

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**FATORES DE RISCO PARA AQUISIÇÃO DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*
RESISTENTE A IMIPENEM EM PACIENTES HOSPITALIZADOS**

ALEXANDRE PREHN ZAVASCKI

Orientador: Luciano Zubaran Goldani

Dissertação de Mestrado

2003

DEDICATÓRIA

A minha mãe, por me ensinar a acreditar, pelo estímulo e força de sempre, dedico este trabalho.

AGRADECIMENTO

Agradeço ao meu orientador, Dr. Luciano Zubaran Goldani, pelas valiosas instruções para a construção deste trabalho e para minha formação na área da pesquisa, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES pelo suporte financeiro, ao Dr. Luis Fernando Rodrigues, Cláudia Meirelles Leite e Fabiana Correa Soares pelo apoio do Laboratório de Microbiologia, ao Dr. Mario B. Wagner pelas contribuições na análise estatística, à Andrea Escobar Dias pelo manejo do banco de dados e aos membros do Serviço de Infectologia e Controle de Infecção do Hospital São Lucas da PUCRS pelo apoio para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
1 REVISÃO DA LITERATURA	7
1.1 Microbiologia	7
1.2 Patogenia	8
1.3 Epidemiologia	10
1.4 Resistência intrínseca	12
1.5 Resistência adquirida	14
1.6 Fatores de risco	18
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVO GERAL	25
3.1 Objetivos Específicos	25
4 REFERÊNCIAS	26
5 ARTIGO EM INGLÊS	32
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS	50
7 ANEXOS	68
7.1 Questionários de Pesquisa	68

INTRODUÇÃO

A *Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais patógenos nas infecções nosocomiais, principalmente pneumonia. Ela é o segundo agente mais isolado em infecções hospitalares do trato respiratório inferior na América do Norte e o primeiro na América Latina, de acordo com dados recentes de estudos de vigilância (1, 2). Esse organismo também está envolvido em infecções urinárias, de ferida operatória e de corrente sanguínea. Infecções por *P. aeruginosa* são difíceis de tratar devido às limitadas opções terapêuticas e estão usualmente associadas a alta letalidade, a despeito de terapêutica apropriada (3, 4). Um dos principais problemas associados a *P. aeruginosa* é a resistência antimicrobiana. A resistência da *P. aeruginosa* ao imipenem tem sido freqüentemente reportada em todo o mundo na última década (5-7). O desafio terapêutico para estas infecções é geralmente mais problemático uma vez que a resistência ao imipenem em *P. aeruginosa* está mais freqüentemente associada com resistência a outras drogas com atividade antipseudomonas (8, 9).

A identificação de fatores de risco para *P. aeruginosa* resistente a antimicrobianos é de fundamental importância. Tem sido demonstrado que a terapêutica empírica inadequada nessas infecções está associada a desfechos desfavoráveis (10-13). A identificação de fatores de risco para *P. aeruginosa* resistente a antimicrobianos pode guiar os clínicos em suas opções de terapêutica empírica. Além disso, é esperado que a identificação de fatores de risco leve a intervenções nos padrões de prescrição de antimicrobianos e que estas mudanças diminuam a resistência bacteriana e melhorem desfechos clínicos para os pacientes (14).

Recentemente, tem-se destacado a importância da seleção de grupos-controle em estudos que examinam fatores de risco para resistência antimicrobiana (14-16). Neste estudo, pretendemos identificar fatores de risco clinicamente significativos para a aquisição de *P. aeruginosa* resistente a imipenem e avaliar fatores de risco previamente reportados, através de uma abordagem comparativa de dois estudos caso-controle com diferentes grupos-controle.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Microbiologia

A *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo gram-negativo, aeróbico, não-formador de esporos, pertencente à família Pseudomonadaceae. Este bacilo apresenta-se sozinho, em pares, ou em pequenas cadeias. É reto ou levemente encurvado e mede 1 a 5 μm de comprimento e 0,5 a 1 μm de largura, sendo móvel devido à presença de um ou mais flagelos polares. A *P. aeruginosa* é nutricionalmente versátil, não necessitando muitos fatores de crescimento orgânico. Cresce a 37°C e também a 42°C, mas não a 4°C. Além disso, a *P. aeruginosa* produz pigmentos fluorescentes e solúveis em água, como a piocianina e a pioverdina. A piocianina é produzida por mais da metade dos isolados clínicos, apresenta-se azul ou verde em pH neutro ou alcalino, sendo a origem do nome *aeruginosa*.

