em 1925 em um estudo realizado no Hospital de Nova York em que a técnica de sutura, o tipo de sutura empregado e a categoria da cirurgia, limpa ou contaminada, foram consideradas, a fim de comparar as taxas de infecção.⁽¹⁰⁴⁾

A Infecção do Sítio Cirúrgico (ISC) é um risco inerente aos procedimentos cirúrgicos, principalmente após cirurgias contaminadas.⁽¹⁰⁵⁾ As infecções cirúrgicas representam aproximadamente 15% de todas as infecções hospitalares.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ Elas são importantes porque apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade.^(107,109-113) Geralmente, manifestam-se pela presença de eritema local, edema, calor, cor, temperatura e / ou deiscência e secreção purulenta no local da cirurgia.⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾

De acordo com o CDC, 98% das ISC se desenvolvem em até 30 dias após a cirurgia, ou mesmo um ano mais tarde, quando há presença de prótese implantada.⁽¹¹⁵⁾ As ISC podem ser classificadas como superficial se envolver somente a pele ou tecido

celular subcutâneo no local da incisão ou profunda quando elas afetam as estruturas mais internas, as quais foram manipuladas durante o procedimento cirúrgico.⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾

O CDC estima que aproximadamente 500.000 infecções de sítio cirúrgico ocorrem anualmente nos Estados Unidos.⁽¹¹⁸⁾ No Brasil, a ISC apresenta uma incidência de 3% a 20%, dependendo do tipo de vigilância realizada, das características do hospital, do paciente e do procedimento cirúrgico.⁽¹¹⁹⁾

Essas IRAS são as principais causas de infecções hospitalares após a cirurgia, representando 40% das infecções hospitalares em pacientes cirúrgicos.⁽¹²⁰⁾ Além disso, os pacientes que desenvolvem infecções de sítio cirúrgico apresentam cinco vezes mais chances de ser readmitido no hospital, são 60% mais propensos à internações prolongadas na UTI e apresentam duas vezes mais probabilidade de morrer em comparação com pacientes cirúrgicos sem esse tipo de infecção.⁽¹²¹⁾

Estudo realizado por Shojania et al ⁽¹²²⁾ mostra que aproximadamente 90% dos pacientes cirúrgicos recebem profilaxia antibiótica. No entanto, eles relatam que a escolha e duração do regime terapêutico e a forma de administração são inadequados em 25%-50% dos casos. O objetivo da profilaxia cirúrgica é garantir o não aparecimento de IRAS decorrentes do procedimento, no entanto, quando utilizada de forma inadequada ela contribuí significativamente para a emergência de BMR ao invés de proteger o paciente.⁽¹¹²⁾ Além disso, estudos revelam que a ocorrência da ISC podem elevar a média de permanência hospitalar de 7,4 para 14,3 dias, sendo o principal agravante do aumento do número de dias de internação, o aparecimento de GMR.^(115,123)

3.2 Antimicrobianos

3.2.1. Mecanismo de Ação dos Antimicrobianos

A era moderna da quimioterapia antimicrobiana data de 1936 com a introdução das sulfonamidas (os primeiros quimioterápicos). Logo, em 1941, as penicilinas (os primeiros antibióticos), tornaram-se disponíveis em quantidades suficientes para a prática clínica. Desde então, os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais utilizados.⁽⁵⁾

A introdução do uso de antibióticos como terapia medicamentosa para doenças infecciosas levou a uma drástica redução de morbidade e mortalidade causadas por essas doenças pelo menos por 50 anos.⁽⁵⁾ No entanto, a exposição aos antibióticos tem aumentado à resistência bacteriana, pela pressão seletiva resultante do uso indiscriminado e inadequado desses medicamentos. Este contexto tornou-se um problema mundial cada vez mais preocupante, uma vez que bactérias resistentes aos antibióticos tornaram-se uma tendência.⁽¹²⁴⁻¹²⁷⁾ A resistência bacteriana tem evoluído tanto em instituições hospitalares quanto na comunidade.^(6,7)

Os antimicrobianos são substâncias que provocam morte ou inibição do crescimento microbiano. Classificam-se em antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoários, anti-helmínticos e antivirais. Quanto à origem, são divididos em

antibióticos (produzidos naturalmente por bactérias, fungos e actinomicetos) e quimioterápicos (sintetizados total ou parcialmente em laboratório).⁽¹²⁸⁾

Os antimicrobianos podem atuar de diversas maneiras, interferindo em processos bioquímicos e em estruturas dos microorganismos.⁽¹²⁹⁾ Os quatro mecanismos que conferem resistência adquirida são a inativação do fármaco, redução da permeabilidade da membrana citoplasmática, modificação do alvo e as bombas de efluxo do fármaco.⁽⁵⁾

3.2.2. Inativação do Fármaco

A inativação do fármaco ocorre através de processo enzimático, o qual permite a decomposição de parte da molécula. Logo, esta modificação na estrutura molecular gera inativação farmacológica. Beta-lactamases, por exemplo, são enzimas que hidrolisam o anel beta-lactâmico. Penicilinas, por exemplo, contém este anel e, portanto, são inativados por estas enzimas. A primeira betalactamase foi descoberta no *S. aureus*.⁽¹³⁰⁾ Hoje, no entanto, estas enzimas mais comumente produzem resistência aos patógenos Gram negativos.

Microrganismos Gram-negativos produzem naturalmente uma grande variedade de beta-lactamases, algumas são cromossomicamente codificadas e outras residem em plasmídeos. Além disso, eles são altamente hábeis em adquirir e acumular os genes que codificam essas enzimas. A primeira betalactamase mediada por plasmídeo, TEM-1, foi isolada originalmente de *Escherichia coli* em 1960 e em poucos

anos se espalhou para várias espécies de *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas* spp.⁽¹³¹⁾

Esta versão de beta-lactamases é ativa contra todas as penicilinas, mas não contra as cefalosporinas.⁽¹³²⁾

Através de substituições de aminoácidos, o espectro de atividade enzimática aumentou, incluindo cefalosporinas de amplo espectro (terceira geração). Essas enzimas são conhecidas coletivamente como o beta-lactamases de espectro estendido. Mais de 150 ESBL foram identificadas em todo o mundo, em muitas espécies diferentes.⁽¹³¹⁾ Algumas destas enzimas são cefalosporinases específicas com atividade mais ampla, enquanto outras possuem resistência à inibidores de β -lactamases, como o ácido clavulânico e tazobactam. Apesar de a maioria das β -lactamases de espectro estendido permanecer suscetíveis aos inibidores de β -lactamases, foram identificadas cepas com resistência às cefalosporinas de terceira geração que não são afetadas por inibidores de β -lactamases.⁽¹³³⁾

3.2.3. Redução da Permeabilidade da Membrana Citoplasmática

A membrana citoplasmática ou membrana interna, como também é chamada, se localiza abaixo da parede celular e envolve o citoplasma onde se encontram as organelas essenciais para as funções vitais dos microrganismos. Sua constituição é a mesma para Gram positivos e negativos. Cerca de 66% de sua constituição são proteínas e 33% são lipídios, principalmente fosfolipídeos.⁽¹³⁴⁾

A redução da permeabilidade ao antibiótico através da membrana celular bacteriana, muitas vezes atua sinergicamente com outro mecanismo de resistência.⁽¹³⁵⁾ A impermeabilidade relativa da membrana externa é uma das principais causas dos altos níveis de resistência intrínseca aos antibióticos, os quais são observados em bactérias Gram negativas, como *Stenotrophomonas maltophilia* e *P. aeruginosa*. A permeabilidade da membrana celular ao antibiótico pode ocorrer através de canais de porinas, os quais permitem que moléculas hidrofílicas possam atravessar a bicamada lipídica. Assim, a perda da porina OprD em *P. aeruginosa* produz elevados níveis de resistência ao imipenem e sensibilidade reduzida ao meropenem.^(132, 136)

3.2.4 Modificação do Alvo

Este mecanismo inclui qualquer modificação no alvo antimicrobiano causando menor afinidade pelo fármaco ou a substituição do alvo através de via alternativa. Resistência à metilina em *S. aureus* e *Staphylococcus coagulase negativa* é principalmente devido à produção de uma nova proteína de baixa afinidade para penicilinas (PBP2a).^(137,138) Da mesma forma, alterações nas proteínas de ligação à penicilina com baixa afinidade para os beta-lactâmicos ocorrem em outros organismos, incluindo os *Enterococos* spp e *Streptococos* spp.⁽¹³⁹⁾ Um dos mecanismos de resistência às fluoroquinolonas é a alteração da subunidade A da topoisomerase IV que ocorre por uma mutação de ponto que codifica o gene *grl-A*.⁽¹⁴⁰⁾ A substituição através de uma via alternativa é melhor ilustrada por VRE, onde um novo

substrato para a síntese da parede celular (D-alanina D-lactato) é usada e esta não é afetada pela vancomicina.⁽¹⁴¹⁾

3.2.5. Bomba de Efluxo de Fármacos

Bomba de efluxo de fármacos é a remoção de fármacos, dependente de energia, a qual ocorre antes mesmo da ação farmacológica.⁽¹⁴²⁾ Este mecanismo pode ocorrer através de substrato específico, como para macrolídeos com o sistemas de efluxo de tetraciclina. Outros, como o sistema MexAB-OprM pode exportar uma ampla gama de substratos, produzindo resistência cruzada a uma série de agentes estruturalmente independentes.⁽¹⁴³⁾

Este sistema tem sido identificado em *P. aeruginosa*, onde a proteína MexB é uma bomba citoplasmática de amplo espectro, a proteína OprM forma poros que fornecem um portal através da membrana externa e a proteína MexA une fisicamente esses componentes. O sistema confere resistência às penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, tetraciclina e cloranfenicol.⁽¹⁴⁴⁾

A combinação do operon MexAB-OprM com perda de OprD produz resistência ao meropenem, além de imipenem, embora não seja o único mecanismo de efluxo responsável pela resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa*.⁽¹⁴⁴⁾

Mecanismos de efluxo de fármacos têm sido identificados em outros organismos, incluindo *Enterobacteriaceae*. Mutações de um locus cromossômico denominado *mar* (resistente a vários antibióticos), que regula a susceptibilidade aos

antimicrobianos, resulta em uma combinação de efluxo ativo e a regulação do canal da porina OmpF.⁽¹³⁹⁾

3.3. Germes Multirresistentes

Um microorganismo é considerado resistente a um determinado antimicrobiano quando a concentração inibitória mínima definida *in vitro* não pode ser obtido no plasma do paciente.⁽¹²⁸⁾ Segundo as diretrizes do CDC, a definição de multirresistência é facultativa, dependendo das necessidades e perfil de sensibilidade de cada instituição.⁽¹⁴⁵⁾ O critério comumente utilizado é a resistência a dois ou mais fármacos de classes distintas, para as quais as bactérias são originalmente sensíveis.⁽¹⁴⁶⁾