A identificação da *P. aeruginosa* é relativamente simples pois cresce prontamente em uma grande variedade de meios de cultura e são poucas as características necessárias para sua identificação. Ela cresce aerobicamente e não fermenta os carboidratos. No exame direto, não é facilmente distinguível de outros bacilos Gram-negativos não-fermentadores. O odor doce semelhante a uva, proveniente de suas colônias em meios de culturas, é característico da espécie *aeruginosa*. Baseado em algumas características bioquímicas a *P. aeruginosa* pode ser presuntivamente identificada por vários métodos automatizados. Eventualmente esses sistemas não conseguem diferenciar as espécies não-aeruginosas, o que pode necessitar de diferentes oxidações de açúcares, crescimento a 42°C e coloração de flagelos (17, 18).

1.2 Patogenia

A *Pseudomonas aeruginosa* é caracterizada como um agente oportunista. Sua patogênese está intimamente relacionada à condição do hospedeiro (17). Normalmente, alguma quebra de barreira cutâneo-mucosa, como presença de cateter, tubo endotraqueal, queimadura, ou fatores contribuintes para diminuição da imunidade do hospedeiro, como neutropenia, drogas imunossupressoras, Aids, entre outras, estão presentes nas infecções por este germe.

A patogênese do ponto de vista microbiológico está associada à capacidade invasiva e toxigênica dessa bactéria. Basicamente, o processo infeccioso da *P. aeruginosa* pode ser dividido em três fases: 1) adesão e colonização; 2) invasão local; e 3) disseminação e doença sistêmica. Nenhuma das fases se desenvolve sem que a anterior tenha ocorrido, embora o processo possa se limitar a qualquer uma delas.

No processo de adesão e colonização, as fímbrias presentes nessas bactérias possuem papel significativo. Essas fímbrias possuem moléculas ligantes (lecitinas ligadoras de maltose e lecitinas ligadoras de galactose) que se ligam a receptores presentes nas células do hospedeiro (principalmente células cutâneo-mucosas). Esses receptores normalmente estão em grande parte ocupados pela fibronectina, uma proteína que impede a adesão, sobretudo de bacilos Gram-negativos a esses receptores. Essa proteína está diminuída em hospedeiros com determinadas doenças (neoplasias, infecções, entre outras doenças sistêmicas graves) o que favoreceria a adesão e colonização por essas bactérias. Um exopolissacarídeo mucóide, produzido por algumas cepas de *P. aeruginosa*, também está relacionado à adesão dessas bactérias a membranas mucosas, sobretudo em pacientes com fibrose cística. Além de funcionar como uma adesina, o exopolissacarídeo também protege essas cepas da atividade mucociliar, da fagocitose e da atividade do

complemento, bem como diminui a atividade dos antimicrobianos por dificultar sua penetração na bactéria.

Para a invasividade local contribuem enzimas e toxinas extracelulares. A elastase parece ser a principal enzima envolvida no processo patogênico. Essa enzima diminui a atividade mucociliar, provoca dano ao epitélio respiratório, hemorragia intra-alveolar, degradação da laminina e elastina dos pequenos vasos, quebra do colágeno e imunoglobulinas IgG, IgA, e de fatores do complemento. A elastase combinada com outra enzima, a protease alcalina, possui ação proteolítica sobre o interferon-gama e o fator de necrose tumoral alfa.

Além disso, a *P. aeruginosa* é capaz de produzir citotoxinas capazes de ocasionar dano à microvasculatura pulmonar, diminuição da atividade de polimorfonucleares e ativação de fatores inflamatórios como ácido aracdônico e lipoxigenase. Duas hemolisinas (fosfolipase C e ramnolipídio) também são produzidas por essa bactéria e contribuem para sua invasividade. A fosfolipase C caracteriza-se por sua ação citotóxica direta, aumento da síntese de ácido aracdônico e sua capacidade de degradação da fosfatidilcolina, um componente do surfactante, ocasionando microactelectasias nos alvéolos pulmonares. O ramnolipídio diminui a atividade mucociliar do trato respiratório.

Além desses fatores, a piocianina, produzida pela maioria das cepas, também possui atividade patogênica. Essa substância é capaz de provocar dano ao epitélio respiratório, além de possuir atividade pró-inflamatória e proporcionar a formação de radicais hidroxila.

Para a disseminação sistêmica da doença, acredita-se que contribuam os mesmos fatores que determinam a invasividade da *P. aeruginosa*, além da camada

lipopolissacarídea, conhecida endotoxina das bactérias Gram-negativas, e da exotoxina A (17).

1.3 Epidemiologia

A *P. aeruginosa* é cosmopolita em sua distribuição, sendo isolada do solo, da água, de plantas, de animais e de humanos. As mínimas necessidades nutricionais, evidenciadas por sua capacidade de crescer em água destilada e sua tolerância a uma ampla variedade de condições físicas, incluindo temperatura, contribuem para o sucesso ecológico da *P. aeruginosa* e, em última análise, para seu papel como agente oportunista (17).

A *P. aeruginosa* apresenta predileção por ambientes úmidos, sendo encontrada no solo com essa característica, na água e, em humanos, é isolada de locais com maior umidade como períneo, axila e ouvido. A umidade é um fator crítico para a manutenção de reservatórios de *P. aeruginosa* em ambiente hospitalar, sendo isolada de equipamentos respiratórios, soluções de limpeza, medicamentos, desinfetantes, sabões, pias e vegetais (17-19).

A *P. aeruginosa* está algumas vezes presente como parte da microbiota normal de humanos. A prevalência de colonização em pessoas saudáveis é relativamente baixa. Taxas de colonização de sítios específicos são as seguintes: pele, 0 a 2%; mucosa nasal, 0 a 3,3%; faringe, 0 a 6,6%; e intestino, 2,6 a 24% (17). Pacientes hospitalizados têm maior taxa de colonização destes sítios, que aumenta com o tempo de permanência no hospital e com o uso de antimicrobianos (19). São mais propensos à colonização a pele de pacientes com queimaduras severas, o trato respiratório inferior de pacientes em ventilação mecânica, o trato gastrointestinal de pacientes em quimioterapia para doenças neoplásicas e, virtualmente, qualquer sítio em pacientes tratados com antimicrobianos (17).

Postulava-se, há alguns anos atrás, que a transmissão de paciente para paciente através das mãos dos profissionais do hospital ou por outros fômites parecia não ser um meio eficiente de disseminação da *P. aeruginosa* dentro do ambiente hospitalar. Nesse sentido, um estudo no início da década de 80 havia demonstrado que a infecção cruzada por *P. aeruginosa* era um evento raro (20). Mais recentemente, porém, tem sido demonstrado em vários estudos que a transmissão horizontal de cepas de *P. aeruginosa* pode exercer um papel importante nas infecções por essa bactéria (21-23).

A *P. aeruginosa* é primariamente um patógeno nosocomial, embora esteja também associada a determinadas infecções adquiridas na comunidade. Entre elas, destacam-se as infecções respiratórias em pacientes com fibrose cística, as endocardites e osteoartrites em usuários de drogas endovenosas, a otite externa maligna em pacientes diabéticos, meningites após traumatismos cranianos, infecções oculares normalmente seguidas de trauma local, além de ser causa de pneumonias adquiridas na comunidade, sobretudo em pacientes com Aids (17).

Entretanto, a relevância clínica e epidemiológica da *P. aeruginosa* reside principalmente nas infecções hospitalares, sendo uma das mais importantes bactérias nessas infecções. O trato respiratório inferior é o sítio mais comum de infecção por esse agente. Os dados do *National Nosocomial Infection Surveillance – NNIS System* de 1990 a 1999 apontam-na como a segunda bactéria entre as mais freqüentemente associadas às pneumonias hospitalares nos EUA (24). Os dados recentes do Programa de Vigilância de Antimicrobianos SENTRY confirmam a *P. aeruginosa* como a segunda causa de pneumonias nosocomiais na América do Norte, respondendo por 20% dos isolados do trato respiratório, somente atrás do *Staphylococcus aureus*, responsável por 28% dos mesmos (1). Dados do SENTRY, na América Latina, apontam a *P. aeruginosa* como a principal causa de pneumonia em pacientes hospitalizados, respondendo por 26,3% dos isolados (2). No Brasil, é a terceira causa de infecções hospitalares (13,3% dos isolados) e, também, o

principal agente de pneumonias nestes pacientes, responsável por quase 30% dos casos (25).

Além do trato respiratório, a *P. aeruginosa*, também está envolvida em infecções hospitalares do trato urinário, de corrente sangüínea e de sítio cirúrgico. Na América Latina, é o terceiro patógeno mais isolado em infecções urinárias nosocomiais (26) e é a segunda bactéria mais isolada de infecções nosocomiais de pele e tecidos moles (10,8%) na América do Norte (27). No Brasil, é o segundo agente causador de infecções do trato urinário (12,6% dos casos), o segundo agente mais isolado em infecções de sítio cirúrgico (10,5%) e o sexto (7,5%) em infecções de corrente sangüínea (25).