É importante salientar que existem diferentes formas pelas quais um microorganismo pode demonstrar resistência aos antimicrobianos. A resistência intrínseca é caracterizada pela resistência que é inerente a uma espécie de bactéria em particular. Ela é uma barreira natural que impede o agente antimicrobiano de atingir o seu alvo. Os exemplos mais comuns de resistência intrínseca é a resistência natural de bactérias gram-negativas à vancomicina, uma vez que o fármaco não consegue penetrar a membrana exterior dessas bactérias. Outro exemplo é a resistência natural das proteínas de ligação à penicilina (PLPs) dos *Enterococcus* spp aos efeitos das cefalosporinas. Resistência adquirida é aquela que reflete uma mudança genética na

composição de uma bactéria gerando redução ou não eficácia/efetividade de um agente antimicrobiano.⁽¹⁴⁷⁾

As bactérias podem utilizar um ou mais mecanismos de resistência contra um único agente antimicrobiano ou contra várias classes de diferentes antimicrobianos. Bactérias gram-positivas e gram-negativas possuem diferentes características estruturais que são fundamentais para o mecanismo de resistência primária. Em bactérias gram-negativas, a membrana externa pode fornecer uma barreira intrínseca adicional que impede a passagem de antimicrobianos para a camada mais interna, prejudicando assim, o alcance de alvos específicos. Além disso, as modificações na permeabilidade da membrana externa, assim como alterações nos canais de porinas e regulação da de efluxo de fármacos contribui para a resistência de muitos organismos gram-negativos, assim como gram-positivos. Além disso, enzimas liberadas através da membrana citoplasmática podem funcionar como inativadores de antimicrobianos.⁽¹⁴⁷⁾

A resistência das bactérias aos antimicrobianos usuais tem aumentado consideravelmente. Esse problema se focaliza particularmente em microrganismos como *Klebsiella sp* e *E.coli*, produtoras de ESBL ou que apresentam resistência às cefalosporinas de terceira geração; *Pseudomonas spp* com resistência à carbapenêmicos; *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MRSA), *Enterococcus spp* e *Acinetobacter spp*, principalmente em pacientes hospitalizados.^(145,148)

A prevalência de GMR varia de acordo com a área geográfica estudada, com taxas entre 30% e 60% para MRSA em hospitais brasileiros ⁽¹⁴⁹⁾, taxas de

aproximadamente 40% no Reino Unido ⁽¹⁵⁰⁾, taxas de 64% em hospitais nos Estados Unidos ⁽¹⁵¹⁾, taxas de 0% na Islândia e Noruega e Malta com taxas que chegam a 80%.⁽⁸⁾

Esses padrões de suscetibilidade local podem influenciar até mesmo o tratamento empírico com antimicrobianos em casos de infecções sem identificação da bactéria e perfil de sensibilidade. Por isso, os dados de prevalência e suscetibilidade são importantes para o direcionamento da política de uso de antimicrobianos.

3.4. Fatores de Risco para Emergência de Germes Multirresistentes

Investigações tem demonstrado associação entre o uso de antibióticos e o surgimento de resistência bacteriana tanto para bactérias gram negativas como para gram positivas.⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾ Além da exposição prévia a esses medicamentos, outros fatores de risco também estão associados com a emergência de GMR, tais como o prolongamento do tempo de permanência hospitalar. Esse fator de risco pode ser devido, em parte, a maior probabilidade de tornar-se um paciente colonizado por bactérias (a partir de uma transmissão horizontal hospitalar ou emergência endógena de resistência) presentes no hospital.⁽¹⁵⁵⁾

O uso inadequado de antimicrobianos, como prescrição excessiva sem evidências clínicas ou microbiológicas, uso de antimicrobianos de amplo espectro como profilaxia e tratamento de infecções sem etiologia conhecida, aumento de pacientes

imunossuprimidos que requerem tratamento empírico em suspeitas de infecções, tratamento de colonizações interpretadas como infecção, doses e duração de tratamentos inadequados, associações de antimicrobianos incorretas ou desnecessárias, desconsideração de exames microbiológicos são fatores de risco para a emergência de GMR.⁽¹⁴⁵⁾

Pacientes internados em UTI são cada vez mais acometidos por colonização ou infecção causada por GMR. A identificação do risco de colonização ou infecção por bactérias antibióticorresistentes no momento da admissão na UTI inclui hospitalização prévia, exposição prévia de antimicrobianos e aumento da gravidade da doença.⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁷⁾

Pacientes internados em UTI apresentam maior gravidade, prolongamento dos dias de uso de procedimentos invasivos e, além disso, o uso de antibióticos é extremamente comum. Estudo realizado em quatro diferentes UTI da Turquia ⁽⁴²⁾ demonstra uma taxa média geral de infecção associada a dispositivos (IAD) de 16,1%.

O uso prévio de antimicrobianos e tempo de hospitalização também foram considerados fatores de risco para a emergência de multirresistência entre pacientes com PAVM em um hospital da Índia (RR, 2,18; 95% IC 0,74-6,42, P=0,04) (RR, 1,79; 95% IC 0,88-3,61, P=0,03), respectivamente.⁽¹⁵⁸⁾

Estudo realizado por Khawcharoenporn et al ⁽¹⁵⁹⁾ avaliou infecções do trato urinário relacionadas a cuidados de saúde (SVD, exposição a cuidados de saúde ou procedimentos urológicos dentro de três meses) e observou que as taxas de GMR para infecções urinárias relacionadas a assistência à saúde foram significativamente maiores

às infecções urinárias oriundas da comunidade: levofloxacina, 38% versus 10%; sulfametoxazol-trimetoprim, 26% versus 17%; amoxicilina, 53% versus 45 %; e amoxicilina-clavulanato, 16% versus 6%. Nitrofurantoína resistências foram semelhantes (9%). Os Fatores de risco independentes para a resistência a levofloxacina foram ITU associada a cuidados de saúde (OR, 2,56; P<0,01), e uso prévio de quinolonas no prazo de 1 semana (OR, 14,90, P=0,02) e dentro de 1 a 4 semanas (OR, 4,62; P=0,04).

Estudo retrospectivo multicêntrico, realizado na Itália, demonstrou que uso de CVC (OR 17,99; 95% IC 6,46-50,09; P<0,01) e uso prévio de antimicrobianos (OR 2,73; 95% IC 1,06-7,00; P=0,03) foram fatores de risco para multirresistência em pacientes diagnosticados com infecção sanguínea por *P. aeruginosa*.⁽¹⁶⁰⁾

Um estudo de coorte retrospectivo realizado com pacientes hospitalizados em hospital dos EUA avaliou o impacto do uso prévio de antimicrobianos em pacientes com sepse causada por bactérias gram-negativas e demonstrou que pacientes expostos previamente aos antibióticos apresentaram taxas significativamente maiores de resistência a Cefepime (29,0% versus 7,0%), Piperacilina/Tazobactam (31,9% versus 11,5%), Carbapenêmicos (20,0% versus 2,5%), Ciprofloxacina (39,7% versus 17,6%) e Gentamicina (26,1% versus 7,9%), sendo P<0,01 para todas as comparações. Pacientes com uso prévio de antimicrobianos tiveram maior probabilidade de receberem tratamento de antimicrobiano inicial inadequado (45,4 versus 21,2%, P<0,01). Na análise multivariada o uso prévio de antimicrobiano foi associado ao uso de antibioticoterapia inadequada (OR 2,03; 95% IC 1,66-2,49, P<0,01).⁽¹⁵⁴⁾

Logo, deve ser impulsionada a necessidade de novos agentes antimicrobianos com o objetivo de reduzir a mortalidade hospitalar associada à germes multirresistentes, e além disso, incentivar a implementação de protocolos efetivos para o controle do consumo de antimicrobianos, bem como intervenções de saúde pública com o objetivo de controlar a emergência de multirresistência bacteriana

3.5. Fatores de Risco Associados à Mortalidade Hospitalar

IRAS em pacientes de UTI podem ter consequências graves, isso porque estes pacientes são cada vez mais acometidos por colonização ou infecção por GMR.⁽¹⁵⁶⁾ Considerando a atual tendência de maior gravidade da doença em pacientes hospitalizados, pode ser esperado que as infecções por cepas bacterianas multirresistentes limitam as opções terapêuticas futuras contribuindo assim, para o aumento das taxas de mortalidade, especialmente quando ocorrem tratamentos empíricos inadequados.⁽⁷²⁾

Pacientes com exposição prévia à antibióticos apresentam maior taxa de mortalidade hospitalar (OR 1,70; 95% IC 1,41-2,06, P<0.01).⁽¹⁶¹⁾ Pacientes com diagnóstico de infecção e que recebem antibióticoterapia inadequada apresentam maior taxa de mortalidade quando comparada a pacientes sem este fator de risco (RR 4,26; 95% ic 3,52-5,15, P<0.01). O tratamento antimicrobiano inadequado é o mais importante

determinante independente de mortalidade hospitalar (OR 4,27; 95% IC 3,35-5,44, $p < 0,001$).⁽⁷²⁾

Segundo dados do *European Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC), pneumonia (OR 1,91; 95% IC, 1,6-2,29), infecção sanguínea (OR 1,73; 95% IC 1,25-2,41) e sepse (OR 3,50; 95% IC, 1,71-7,18), adquiridas na UTI, aumentam o risco de morte.⁽¹⁶²⁾

Cosgrove⁽¹⁶³⁾, relata em seu estudo, que a presença de MRSA aumenta a permanência hospitalar (9 dias versus 7 dias) quando comparada à pacientes infectados por *S. aureus* sensível a meticilina (MSSA) ($P=0,045$), assim como pacientes infectados por VRE ($P < 0,001$). Também foi observado nesse estudo que *Pseudomonas aeruginosa* antibiótico resistente aumenta em praticamente duas vezes os dias de internação hospitalar ($P < 0,001$) assim como *Enterobacter* spp resistente a cefalosporina de terceira geração ($P < 0,001$). Os fatores de risco associados à mortalidade hospitalar foram: presença de bacteremia por MRSA (OR, 1,93; $p < 0,001$), presença de VRE (RR 2,1; $P=0,04$), identificação de *P. aeruginosa* antibiótico resistente ($P=0,02$) e *Enterobacter* spp resistente a cefalosporina de terceira geração (RR, 5,2, $P < 0,01$). No entanto, o uso adequado de antimicrobianos para bactérias do tipo ESBL resultou em diminuição da taxa de mortalidade (OR 10,7; $P < 0,01$).

Leibovici et al.⁽¹⁶⁴⁾ descobriram que a taxa de mortalidade hospitalar foi significativamente menor em pacientes com infecções da corrente sanguínea que receberam tratamento antimicrobiano adequado comparado com àqueles que receberam

tratamento inadequado ($P < 0,001$). Da mesma forma, Weinstein et al.⁽¹⁶⁵⁾ demonstraram que a taxa de mortalidade foi menor entre os pacientes que receberam tratamento antimicrobiano adequado durante todo o curso da infecção da corrente sanguínea.

Por outro lado, Safdar et al.⁽¹⁶⁶⁾, demonstraram que pacientes criticamente doentes que desenvolvem PAVM parecem ter duas vezes mais probabilidade de morrer, em comparação com pacientes similares sem PAVM. No entanto, Alvarez-Lerma et al.⁽¹⁶⁷⁾ avaliaram a adequação do tratamento antimicrobiano para 430 pacientes tratados com PAVM, sendo a taxa de mortalidade atribuível à PAVM significativamente maior entre pacientes que receberam tratamento inicial inadequado de antimicrobianos do que entre aqueles que receberam tratamento inicial adequado ($P = 0,039$).

Em dois diferentes estudos *Pseudomonas* spp ou *Acinetobacter* spp foram associados com altas taxas de mortalidade por pneumonia, de 65% a 87%, o que foi significativamente maior em comparação as taxas de 31% a 55% de PAVM, devido a outros patógenos.⁽⁶⁶⁾

Kollef et al.⁽⁷²⁾, em estudo que avaliou os fatores de risco para pacientes hospitalizados, relataram que a taxa de mortalidade hospitalar de pacientes infectados e que receberam tratamento antimicrobiano inadequado (52%) foi estatisticamente maior que a taxa de mortalidade hospitalar para o restante dos pacientes (12%) ($P < 0,01$). Ao utilizar um modelo de regressão logística, os autores mostraram que o tratamento antimicrobiano inadequado das infecções foi o mais importante determinante independente para mortalidade hospitalar ($P < 0,01$). Os outros determinantes independentes identificados e associados à mortalidade hospitalar incluíram o uso de

vasopressores, APACHE II elevado e idade no momento da admissão na UTI. Estes dados demonstram que o tratamento antimicrobiano inadequado de infecções entre pacientes que necessitam de internação na UTI parece ser um importante determinante da mortalidade hospitalar.

Garnacho-Montero et al.⁽¹⁶⁸⁾, com o objetivo de avaliar o impacto da taxa de mortalidade hospitalar associada a terapia empírica inadequada de antibióticos, avaliou todos os pacientes que preencheram os critérios para sepse no momento da admissão na UTI. Nesse estudo, sepse esteve presente em 105 pacientes (26%), sepse grave em 116 (29%) e choque séptico em 185 (46%). Na análise multivariada, a terapia empírica inadequada de antimicrobianos em pacientes com sepse esteve diretamente relacionada à mortalidade. Em outro estudo⁽¹⁶⁹⁾, os mesmos autores, associaram a mortalidade atribuível e o tempo de permanência no hospital com o uso da terapêutica antimicrobiana inadequada. Os resultados mostraram que pacientes expostos aos antimicrobianos tiveram a taxa de mortalidade maior quando comparada a pacientes que não foram expostos a esses medicamentos ($P < 0.01$). Ainda nesse estudo, a taxa de infecção hospitalar foi significativamente maior em pacientes com terapia empírica inadequada (16%) do que naqueles tratados empiricamente com antibióticos adequados (3,4%) ($P = 0,013$). Além disso, a terapia antimicrobiana inadequada foi associada com um aumento de quatro dias de internação na UTI (32 versus 17) ($P < 0.01$), sendo que o aumento nos dias de internação para enfermarias em geral foi de 15 dias.

Em outro estudo, Vitkauskiene et al.⁽¹⁷⁰⁾, avaliaram em análise univariada, os fatores que aumentaram significativamente o risco de morte: ventilação mecânica (13,6

vezes, $P < 0.01$), internação do paciente na UTI (8,5 vezes, $P < 0.01$), insuficiência respiratória aguda (8,4 vezes, $P < 0.01$), infecção do trato respiratório (4,9 vezes, $P < 0.01$), e cateter venoso central (4,4 vezes, $P < 0.01$). No mesmo estudo o tratamento antimicrobiano e cirúrgico, oportuno e adequado, foram fatores de proteção significativos para mortalidade em período de 30 dias ($P = 0,001$).

Considerando a atual tendência de maior gravidade da doença em pacientes hospitalizados, pode ser esperado que as infecções por cepas bacterianas antibioticorresistentes sejam associadas com maior morbidade e mortalidade, especialmente quando ocorrem tratamentos empíricos inadequados.⁽¹⁵⁾

Sendo assim, o aumento da incidência global de infecções hospitalares e a importância clínica do tratamento antimicrobiano inadequado de infecções microbiologicamente documentadas como um fator de risco para mortalidade hospitalar e outros desfechos clínicos adversos devem ser sistematicamente avaliados em UTI, uma vez que estes pacientes apresentam gravidade elevada, alta complexidade e mau prognóstico.

4 JUSTIFICATIVA

A emergência de germes multirresistentes (GMR) em infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) vem se tornando, nas últimas décadas um crescente problema de saúde pública. Essas IRAS em pacientes de UTI podem ter consequências graves, uma vez que estes pacientes são cada vez mais acometidos por colonização ou infecção por GMR.

Os fatores de risco associados à resistência bacteriana envolvem o uso excessivo e indiscriminado de antimicrobianos, isso porque a utilização desmedida de antimicrobianos exerce pressão seletiva sobre essas bactérias, facilitando então, a emergência de GMR. Consequentemente, é necessário monitorar o perfil de sensibilidade das bactérias e os fatores de risco associadas a elas para melhor entendimento da ecologia local, para então, proporcionar medidas preventivas para o controle destas bactérias.

Estima-se que a taxa de mortalidade esteja relacionada ao surgimento de GMR. Por isso, estudos avaliam fatores de risco para mortalidade hospitalar e mostram que pacientes com exposição prévia a antibióticos apresentam maior taxa de mortalidade.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) monitora sistematicamente o perfil de sensibilidade de bactérias bem como o consumo de antimicrobianos. Logo, este estudo tenta agregar maiores informações sobre o impacto do uso de antimicrobianos em enfermarias e CTI

(Centro de Terapia Intensiva) do HCPA, a fim de garantir a qualidade assistencial e disponibilizar subsídios para a Política de Utilização de Antimicrobianos no HCPA, uma vez que esta deve estar adequada à epidemiologia local.

5 OBJETIVOS

5.1. Objetivo Geral:

- Avaliar a associação entre a utilização prévia de antimicrobianos em enfermarias e CTI, em pacientes internados no CTI do HCPA com diagnóstico de IRAS, com o perfil de sensibilidade de microorganismos e os fatores de risco relacionados a emergências de germes multirresistentes (GMR) e mortalidade hospitalar.

5.2. Objetivos Específicos:

- Estimar a prevalência de GMR em pacientes internados no CTI do HCPA;
- Avaliar as classes de antimicrobianos de maior impacto para o surgimento da multirresistência bacteriana;
- Avaliar o impacto do uso prévio de antimicrobianos e fatores de risco para a emergência de GMR;
- Avaliar os fatores de risco associados à mortalidade hospitalar;
- Avaliar o impacto do uso e dias de procedimentos invasivos (cateter vascular centra, ventilação mecânica e sonda vesical de demora) com o surgimento de GMR;
- Correlacionar o grau de gravidade destes pacientes com GMR e mortalidade hospitalar;
- Correlacionar dias de internação com GMR e mortalidade hospitalar.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. (Projeto 09-037)

7 FONTE DE FINANCIAMENTO

Agência de fomento: Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ UFRGS.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120: 2059-93
- (2) Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999; 115: 34S-41S
- (3) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16 (3): 128-40
- (4) Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis* 2007 15; 44(6): 867-73
- (5) Goodman LS, Gilman A, Hardman, JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10 th ed. Mc Graw Hill 2001; 1143
- (6) Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, Trautmann M. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 2222-8
- (7) Chastre J, Trouillet JL. Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*). *Seminars in Respiratory Infections* 2000; 15: 287-98
- (8) Grundmann H, Aanensen DM, Wijngaard CC van den, et al. Geographic Distribution of *Staphylococcus aureus* Causing Invasive Infection in Europe: A Molecular-Epidemiological Analysis. *PLoS Med* 2010; 7(1): 1-15
- (9) Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet*. 1948; 2(6530): 641-644

- (10) Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 1999; 115:1378-82
- (11) Lim SM and Webb SAR. Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance. *Anaesthesia* 2005; 60: 887-902
- (12) Amin AN, Rehm SJ. Infections in hospitalized patients: what is happening and who can help? *Cleve Clin J Med* 2007; 74(4): 2-5
- (13) Lewy CE, Nowakowski A, Mendes CMF, et al. Manual de Microbiologia Clínica para Controle de Infecção em Serviços de Saúde. 1º ed. 2004.
<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/introducao.pdf>
- (14) Lizan-Garcia M, Peyro R, Cortina M, Crespo MD, Tobias A. Nosocomial Infection Surveillance in a Surgical Intensive Care Unit in Spain, 1996-2000: a time-trend analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 54-9
- (15) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment for infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462 -74
- (16) Vitkauskiene A, Skrodeniene E, Dambrauskiene A, Macas A, Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46(7): 490-5
- (17) Centers For Disease Control and Prevention: Screening for tuberculosis and tuberculous infection in high-risk populations, and the use for preventive therapy for tuberculous infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44(11): 18, 1995

- (18) Rice LB. Federal funding or the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008; 197: 1079-81
- (19) National Nosocomial Infection Surveillance System Report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85
- (20) Shete VB, Chadage DP, Muley VA, Bhore AV. Mult-drug resistant *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Lung India* 2010; 27(4): 217-20
- (21) Boyer A, Doussau A, Thiébault R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an Intensive Care Unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients environment. *Critical Care* 2011; 15: 1-10
- (22) Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 630-6
- (23) Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem resistance Klebsiella species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and Inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 55-60
- (24) Urban C, Bradford PA, Tuckman M, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring Klebsiella pneumonia carbapenemase β -lactamases associated with long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 127-30
- (25) Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1333-41
- (26) Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12
- (27) European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. . http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/antimicrobial_resistance/ EMEA-576176-2009.pdf. Updated September 2009.