Apesar de todos os avanços médicos dos últimos anos e da alta tecnologia no suporte de doentes críticos, as infecções por *P. aeruginosa* continuam associadas a elevados índices de morbimortalidade (3), particularmente se associado a pneumonia ou sepse grave (11). Os índices de mortalidade de pacientes com bacteremias por *P. aeruginosa* relatados na literatura têm variado de 18 a 61% (28). Em um estudo, a letalidade chegou a 70% em pacientes com pneumonias por *P. aeruginosa* associadas a bacteremia (10). Em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), a bacteremia por *P. aeruginosa* esteve associada a uma maior incidência de insuficiência respiratória aguda e instabilidade hemodinâmica, maior tempo de internação em UTI e maior tempo de ventilação mecânica (29).

1.4 Resistência Intrínseca

A *P. aeruginosa* apresenta alta resistência intrínseca a vários antimicrobianos devido a uma combinação de baixa permeabilidade de sua membrana externa e a sistemas de bomba de efluxo (proteínas localizadas na membrana citoplasmática bacteriana que

promovem o efluxo do antibiótico do meio intracelular, através de bombeamento ativo dependente de energia (20, 31, 32).

A membrana externa (camada lipopolissacarídica) presente em bactérias Gram-negativas constitui uma barreira semipermeável à captação de antibióticos e substratos moleculares. A captação de moléculas hidrofílicas, como os β -lactâmicos, está limitada a pequenas porções da membrana externa, denominadas canais porínicos ou porinas (proteínas que regulam a passagem dessas moléculas para dentro da célula). Existe evidência razoável de que a principal porina da *P. aeruginosa* seja a denominada OprF, e que ela seja responsável pela baixa permeabilidade da membrana externa a maioria dessas moléculas. Apesar de ser produzida em grande quantidade, esta porina representa uma rota ineficiente de captação dos antimicrobianos, devido à heterogeneidade na formação de seu canal e de sua arquitetura molecular precária. Outras porinas menos comuns (25 a 35%) da membrana externa das *P. aeruginosa* possivelmente contribuem para uma permeabilidade residual inespecífica da membrana externa nessas bactérias (30). A permeabilidade dessa bactéria a antibióticos policatiônicos, como os aminoglicosídeos e as polimixinas, não depende dos canais porínicos. A penetração através da membrana externa envolve a interação desses antimicrobianos com cátions divalentes de moléculas da membrana externa que formam sítios ligantes, que normalmente possuem a função de estabilização da membrana. Essas ligações promovem a ruptura da membrana externa e penetração do antibiótico (30).

Os sistemas de bombas de efluxo, principalmente MexAB-OprM, são produzidos em grande quantidade pelas *P. aeruginosa* e acredita-se serem eles os principais responsáveis pela resistência intrínseca desse bacilo (33). Trata-se de um conjunto de três proteínas (MexB, MexA e OprM, localizadas respectivamente na membrana citoplasmática, no espaço periplásmico e na membrana externa) responsáveis pelo efluxo de substâncias,

entre elas um amplo número de antibióticos, do meio intracelular para o meio extracelular (30, 33).

Devido a esta resistência intrínseca, há um número limitado de agentes antimicrobianos com ação efetiva contra *P. aeruginosa*, incluindo-se neste grupo as penicilinas e cefalosporinas antipseudomonas (principalmente, piperacilina, ticarcilina, ceftazidima e cefepima), monobactams (aztreonam), carbapenênicos (imipenem e meropenem), fluorquinolonas, particularmente, a ciprofloxacina, e as polimixinas (polimixina B e colistina). Aminoglicosídeos são freqüentemente usados em associação com outros antimicrobianos, mas, geralmente, não são recomendados como agentes terapêuticos isoladamente (4).

1.5 Resistência Adquirida

A resistência aos antimicrobianos é um reconhecido problema clínico e de saúde pública. Acredita-se que as infecções causadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos resultam em mortalidade aumentada, hospitalizações prolongadas e aumento dos custos hospitalares comparativamente a infecções causadas por germes sensíveis, embora ainda não exista comprovação definitiva de tal fato (34). A razão para que isso ocorra é presumivelmente a maior chance de um tratamento ineficaz ou inadequado em pacientes infectados por bactérias resistentes. Vários estudos demonstraram que a resistência leva a um atraso na administração da terapia antimicrobiana adequada, o que está associado a piores desfechos clínicos (35). De outro modo, genes de resistência podem modificar a capacidade de sobrevivência dos patógenos, aumentando ou diminuindo sua virulência, ocasionando, teoricamente, infecções mais graves em pacientes infectados com bactérias resistentes mais virulentas. Porém, a relação entre resistência e virulência difere dependendo do organismo, do tipo do antibiótico e do mecanismo de resistência e,

até o momento, não existem estudos correlacionando aumento da virulência com mutações de resistência e desfechos clínicos desfavoráveis (35).