- (28) Gilbert DN, Guidos RJ, Boucher HW, Talbot GH, et al. The 10_'20 Initiative: Pursing Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:1081–83
- (29) Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (5): NP doi: 10.1093/cid/cir154
- (30) Chopra I, Schofield C, Everett M, et al. Treatment of health-care associated infections caused by gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet* 2008; 8: 133-9
- (31) Mainardi JL, Carlet J, Acar J. Antibiotic resistance problems in the critical care unit. *Crit Care Clinics* 1998, 14:199-219
- (32) Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335: 1445-1453
- (33) Gold HS, Moelering, RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;1445-53
- (34) Vicent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Eurpe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study: EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-644
- (35) Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275: 866-869
- (36) Hernández G, Rico P, Díaz E, Rello J. Nosocomial lung infections in intensive care units. *Microbes Infect* 2004; 6(11):1004-14
- (37) Colpan A, Akinsi E, Erbay A, Balaban N, Bodur H. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: A prospective study from a referral hospital in Turkey. *Am J Infect Control* 2005; 33(1): 42-7
- (38) Weber IC, Noal CB, Neto CHDPW, Santos RCV. Prevalência e perfil de resistência de microorganismos isolados de uma Unidade de Tratamento Intensivo de um hospital da região central do Rio Grande do Sul. *Prática Hospitalar* 2009; 66(6): 57-62

- (39) Lima ME, Andrade D, Haas VJ. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Ter Intens* 2007; 19(3): 342-7
- (40) Andrade D, Leopoldo VC, Haas VJ. Ocorrência de bactérias multirresistentes em um Centro de Terapia Intensiva de Hospital Brasileiro de Emergências. *Rev Bras Ter Intens* 2006; 18(1):27-33
- (41) Oliveira AC, Silva RS, Díaz MEP, Iquiapaza RA. Bacterial resistance and mortality in an Intensive Care Unit. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2010; 18(6): 1152-60
- (42) Tutuncu EE, Gurbuz Y, Sencan I et al. Device-associated infection rates and bacterial resistance in the intensive care units of a Turkish referral hospital. *Saudi Med J* 2011; 32(5): 489-94
- (43) Lynch P, Pittet D, Borg MA, Mehtar S. Infection control in countries with limited resources. *J Hosp Infect* 2007; 65:148-150
- (44) Klevens RM, Edwards JR, Richards C Jr, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007; 122: 160-66
- (45) Weber DJ, Sickbert-Bennett EE, Brown V, Rutala WA. Comparison of hospital wide surveillance and targeted intensive care unit surveillance of healthcare-associated infections. *Infect Control Epidemiol* 2007; 28:1361-66
- (46) Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182-205
- (47) Burke JP. Infection control- a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; 348: 651- 656
- (48) Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008; 197: 1079-81

- (49) Sader HJ, Jones RN, Gles AC, Silva JB, Pignatari AC, SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004, 8: 25-79
- (50) Ribeiro J, Boyce JM, Zancanaro PQ. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Among Patients Visiting the Emergency Room at a Tertiary Hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005, 9: 52-55
- (51) Cavalcanti SMM, França ER, Vilela MA, Montenegro F, Cabral C, Medeiros ACR. Comparative study on the prevalence of *Staphylococcus aureus* imported to intensive care units of a university hospital, Pernambuco, Brazil. *Rev Bras de Epidemiol* 2006, 9: 435-45
- (52) Korn GP, Martino MDV, Mimica LJ, Chiavone PA, Musolino LRS. High Frequency of Colonization and Absence of Identifiable Risk Factors for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Intensive Care Units in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2001, 5: 1-7
- (53) Dalla Costa LM, Souza DC, Martins LT, et al. Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: First case in Brazil. *Braz J Infect Dis* 1998; 2(3): 160-3
- (54) Furtado GHC, Martins ST, Coutinho AP, et al. Incidence of Vancomycin-resistant *Enterococcus* at a hospital in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(1): 1-5
- (55) Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari ACC, SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004; 8(1): 25-79
- (56) Moretti LM, Cardoso LGO, Levy CE, et al. Controlling a Vancomycin-resistant enterococci outbreak in a Brazilian Teaching Hospital. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 369-74

- (57) Wollheim C, Guerra IMF, Conte VD, et al. Nosocomial and community infections due to class A extended-spectrum b-lactamase (esbla)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. In southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(2): 138-143
- (58) Hsieh CJ, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications, risk factors and mortality following community-onset bacteremia caused by extended-spectrum Beta-Lactamase (ESBL) and non-ESBL producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(3): 240-8
- (59) Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann intern Med* 1998, 129: 433-40
- (60) Davis KA. Ventilator-associated pneumonia: a review. *J Intensive Care Med* 2006; 21:211-26
- (61) Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:637-57
- (62) Lizan-Garcia M, Peyro R, Cortina M, Crespo MD, Tobias A. Nosocomial infection surveillance in a surgical intensive care unit in Spain, 1996-2000: a time-trend analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 54-9
- (63) Nicastrì E, Petrosillo N, Martini L, Larosa M, Gesu GP, Ippolito G. Prevalence of nosocomial infections in 15 Italian hospitals: First point prevalence study for the INF-NOS project. *Infection* 2003; 31(2): 10-5
- (64) Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Atalay H. Cost and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study. *BMC Pulm Med* 2004; 4-3
- (65) Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2155-21
- (66) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903

- (67) Niederman MS, Craven DE. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and the healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- (68) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the US. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1990;27:887-92
- (69) Werarak P, Kiratisin P, Thamlikikul V. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes and impact of antimicrobial resistance. *J Med Assoc Thai* 2010; 93 (1): 126-38
- (70) American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care associated pneumonia. *AM J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416
- (71) Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, Sanz-Rodrigues C. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia the intensive care unit: a prospective observacional study. *Crit Care* 2006,10: 78
- (72) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment for infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999, 115: 462 -74
- (73) Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef NH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002, 122: 262-68
- (74) Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003, 115:529-35
- (75) Tenório MTF, Cendon S, Pereira LAA, Porfírio Z, Teixeira MCB, Lacet C, Lopes, AC. Bloodstream infections epidemiology. *Ver Soc Bras Clin Med* 2007; 5(2): 54-61

- (76) Maki DG. Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. Hospital Infections 3rd ed. Boston, Mass: Little Brown & Co;1992
- (77) Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. *Chest* 1991; 100: 164-67
- (78) Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia: mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989;110: 9-16
- (79) Haley RW, Schaberg DR, Von Allmen SD, McGowan JE Jr. Estimating the extra charges and prolongation of hospitalization due to nosocomial infections: a comparison of methods. *J Infect Dis* 1980; 141: 248-57
- (80) Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay "extra costs" and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-1601
- (81) Arnow PM, Quimosing EM, Brech M. Consequences of intravascular catheter sepsis. *Clin Infect Dis* 1993;16: 778-84
- (82) Linden PK. Clinical implications of nosocomial gram-positive bacteremia and superimposed antimicrobial resistance. *Am J Med* 1998; 104(5): 24-33
- (83) Charalambous C, Swoboda SM, Dick J, Perl T, Lipsett, PA. Risk Factors and Clinical Impact of Central Line Infections in the Surgical Intensive Care Unit. *Arch Surg* 1998; 133: 1241-46
- (84) Netto SM, Echer IC, Kuplich NM, Kuchenbecker, Kessler F. Infecção de Cateter Vascular Central em Pacientes Adultos de um Centro de Terapia Intensiva. *Rev Gaúcha Enferm* 2009 ;30(3): 429-36
- (85) Bicudo D, Batista R, Furtado GH, Sola A, Alexandrino E, Medeiros S. Risk factors for catheter-related bloodstream infection: a prospective multicenter study in Brazilian intensive care units. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(4): 328-331
- (86) Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. *Chest* 1991;100: 164-167.

- (87) Bagshaw SM, Laupland K B. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006, 19: 67–71
- (88) Klavs I, Bufon Luznik T, Skerl M, et al. Prevalence of and risk factors for hospital acquired infections in Slovenia-results of the first national survey. *J Hosp Infect* 2003; 54: 149-157
- (89) Lizioli A, Privitera G, Alliata E, et al. Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect* 2003; 54: 141-148
- (90) Eriksen H, Iverson B, Aavitsland P. Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway, 2002 and 2003. *J Hosp Infect* 2005; 60:40-45
- (91) Vincent J, Bihari D, Suter P, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995; 274: 639–644
- (92) Mnatzaganian G, Galai N, Sprung CL, et al. Increased risk of bloodstream and urinary infections in intensive care unit (ICU) patients compared with patients fitting ICU admission criteria treated in regular wards. *J Hosp Infect* 2005; 59: 331–342
- (93) Garibaldi R, Mooney B, Epstein B, Britt M. An evaluation of daily bacteriologic monitoring to identify preventable episodes of catheter-associated urinary tract infection. *Infect Control* 1982; 3: 466–470
- (94) Sharpiro M, Simchen E, Izraeli S, Sacks T. A multivariate analysis of risk factors for acquiring bacteriuria in patients with indwelling urinary catheters for longer than 24 hours. *Infect Control* 1984; 5: 525–532
- (95) Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510–515
- (96) Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-92

- (97) Tissot E, Limat S, Cornette C, Capellier G. Risk factors for catheter-associated bacteremia in a medical intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 260–262
- (98) Laupland K, Zygun D, Davies H, et al. Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. *J Crit Care* 2002; 17: 50–57
- (99) Leone M, Albanese J, Garnier F, et al. Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1077–1080
- (100) Laupland K, Bagshaw S, Gregson D, et al. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Critical Care* 2005; 9: 60–65
- (101) Rosenthal V, Guzman S, Safdar N. Effect of education and performance feedback on rates of catheter-associated urinary tract infections in intensive care units in Argentina. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 47–50
- (102) Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 848–854
- (103) Platt R, Polk B, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *New Engl J Med* 1982; 307: 637–42
- (104) Goff B.H. An analysis of wound union in 3,000 incisions based on the Woman's Hospital classification of wounds and union. *Surg Gynecol Obstet* 1925;41: 728–39
- (105) Santos ML, Teixeira RR, Diogo-Filho A. Surgical Site Infections in Adults Patients Undergoing of Clean and Contaminated Surgeries at a University Brazilian Hospital. *Arq Gastroenterol* 2010; 47(4): 383–87
- (106) Oliveira AC, Ciosak SI, Ferraz EM, Grinbaum RS. Surgical site infection in patients submitted to digestive surgery: risk prediction and the NNIS risk index. *Am J Infect Control* 2006; 34: 201–7

- (107) Freitas PF, Campos ML, Cipriano ZM. Aplicabilidade do Índice de Risco do Sistema NNIS na predição da incidência de Infecção do Sítio Cirúrgico (ISC) em um hospital universitário do sul do Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2000; 46 : 359-62
- (108) Medeiros AC, Neto TA, Filho AMD, Pinto Jr FEL, Uchôa RAC, Carvalho MR. Infecção hospitalar em pacientes cirúrgicos de hospital universitário. *Acta Cir Bras.* 2003; 18: 15-8
- (109) Hollenbeak CS, Lave JR, Zeddies T, Pei Y, Roland CE, Sun EF. Factors associated with risk of surgical wound infections. *Am J Med Qual.* 2006; 21: 29-34
- (110) Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res.* 2002;103:89-95
- (111) Oliveira AC, Martins MA, Martinho GH, Clemente WT, Lacerda RA. Estudo comparativo do diagnóstico da infecção do sítio cirúrgico durante e após a internação. *Rev Saude Publica* 2002; 36:717-22
- (112) Oliveira AC, Ciosak SI. Infecção de sitio cirúrgico no seguimento pós-alta: impacto na incidência e avaliação dos métodos utilizados. *Rev Esc Enferm USP* 2004; 38:379-85
- (113) Webb AL, Flagg RL Fink AS. Reducing surgical site infections through a multidisciplinary computerized process for preoperative prophylactic antibiotic administration. *Am J Surg* 2006; 192: 663-8
- (114) Garibaldi RA, Cushing D, Lerer T. Risk factors for postoperative infection. *Am J Med* 1991; 91(3):158-63
- (115) Anderson DJ, Sexton DJ. Epidemiology and pathogenesis of and risk factors for surgical site infection. [cited 2009 Sept 23]. Available from: <http://www.uptodate.com>
- (116) De Conti DO, Diogo-Filho A, Prado FA, Pereira RAO, Faria LOA, Carrijo EM. Avaliação das infecções do sítio cirúrgico em pacientes operados numa enfermaria de cirurgia geral no HC-UFU, no período de janeiro a junho de 2000. *Biosci J* 2001; 17: 193-204

- (117) Petherick ES, Dalton JE, Moore PJ, Cullum N. Methods for identifying surgical wound infection after discharge from hospital: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:1-10
- (118) Perencevich EN, Sands KE, Cosgrove SE, et al. Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(2):196-203
- (119) Ferraz EM, Ferraz AB, Bacelar TS, Albuquerque HSTD, Vasconcelos MDMM, **Leão** CS. Controle de infecção em cirurgia do aparelho digestivo: resultado de um estudo prospectivo de 23 anos em 42.274 cirurgias. *Rev Col Bras Cirur* 2001; 28:17-25
- (120) Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, Jonathan RE, Richards C, Tolson JS. Surgical site infection (SSI) rates in the Unites States, 1992- 1998: The National Nosocomial Infections Surveillance System Basic SSI Risk Index. *Clinical Infections Disease* 2001; 33 (Suppl 2):S69-77
- (121) Martone WJ, Lee Nichols R. Recognition, prevention, surveillance and management of surgical site infections: introduction to the problem and symposium overview. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 2) S67-8
- (122) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. *Am J Infect Control* 1999, 27(2): 97-132
- (123) Grinbaum RS. Infecções do sitio cirúrgico e antibioticoprofilaxia em cirurgia. In: Rodrigues EAC, Mendonça JS, Amarante JMB, Alves Filho MB, Grinbaum RS, Richmann R. Infecções hospitalares: prevenção e controle. São Paulo: Sarvier; 1997. Pt 3, cap 2, p.149-61
- (124) Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-Term Antibiotic Cost Savings from a Comprehensive Intervention Program in a Medical department of a University-Affiliated Teaching Hospital. *Clinical Infections Diseases* 2004; 38: 348-56

- (125) Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 502-511
- (126) White RL, Friedrich LV, Mihm LB, and Bosso JA. Assesment of the Relationship between Antimicrobial Usage and Susceptibility: Differences between the Hospital and Specific Patient-Care Areas. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31: 16-23
- (127) Patrick DM, Marra F, Hutchinson J, Monnet DL, Ng H, and Bowie WR. Per Capita Antibiotic Consumption: How Does a North American Jurisdiction Compare with Europe? *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:11-7
- (128) Fuchs FD. Princípios Gerais de uso de antimicrobianos. In: Fuchs F, Wannamacher L, Ferreira M, editors. *Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro, 2004: Guanabara Koogan; 2004. p.342
- (129) Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control* 2006; 34(1):3-10
- (130) Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120:2059–93
- (131) Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14: 933–51
- (132) Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of Gramnegative bacteria. *Critical Care Medicine* 2001; 29: 75-81
- (133) Sanders WE Jr, Sanders CC. Enterobacter spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 220-41
- (134) Yao J, Moellering R. Antibacterial Agents. In Murray PR, Baron E, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller LA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed Washinton: ASM PRESS. 2007.p. 1077-13
- (135) Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120: 2059–93
- (136) Henwood CJ, Livermore DM, James D, Warner M. Pseudomonas Study Group. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: results of a UK survey and

- evaluation of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy disc susceptibility test. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 47: 789–99
- (137) Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994; 38: 2231–7
- (138) Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 147–55
- (139) Jacoby GA. Antimicrobial action and resistance. In: Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE, eds. *Clinical Infectious Disease: A Practical Approach*. New York: Oxford University Press, 1999: 209–15
- (140) Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 781–91
- (141) Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13: 686–707
- (142) Elliott TS, Lambert PA. Antibacterial resistance in the intensive care unit: mechanisms and management. *British Medical Bulletin* 1999; 55: 259–76
- (143) Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 2233–41
- (144) Livermore DM. of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 47: 247–50
- (145) Shlaes DM et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25: 584-99
- (146) Couto R. Bactérias Multirresistentes. In: Couto RC, Pedrosa TMG, Nogueira JM, editors. *Infecção hospitalar e Outras complicações não infecciosas da doença*. 3^o ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p.557-8

- (147) Chen FL, Chopra T, Kaye KS. Pathogens Resistant to Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23(4): 817-45
- (148) Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, and Samore MH. Parallel analysis of Individual and Aggregated data on Antibiotic Exposure and Resistance in Gram-Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 33: 1462-8
- (149) Rossi F . The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011 ; 52(9) :1138-43
- (150) Comptroller and Auditor General: Improving patient care by reducing the risk of hospital acquired infection: a progress report. 2004. National Audit Office, London
http://www.nao.org.uk/publications/0304/improving_patient_care.aspx[acessado em junho de 2011]
- (151) Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet*. 1948; 2 :641-644
- (152) Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-84
- (153) Ortiz J, Vila MC, Soriano G, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999; 29:1064-9
- (154) Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1126-33
- (155) Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 1999; 115: 1378-82
- (156) D' Agata EM, Venkataraman L, De Girolami P, et al. Colonization with broad-spectrum cephalosporin-resistant gram-negative bacilli in intensive care units during

- a nonoutbreak period: prevalence, risk factors, and rate on infections. *Crit Care Med* 1999; 27: 1090-5
- (157) Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset versus late-onset nosocomial pneumonia (NP) in the ICU setting. *Chest* 2000; 117: 1434-42
- (158) Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: role of multi-drug resistant pathogens. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(4): 218-225
- (159) Khawcharoenporn T, Vasso S, Ward E, Singh K. High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30(1): 68-74
- (160) Tumbarello M, Repetto E, Trecariachi EM, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol. Infect* 2010; 1-10
- (161) Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39(8): 1859-65
- (162) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995; 274:639–644
- (163) Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 82–9
- (164) Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Petlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379-86
- (165) Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM 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: 584-602

- (166) Safdar N, Dezfulian C, Collard H, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 2184-93
- (167) Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387-94
- (168) Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al. Impacto f adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(12): 2742-51
- (169) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 61: 436-41
- (170) Vitkauskiene A, Skrodeniene E, Dambrauskiene A, Macas A, Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46(7): 490-5

9. Artigo – Versão em Inglês

Formato para a revista *Journal of Hospital Infection*

Microbiological isolates and risk factors associated with antimicrobial resistance in patients admitted to the intensive care unit in a tertiary-care hospital

Juliana da Silva Winter, Angélica Bauer Cechinel, Luciano Zubaran Goldani, Rodrigo Pires dos Santos

Infectious Diseases Section and Infection Control Committee, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Running title: Bacteria resistance in hospital

Corresponding author:

Juliana da Silva Winter

Rua Dona Leopoldina, 350/202

Bairro São João

CEP: 90035-903

Porto Alegre – RS, Brazil

Tel.: + 55 51 92 61 0569

Fax: + 55 51 3533 1971

E-mail: jul.winter@gmail.com

Abstract

Introduction: Patients in intensive care units (ICUs) have many other risk factors that impact on bacterial resistance, such as multiple co-morbidities, disease severity, invasive procedures, length of hospitalisation, antimicrobial selective pressures, and inappropriate use of antimicrobial drugs. **Objective:** Describe risk factors for bacterial resistance and relationship between bacterial resistance and mortality. **Methods:** In this retrospective cohort, microbiological isolates were obtained from 394 patients in the ICU of a teaching hospital. Patients 18 years old and older admitted to the ICU with an established diagnosis of hospital-acquired infection (HAI), from January 2008 to December 2009 were reviewed. **Results:** Multiresistant bacteria were identified in 32.5% (N=223) of samples. In general, the most common multiresistant bacteria were ESBL (32.3%), MRSA (29.2%), *A. baumannii* (21.5%), *P.aeruginosa* (8.1%). In multivariate analysis, AIDS (RR 1.63; 95% IC 1.076-2.481, previous antibiotic use (OR 2.34; 95% IC 1.3-4.1), aminoglycosides (OR 1.96; 95% IC 1.2-3.2), fluorquinolones (OR 1.36; 95% IC 1.0-1.8), and carbapenems (RR 1.85; 95% IC 1.5-2.3) were associated with the emergence of resistance. Hematologic diseases (OR 1.18; IC 95% 1.0-1.4), bone marrow transplantation (OR 1.39; 95% IC 1.0-1.9), length of stay (OR 0.99; 95% IC 0.9-0.9), days on CVC (OR 1.01; 95% IC 1.0-1.0), antimicrobial use in wards (OR 1.38; 95% IC 1.2-1.6), and multiresistant bacteria identification in cultures (OR 1.18; 95% IC 1.1-1.3) were independently associated with death. **Conclusion:** These results confirm the clinical significance of bacterial resistance and highlight the importance of ongoing monitoring and evaluation of antimicrobial and invasive procedure use, and resistance, in ICU patients.

Keywords: microbial resistance; drug resistance; antimicrobial use; hospital infection;

Introduction

The presence of infection is recognised as an important determinant outcome for patients requiring intensive care units (ICU) admission. This is especially true in the current era of increasing antimicrobial resistance among common bacterial pathogens.^{1,2} Both community infections, requiring ICU admission and, nosocomial infections, acquired in the ICU, appear to influence the likelihood of mortality as well as the duration of hospitalisation.⁽³⁾ Hospital-acquired infections (HAI) are an increasing public health challenge nowadays. Between 5% and 15% of hospital inpatients develop an infection during hospital stay. In ICUs, HAI are 5-10 times more likely.^{4,5}

Antimicrobial selective pressure is a major risk factor for bacterial resistance in critical and non-critical wards. Twenty-five to forty percent of patients are exposed to these drugs during hospital stays.^{6,7} Patients in ICUs have many other risk factors that impact on bacterial resistance, such as multiple co-morbidities, disease severity, invasive procedures, length of hospitalisation, antimicrobial selective pressures, and inappropriate use of antimicrobial drugs. Besides, the presence of a resistant bacteria, increases the morbidity and mortality rates.⁸

The present study describes the risk factors for bacterial resistance and the relationship between bacterial resistance and mortality in a cohort of patients in the adult ICU of a teaching hospital in Southern Brazil.

Methods

In this retrospective cohort, microbiological isolates, from all patients identified with infections after ICU admission, were evaluated. Patients 18 years old and

older, admitted to the ICU with an established diagnosis of HAI, from January 2008 to December 2009 were assessed.

The study was carried out at the intensive care unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a public, tertiary care teaching hospital, in the city of Porto Alegre, southern Brazil. This hospital has 749 beds, with 22 non-critical wards and three ICUs (adult, neonatal and pediatric). The adult ICU has 34 beds for medical and surgical patients.

The bacterial isolates were reviewed from the hospital's electronic database and all microorganisms were identified at the Microbiology Unit. The identification of bacteria species was performed according to protocols of clinical laboratory and, susceptibility tests, by disk-diffusion method, were interpreted according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Only the results of the first microbiological isolate were considered, irrespective of the body site from which the specimen was obtained or the antimicrobial susceptibility pattern. Isolates of patients with diagnosis of community-acquired infections, colonization or surveillance data were excluded.

The Infection Control Committee (ICC) nurse, based on the diagnostic criteria of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), classified hospital-acquired infections.⁹ The HAI general rate was calculated by computing HAI, that occur in all critical and non-critical areas, divided by the total number of patient-days on a monthly basis.

Bacterial multiresistance was classified according to the CDC recommendations¹⁰ and ICC criteria, and included the following: extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Klebsiella* spp and *Escherichia coli*; ceftazidime-resistant and/or carbapenems-resistant *Pseudomonas* spp; ampicillin/sulbactam-resistant and/or carbapenems-resistant *Acinetobacter* spp; *Enterobacter* spp - *Citrobacter* spp - *Serratia*

spp and *Proteus* spp, resistant to all antibiotics except carbapenems; sulfamethoxazole/trimethoprim-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*; any *Burkholderia cepacia*; vancomycin-resistant *Enterococcus* spp and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Isolates with intermediate susceptibility were considered resistant.

Statistical Analysis

Dividing the number of resistant isolates for each species by the total number of bacterial isolates for each species and multiplying the quotient by 100 calculated the bacterial multiresistance rate.

All collected data were stored using the *Epi-info* version 3.3.2 database. Data were analyzed with SPSS 14.0. Statistical significance in all analyses was defined as a $P < 0.05$. Multivariate analysis was performed using a logistic by Poisson regression, with interaction impacts, to estimate the risk factors for bacterial resistance and mortality in the ICU and, is presented by an odds ratio (95% confidence interval, CI). Variables analyzed were those with $P < 0.20$ in univariate analyses. All tests were two-sided, and a p -value < 0.01 was deemed to indicate statistical significance. SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses.

The study was approved by the Institution's Review and Ethics Committee.

Results

During the study period, a total of 685 microbiological samples from 394 patients were included. The patients' characteristics are shown in Table I. Most patients were male (54.1%), the mean age was 59.5 years (range 16 - 91). The mean hospital length of stay was 46.4 days (range 3 - 213), and the mean length of stay in the ICU was

16.6 days (range 2 - 202). Previous use of antimicrobials was computed in 82% of patients, before identification of bacteria in culture. There was no difference in prior antibiotic use comparing ward and ICU use (55.3% vs. 51.0%, respectively). Fifty-eight percent (N=229) of the patients died four weeks after discharge.

Respiratory tract (47.2%; N=323), urinary tract (20.0%; N=137), blood (13%; N=89), ascitic fluid (5.5%, N=38), and catheter related infections (3.6%; N=25) were the most common sites (Table II). Multiresistant bacteria were identified in 32.6% (N= 223) of the samples. The most common multiresistant bacteria identified were: ESBL (33.6%; N= 75); MRSA (29.6%; N= 66), carbapenems-resistant *Acinetobacter baumannii* (21.5%; N= 48), carbapenems-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (8.1%; N= 18), vancomycin-resistant *Enterococcus* spp and *Enterobacter* spp, resistant to all antibiotics except carbapenems.

According to our study, the factors associated with the emergence of multiresistant germs, through univariate analysis were: score APACHE II (P=0.07), hospital outcome (discharge or death) (P<0.01), days in hospital (P<0.01), previous hospitalisation (during the six months prior to this hospital stay) (P<0.01), number of days in the ICU (P<0.01), diabetes (P=0.02), cardiovascular disease (P<0.01), gastrointestinal tract disease (P=0.05), surgical procedure (P=0.10), use of mechanical ventilation (P=0.03), days on mechanical ventilation (P<0.01), days of use of a central vascular catheter (P<0.01) and days of use of an indwelling urinary catheter / delay bladder tube (P<0.01).

In the univariate analysis, the association between multiresistant germs was present among those patients who had previously used antimicrobials, of the following types, for more than 48 hours, in wards: sulpha drugs (P<0.01), third generation cephalosporins (P=0.05), fourth generation cephalosporins (P<0.01) vancomycin (P<0.01), lincosamides (P=0.20), macrolides (P=0.08), carbapenems (P<0.01),

quinolones ($P<0.01$), penicillins ($P=0.03$) and penicillin associated to beta-lactamase inhibitor ($P<0.01$).

Our study also observed, through univariate analysis, that a previous use of antimicrobials in the ICU, for over 48 hours, was associated to the emergence of multiresistant germs. The antimicrobial classes, which contributed to the appearance of this bacteria profile, were: sulpha drugs ($P<0.01$), second-generation cephalosporins ($P=0.05$), vancomycin ($P<0.01$), lincosamides ($P=0.02$), aminoglycosides ($P=0.02$), macrolides ($P=0.03$), carbapenems ($P<0.01$), quinolones ($P<0.01$) and penicillin ($P<0.01$).

Through univariate analysis and in order to investigate the impact caused by the continuous exposure of these drugs on the sensitivity profile of the bacteria, the study also assessed, adding wards and ICU, the exposure to antimicrobials. It was observed that the use of the following classes of antimicrobials was associated to the emergence of multiresistant germs: sulpha drugs ($P<0.01$), third generation cephalosporins ($P=0.02$), fourth generation cephalosporins ($P<0.01$), vancomycin ($P<0.01$), lincosamides ($P=0.03$), macrolides ($P=0.03$), carbapenems ($P<0.01$), quinolones ($P<0.01$), penicillins ($P<0.01$) and penicillin associated with beta-lactamase inhibitor ($P=0.01$).

The factors that were associated with hospital mortality, in the univariate analysis, were multidrug-resistant bacteria ($P<0.01$) and MRSA ($P=0.09$).

In multivariate analysis, AIDS (RR 1.63; 95% IC 1.076-2.481), previous hospital stay during the last six months (RR 1.01; 95% IC 1.004-1.017), previous antibiotic use (RR 2.34; 95% IC 1.346-4.085), amino glycosides (RR 1.96; 95% IC 1.205-3.203), quinolones (RR 1.36; 95% IC 1.041-1.777), and carbapenems use (RR 1.85; 95% IC 1.497-2.275) were associated with the emergence of bacterial resistance. Fluorquinolone and carbapenem use in wards and ICU were independently associated with bacterial multiresistance (Table III).

By Poisson regression, age (RR 1.01; 95% IC 1.006-1.013), days in hospital during the previous six months (RR 1.01, 95% IC 1.002-1.008), hematologic diseases (RR 1.18; IC 95% 1.029-1.350), bone marrow transplantation (RR 1.39; 95% IC 1.000-1.924), length of stay (RR 0.99; 95% IC 0.990-0.996), APACHE II score (RR 1.01; 95% IC 1.002-1.012), days on urinary catheter (RR 1.00; 95% IC 1.002-1.003), days on CVC (RR 1.01; 95% IC 1.002-1.010), antimicrobial use in wards (RR 1.38; 95% IC 1.212-1.564), and multiresistant bacteria identification (RR 1.18; 95% IC 1.055-1.319), were independently associated with death (Table IV).

Discussion

The most prevalent multidrug-resistant bacteria identified in our study were gram-positive bacteria such as *Enterococcus spp.* and *S. aureus*, followed by gram-negative bacteria including *Klebsiella spp.*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus spp.* and *Enterobacter spp.* This bacterial profile corroborates the data from previous studies that report these as important emerging multi-resistant pathogens in the ICU setting.¹¹⁻¹⁴ Studies have described respiratory tract infections as the most common infections in ICUs with prevalence rates between 6-52%.¹⁵⁻²² We have found that these infections corresponded to almost 43% of all infections. *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas spp.* and *Klebsiella spp.* were the most frequent pathogens causing these infections in our study and previously described in studies carried out in Spanish and Italian hospitals.^{17,18} Blood cultures have depicted gram-positive bacteria as the most prevalent, with *coagulase negative Staphylococcus* (30.3%) and *S. aureus* (14.6%) being the most common. The most prevalent gram-negative bacteria was *E.coli* (11.2%). This data corroborates a previous study, conducted in the same ICU, which found that gram-positive bacteria comprised 60% of all blood cultures.

Resistant bacteria represented 32.6% of isolated bacteria in the ICU in our study. The previous study showed an incidence of 33% of multiresistance in the ICU.²³

Previous studies have shown that the incidence of urinary tract infections ranged between 8-21% in ICU.^{3,26,27} Our incidence, of 20% of urinary tract infections in ICUs, confirms we are in accordance with this datum. Similar to our data, *E. coli*, *Klebsiella* spp and *Enterococcus* spp. were the most common pathogens isolated in urine.²⁸⁻³⁰

In this study, a multivariate analysis took into account several variables that could be risk factors for bacterial resistance and the Poisson Regression showed that, previous hospitalisation for a prolonged length of time, associated with high antimicrobial use during the whole hospitalization period (ward plus ICU) including specifically amino glycoside, fluorquinolone and carbapenem use, as significant independent risk factors for the development of infection, caused by multidrug-resistant bacteria, in a intensive care unit. In addition, our study has found that other factors were independently associated to the emergence of resistant bacteria such as AIDS and previous days of hospitalization, taking into account the six months preceding the current hospitalization. Health facility associated infections are related to higher rates of resistant germs when compared to those from community-acquired infections⁽³¹⁾ Quinolone-resistant germs are generally found in hospital-acquired infections and in patients with previous hospital stays. CDC¹² calls attention to increasing frequency of quinolone resistant bacteria. Acquired immunological deficiency can explain the association of AIDS and resistant bacteria. Previous use of antibiotics and hospital length of stay are factors that contribute to resistant bacteria.³¹⁻³⁴

Mortality related to nosocomial infections remains significant in ICUs.³³ Nosocomial pneumonias are associated with mechanical ventilation, high morbidity, high hospital costs, and high mortality rates. We have conducted multivariate analysis and have found that, previous use of antimicrobial use in the ward, identification of resistant

bacteria and, patients with hematological disorders, presented a significant odds ratio and were independently associated with higher rates of hospital mortality. In fact, we have a large number of neutropenic patients, on empirical broad-spectrum antibiotics, with hematological neoplasia, submitted to stem cell transplant and chemotherapy in our institution. Mainardi et al.³⁵ have highlighted the association of high mortality with the previous use of antimicrobials in immunocompromised patients with hematological disorders, concluding that higher hospital mortality rates could be related to the severity of illness in these group.

Other studies have evaluated the association between nosocomial infections and invasive devices (central venous and urinary catheters, and mechanical ventilation).¹⁷ Our data, however, has evaluated the association between invasive devices and emerging resistant bacteria and have found that, an increased number of days of use of central venous and urinary catheters were statistically significant for mortality in our multivariate analysis but, without a significant size effect (odds ratio). This association was never studied before despite other studies demonstrating higher hospital mortality rates between those with central venous catheters and sepsis.^{37,38}

Wollhein et al³⁹ have concluded that, previous use of antibiotics and urinary catheters, were associated with the emergence of *E.coli* ESBL. Our data did show association of urinary catheterization and mortality. In contrast, we have shown in our study that prior antibiotic use, either in the general wards or the ICU, were significant for the development of infections due to multiresistant bacteria in the patients.

In summary, higher hospital mortality rates are associated with previous use of antibiotics, score APACHE II, use of central venous catheters, and age.^{40,41} All these data are confirmed in our study. It is worth mentioning that these studies mainly have focused on improper use of antibiotics. Blood disorders and bone marrow transplants are independently associated with higher hospital mortality rates, due to the severity of these illnesses and immunosuppression. Our results confirm the clinical significance of bacterial

resistance and highlight the importance of ongoing monitoring and evaluation of antimicrobial use and resistance in ICU patients.

The authors declare there is no conflict of interest whatsoever and that this project was financed by FIPE (Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos) (Foundation for the Incentive of Research and Events) of the HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank the following people for their help: Nádia Mora Kuplich – Nurse of the Hospital Infection Control Committee; Loriane Konkewicz - Nurse of the Hospital Infection Control Committee; Ricardo de Souza Kuchenbecker – Associate Professor of Epidemiology of the Medical School at the Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Ana Lúcia Peixoto de Freitas – Associate Professor of Bacteriological Analyses of the Pharmacy School at the Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Renato Seligmann – Assistant Professor of Internal Medicine at the Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Suzi Alves Camei – Statistician; Vanessa Bieleseldt Leotti Torman – Statistician.

References

- (1) Mainardi JL, Carlet J, Acar J. Antibiotic resistance problems in the critical care unit. *Crit Care Clinics* 1998; **14**: 199-219
- (2) Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1445-1453
- (3) Vicent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; **274**: 639-644
- (4) Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; **120**: 2059-2093
- (5) Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999; **115**: 34-41
- (6) Sunenshine RH, Leidtke LA, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. *Clin Infect Dis*. 2004 **1**; **38**: 934-8
- (7) Murthy R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. *Chest* 2001 Feb; **119**: 405-411
- (8) Niederman SM. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med* 2001; **29**: 114-120
- (9) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; **16**: 128-140
- (10) Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 867-873
- (11) Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008; **197**: 1079-1081

- (12) National Nosocomial Infection Surveillance System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issue October 2004. *Am J Infect Control* 2004; **32**: 470-485
- (13) Falagas ME, Bliziotis IA. Pan drug-resistant gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrobial Agents* 2007; **29**: 630-636
- (14) Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem resistance Klebsiella species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and Inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 55-60
- (15) Davis KA. Ventilator-associated pneumonia: a review. *J Intensive Care Med* 2006; **21**: 211-226
- (16) Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment and prevention. *Clinical Microbiology Rev* 2006; **19**:637-657
- (17) Lizan-Garcia M, Peyro R, Cortina M, Crespo MD, Tobias A. Nosocomial infection surveillance in a surgical intensive care unit in Spain, 1996-2000: a time-trend analysis. *Infection Control Hospital Epidemiology* 2006; **27**: 54-59
- (18) Nicastrì E, Petrosillo N, Martini L, Larosa M, Gesu GP, Ippolito G. Prevalence of nosocomial infections in 15 Italian hospitals: First point prevalence study for the INF-NOS project. *Infection* 2003; **31**: 10-5
- (19) Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Atalay H. Cost and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study. *BMC Pulm Med* 2004; **4**:3

- (20) Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; **122**: 2115-2121
- (21) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 867-903
- (22) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and the healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**: 388-416 doi: 10.1164/rccm.200405-644ST
- (23) Netto SM, Echer IC, Kuplich NM, Kuchenbecker, Kessler F. Infecção de Cateter Vascular Central em Pacientes Adultos de um Centro de Terapia Intensiva. *Revista Gaúcha de Enfermagem* 2009; **30**:429-436
- (26) Lizioli A, Privitera G, Alliata E, et al. Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect* 2003; **54**:141–148
- (27) Eriksen H, Iverson B, Aavitsland P. Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway, 2002 and 2003. *J Hosp Infect* 2005; **60**:40–45
- (28) Leone M, Albanese J, Garnier F, et al. Risk factors of nosocomial catheter associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Med* 2003; **29**:1077–1080
- (29) Laupland K, Bagshaw S, Gregson D, et al. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Crit Care* 2005; **9**: 60–65
- (30) Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; **41**:848–854
- (31) Khawcharoenporn T, Vasoo S, Ward E, Singh K. High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; **30**: 68-74

- (32) Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: role of multi-drug resistant pathogens. *J Infect Dev Ctries* 2010; **4**: 218-225
- (33) Tumbarello M, Repetto E, Trecariachi EM, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol. Infect* 2011; 1-10
- (34) Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; **39**: 1859-65
- (35) Mainardi JL, Carlet J, Acar J. Antibiotic resistance problems in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998, **14**:199-219
- (36) Lynch P, Pittet D, Borg MA, Mehtar S. Infection control in countries with limited resources. *J Hosp Infect* 2007; **65**: 148-150
- (37) Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. *Chest* 1991; **100**:164-167
- (38) Arnow PM, Quimosing EM, Brech M. Consequences of intra-vascular catheter sepsis. *Clin Infect Dis* 1993; **16**:778-784
- (39) Wollheim C, Guerra IMF, Conte VD, Hoffman SP, et al. Nosocomial and community infections due to class A extended-spectrum b-lactamase (esbla)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2011; **15**:138-143
- (40) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment for infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999, **115**: 462 -74

- (41) Vitkauskiene A, Skrodeniene E, Dambrauskiene A, Macas A, Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas)* 2010; **46**:490-5

Table I. Characteristics of the patients hospitalized in the intensive care unit.

	<i>N (%)</i>	<i>Mean</i>	<i>Range</i>
<i>Male</i>	213 (54.1)	-	-
<i>Age</i>	-	59.5	16 - 91
<i>Days of hospitalization</i>	-	46.4	3 - 213
<i>Days in ICU</i>	-	16.6	2 - 202
<i>Surgical procedure</i>	248 (66.9)	-	-
<i>Antibiotic use in ward</i>	218 (55.3)	-	-
<i>Antibiotic use in ICU</i>	201 (51.0)	-	-
<i>Antibiotic use in the ward and ICU</i>	323 (88.3)	-	-
<i>Urinary Catheter use</i>	348 (88.3)	-	-
<i>Days on urinary catheter</i>	-	10.5	1 - 120
<i>CVC use</i>	273 (69.3)	-	-
<i>Days on CVC</i>	-	10.0	1 - 84
<i>Patients on mechanical ventilation</i>	302 (76.6)	-	-
<i>Days of mechanical ventilation</i>	-	6.9	1 - 88
<i>Outcome at 28 days (death)</i>	229 (58.1)	-	-

ICU – Intensive care unit; CVC – Central venous catheter.

Table II. Isolated bacteria and resistance profile in patients hospitalized in the intensive care unit

<i>Source of Biological material</i>	<i>Prevalent bacteria N (%)</i>	<i>Resistance bacteria (%)</i>
<i>Respiratory tract</i>	323 (47.2)	125 (38.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	71 (22.0)	51 (40.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	56 (17.3)	34 (27.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	49 (15.2)	7 (5.6)
<i>Klebsiella spp.</i>	46 (14.2)	25 (20.0)
Other	101 (31.2)	8 (6.4)
<i>Urine</i>	137 (20.0)	37 (27.0)
<i>Escherichia coli</i>	46 (33.6)	8 (21.6)
<i>Klebsiella spp.</i>	27 (19.7)	19 (51.4)
<i>Enterococcus spp.</i>	20 (14.6)	1 (2.7)
Other	44 (32.0)	9 (24.3)
<i>Blood culture</i>	89 (13)	19 (21.3)
<i>Cons</i>	27 (30.3)	0 (0.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (14.6)	3 (15.8)
<i>Escherichia coli</i>	10 (11.2)	3 (15.8)
Other	39 (43.8)	13 (68.4)
<i>Ascites fluid</i>	38 (5.5)	12 (31.6)
<i>Enterococcus spp.</i>	9 (23.7)	1 (8.3)
<i>Escherichia coli</i>	8 (21.0)	2 (16.6)
<i>Klebsiella spp.</i>	8 (21.0)	3 (25.0)
Other	13 (34.2)	6 (50.0)
<i>Catheter</i>	25 (3.6)	7 (28.0)
<i>Cons</i>	12 (48.0)	0 (0.0)
<i>Enterobacter spp.</i>	4 (16.0)	1 (14.3)
Other	9 (36.0)	6 (85.7)
<i>Other sites of infection</i>	73 (10.7)	23 (31.5)

Cons – *Coagulase-negative Staphylococcus*.

Table III. Multivariate analysis for risk factors related to bacterial resistance in patients hospitalized in the intensive care unit.

	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
<i>AIDS</i>	1.63	1.076-2.481	0.021
<i>Days in previous hospital stays</i>	1.01	1.004-1.017	0.001
<i>Entire hospital antibiotic use</i>	2.34	1.346-4.085	0.003
<i>Amino glycosides use in the ICU</i>	1.96	1.205-3.203	0.007
<i>Quinolone use in the ICU</i>	1.36	1.041-1.777	0.024
<i>Quinolone use in the ward</i>	1.29	1.004-1.650	0.047
<i>Carbapenems use in the wards and ICU</i>	1.85	1.497-2.275	<0.001

ICU – Intensive care unit.

Table IV. Multivariate analysis for risk factors related to death in patients hospitalized in the intensive care unit.

	<i>Odds Ratio</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
<i>Age</i>	1.01	1.006-1.013	<0.001
<i>Days in previous hospital's stays</i>	1.01	1.002-1.008	0.001
<i>Hematologic disease</i>	1.18	1.029-1.350	0.018
<i>Bone Marrow Transplantation</i>	1.39	1.000-1.924	0.050
<i>APACHE II score</i>	1.01	1.002-1.012	0.010
<i>Length of stay</i>	0.99	0.990-0.996	<0.001
<i>Length of use of Urinary Catheter</i>	1.00	1.002-1.003	<0.001
<i>Length of use of CVC</i>	1.01	1.002-1.010	0.006
<i>Antimicrobial use in ward</i>	1.38	1.212-1.564	<0.001
<i>Identification of resistant bacteria</i>	1.18	1.055-1.319	0.004

APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; CVC – Central venous catheter.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Através deste estudo retrospectivo de coorte foi possível conhecer o perfil de sensibilidade bacteriana de isolados microbiológicos, de pacientes internados com diagnóstico de infecção, no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), bem como as classes de antimicrobianos com maior impacto na indução da multirresistência bacteriana.

Observamos que o uso de antimicrobianos foi um fator de risco para a indução de multirresistência bacteriana, assim como a emergência de Germes Multirresistentes (GMR) foi fator de risco para mortalidade hospitalar. Logo, pode se concluir que o uso prévio de antimicrobianos expõem pacientes críticos a possíveis germes emergentes, os quais podem contribuir para o mau prognóstico destes pacientes.

Conforme descrito na literatura, cada instituição deve estabelecer critérios próprios de multirresistência e política do uso de antimicrobianos de acordo com a realidade local. Assim, experiências como estas avaliadas em nosso estudo são de grande importância, uma vez que fornecem dados para a política de uso de antimicrobianos.

Como perspectiva futura cria se a necessidade de avaliar a pressão seletiva causada por antimicrobianos em outras áreas do hospital, assim como o perfil de sensibilidade de bactérias oriundas de outras unidades de internação, as quais apresentam perfil de pacientes diferentes daqueles avaliados em nosso estudo. Os dados obtidos em nosso estudo enfatiza a necessidade de implementar ampla política de

vigilância às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, bem como a monitorização de multirresistência bacteriana e de políticas institucionais para o uso de antimicrobianos.

ANEXO

IDENTIFICAÇÃO

Identificado n°: _____

Paciente: _____ Prontuário: _____

Idade: _____ Data nascimento: ____/____/____ Sexo: () masculino () feminino

Data de internação no HCPA: ____/____/____ Unidade inicial de internação: _____

Diagnóstico da internação: _____

Especialidade: () _____

Procedimento Cirúrgico? () Sim () Não

Internação prévia HCPA (inclusive emergência)? () Sim () Não Dias de internação prévia HCPA: () dias

Internação prévia no CTI? () sim () não Dias de internação prévia CTI: () dias

Data de internação no CTI ____/____/____ CTI: ()1 ()2 ()C Número de dias: _____

GERME

Dias de internação no HCPA antes da identificação do germe: _____ 1° Internação no CTI? _____

Dias de internação no CTI antes da identificação do germe: _____ Quantas internações anteriores CTI? _____

Identificação de germe prévio? () Sim () Não

- | | | | | |
|----|------------------------|-----------------------------|----------|----------|
| 1) | Qual germe prévio? () | GMR prévio? () Sim () Não | MRSA () | ESBL () |
| 2) | Qual germe prévio? () | GMR prévio? () Sim () Não | MRSA () | ESBL () |
| 3) | Qual germe prévio? () | GMR prévio? () Sim () Não | MRSA () | ESBL () |
| 4) | Qual germe prévio? () | GMR prévio? () Sim () Não | MRSA () | ESBL () |
| 5) | Qual germe prévio? () | GMR prévio? () Sim () Não | MRSA () | ESBL () |
| 6) | Qual germe prévio? () | GMR prévio? () Sim () Não | MRSA () | ESBL () |
| 7) | Qual germe prévio? () | GMR prévio? () Sim () Não | MRSA () | ESBL () |
| 8) | Qual germe prévio? () | GMR prévio? () Sim () Não | MRSA () | ESBL () |

MICROBIOLÓGICO

Data do exame: ____/____/____

Material ()

1. Abscesso Abdominal – AB

6. Líquido de Ascite – LA

11. Secreção de Ferida Operatória – FO

2. Aspirado Traqueal – AT

7. Líquido de Derrame Pleural – DP

12. Urina – UR

3. Cateter – CA

8. Líquor – LQ

13. Outro – OU

4. Escarro – ES

9. Sangue – SG

5. Lavado Broncoalveolar – LB

10. Secreção de Abdômem – SA

Germe Identificado ()

01. *Acinetobacter* spp

02. *Alcaligenes xylosoxidans* spp

03. *Aspergillus* spp

04. *Burkholderia cepacia*

05. *Candida* spp

06. *Citrobacter* sp.

07. *Cryptococcus neoformans*

08. *Enterobacter* spp

09. *Enterococcus* spp

10. *Escherichia coli*

11. *Flavobacterium indologenes*

12. *Haemophilus* spp

13. *Klebsiella* spp

14. *Micobacterium* do grupo MOTT.

15. *Micobacterium tuberculosis*

16. *Moraxella* spp

17. *Morganella morganii*

18. *Mycobacterium* spp

19. *Neisseria* spp

20. *Proteus* spp

21. *Pseudomonas* spp

22. *Salmonella* spp

23. *Serratia* spp

24. *Staphylococcus aureus*

25. *Staphylococcus* sp. Coagulase negativo

26. *Stenotrophomonas* spp

27. *Streptococcus pneumoniae*

28. *Streptococcus* spp

29. Outro microrganismo

Isolado conforme: () CLSI () HCPA () Não Classificado

Origem da infecção: () H () C () I () Colonização ou Contaminação

Germe Multi-R? () sim () não MRSA () ESBL ()

Procedimentos invasivos: () sim () não

Apache: _____

() VM Dias VM ()

() SVD Dias SVD ()

() CVC Dias CVC ()

Desfecho HCPA: () Alta () Óbito

Desfecho após 28 dias de alta HCPA: () Alta () Óbito

Dias de internação HCPA: _____

Questionário: _____

Doença de Base

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Doenças Hematológicas | <input type="checkbox"/> Doenças Neurológicas |
| <input type="checkbox"/> Neoplasias (tumores sólidos) | <input type="checkbox"/> Doenças Infecciosas |
| <input type="checkbox"/> Doenças do Trato Respiratório | <input type="checkbox"/> Síndromes Genéticas |
| <input type="checkbox"/> Doenças do Trato Gastrointestinal | <input type="checkbox"/> Neuropatia |
| <input type="checkbox"/> Endocrinopatia | <input type="checkbox"/> Doenças reumatológicas |
| <input type="checkbox"/> AIDS | <input type="checkbox"/> Outra: _____ |
| <input type="checkbox"/> Transplante de medula óssea e órgãos sólidos | |
| <input type="checkbox"/> Doenças Cardiovasculares | |

Uso prévio ATB por mais de 48 h (unidades de internação) ? () sim () não

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Aminoglicosídeo | <input type="checkbox"/> Macrolídeo |
| <input type="checkbox"/> Carbapenêmico | <input type="checkbox"/> Penicilina |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 1ª ger | <input type="checkbox"/> Penicilina + inibidor β -lactamase |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 2ª ger | <input type="checkbox"/> Quinolona |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 3ª ger | <input type="checkbox"/> Sulfa |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 4ª ger | <input type="checkbox"/> Vancomicina |
| <input type="checkbox"/> Lincosamida | |

Uso prévio ATB no CTI? () sim () não

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Aminoglicosídeo CTI | <input type="checkbox"/> Macrolídeo CTI |
| <input type="checkbox"/> Carbapenêmico CTI | <input type="checkbox"/> Penicilina CTI |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 1ª ger CTI | <input type="checkbox"/> Penicilina + inibidor β -lactamase CTI |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 2ª ger CTI | <input type="checkbox"/> Quinolona CTI |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 3ª ger CTI | <input type="checkbox"/> Sulfa CTI |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 4ª ger CTI | <input type="checkbox"/> Vancomicina CTI |
| <input type="checkbox"/> Lincosamida CTI | |

Uso prévio ATB TOTAL? () sim () não

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Aminoglicosídeo TOTAL | <input type="checkbox"/> Macrolídeo TOTAL |
| <input type="checkbox"/> Carbapenêmico TOTAL | <input type="checkbox"/> Penicilina TOTAL |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 1ª ger TOTAL | <input type="checkbox"/> Penicilina + inibidor β -lactamase TOTAL |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 2ª ger TOTAL | <input type="checkbox"/> Quinolona TOTAL |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 3ª ger TOTAL | <input type="checkbox"/> Sulfa TOTAL |
| <input type="checkbox"/> Cefalosporina 4ª ger TOTAL | <input type="checkbox"/> Vancomicina TOTAL |
| <input type="checkbox"/> Lincosamida TOTAL | |

Questionário: _____

ograma	Sensível (0) ou Resistente (1)
Ácido Nalidíxico (NA)	()
Amicacina (AM)	()
Amoxicilina + clavulanato (AC)	()
Ampicilina+ sulbactam (AS)	()
Ampicilina (AP)	()
Anfotericina B (NA)	()
Aztreonam (AZ)	()
Carbenicilina (CA)	()
Cefalotina (CL)	()
Cefazolina (CZ)	()
Cefepime (CF)	()
Cefotaxima (CT)	()
Cefoxitina (CX)	()
Cefpiroma (CP)	()
Ceftazidima (CD)	()
Ceftriaxona (CE)	()
Cefuroxima/Na (CN)	()
Ciprofloxacina (CI)	()
Claritromicina (CR)	()
Clindamicina (CM)	()
Cloranfenicol (CO)	()
Doxaciclina (DO)	()
Eritromicina (ER)	()
Ertapenem	()
Estreptomicina (ES)	()
Gentamicina (GE)	()
Imipenem (IM)	()
Levofloxacina (LE)	()
Meropenem (ME)	()
Nitrofurantoína (NI)	()
Norfloxacina (NO)	()
Oxacilina (OX)	()
Penicilina (PE)	()
Piperacilina + tazobactam (PT)	()
Rifampicina (RI)	()
SMT + TMP (ST)	()
Teicoplanina (TE)	()
Ticarcilina + clavulanato (TC)	()
Tobramicina (TB)	()
Vancomicina (VA)	()
Tetraciclina (TR)	()
Outro: _____ ()	()