As estimativas do custo da resistência bacteriana têm sido muito diversas e, muitas vezes, conflitantes. Esta falta de reprodutibilidade deve-se, provavelmente, a problemas metodológicos dos estudos e aos métodos usados para identificar e medir os custos (36). Assim, as estimativas de custos anuais da resistência, nos Estados Unidos, têm variado de U\$ 4 milhões (37) a 30 bilhões de dólares (38).

A resistência adquirida da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos com ação específica antipseudomonas é bem conhecida, e a resistência a múltiplas drogas tem sido relatada em vários estudos, tornando-se um problema clínico comum na maioria dos grandes hospitais (5, 22, 25, 39, 40). A aquisição de resistência da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos parece estar associada a maior mortalidade e tempo de hospitalização (34).

Muitos dos mecanismos de resistência a esses agentes têm sido estudados e esclarecidos (30, 33, 41). A resistência às penicilinas e cefalosporinas antipseudomonas deve-se basicamente à produção de β -lactamases cromossomais tipo 1 da classificação de Bush-Jacoby-Medeiros (42) codificadas pelo gene estrutural designado AmpC, a sistemas de efluxo e, secundariamente, à diminuição da permeabilidade da membrana externa.

Outras classes de β -lactamases também são produzidas pela *P. aeruginosa*: PSE-1 e PSE-4 (tipo 2c, da referida classificação), de espectro restrito às penicilinas, sobretudo a carbenicilina; além de β -lactamases de espectro estendido como PER-1 (tipo 2be) e OXA (tipo 2d), que compreende uma série de enzimas originalmente derivadas de β -lactamases de menor espectro, como OXA-10 e OXA-2. Entretanto, as β -lactamases de espectro estendido, sobretudo, do tipo OXA são pouco comuns em *P. aeruginosa*, sendo relatadas em algumas cepas, principalmente na Turquia (33). Os monobactams apresentam maior

estabilidade frente a algumas dessas β -lactamases, mas também têm resistência determinada por sua produção.

Além do sistema MexAB-OprM, que é expresso constitutivamente pela *P. aeruginosa*, podendo ser hiperexpresso na dependência de uma mutação, outros sistemas de efluxo que têm como substrato antibióticos β -lactâmicos e fluorquinolonas podem ser expressos por essa bactéria. São eles: MexCD-OprJ, MexEF-OprN e MexXY-OprM (33).

A modificação de sítios de ligação aos antibióticos como as *penicillin-binding-proteins* (PBPs) não é um mecanismo de resistência importante aos β -lactâmicos em *P. aeruginosa*, embora tenha sido relatada resistência à piperacilina em pacientes com fibrose cística devido a esse mecanismo (41).

A produção de enzimas modificadoras, diminuindo sua ligação com o ribossoma, e a diminuição da permeabilidade da membrana externa são os principais mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos, embora sistemas de efluxo como o MexXY-OprM também estejam implicados (33).

As quinolonas têm resistência determinada por sistemas de efluxo e mutações na subunidade A da enzima DNA-girase, que impedem a ligação dessas drogas ao sítio-alvo dessa enzima (33, 41).

Os carbapenêmicos ou carbapenemas são antibióticos β -lactâmicos originalmente naturais, derivados de diferentes espécies de *Streptomyces*. Sua estrutura básica consiste de um anel β -lactâmico ligado ao um anel pentacíclico não-saturado, com um carbono ligado à posição 1 desse anel e uma cadeia hidroxietila ligada ao carbono 6 do anel β -lactâmico (31). O imipenem é um antibiótico sintético do grupo das carbapenemas utilizado em ambiente hospitalar. Derivado da tienamicina (precursor instável em soluções e sólidos, o

que impediu sua utilização clínica), o imipenem foi lançado em 1979 por Leanza e colaboradores, dos Laboratórios Merck Sharp & Dohme – EUA (31). Trata-se de um importante agente antimicrobiano no arsenal terapêutico de infecções por germes Gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa* multirresistentes (43), tanto em pacientes virgens de tratamento antibiótico, como em pacientes já submetidos a outros esquemas e que apresentaram falha aos mesmos. Farmacologicamente, ele oferece a vantagem de ser mais estável à maioria das β -lactamases produzidas por *P. aeruginosa* que outros β -lactâmicos com atividade antipseudomonas, não sendo afetado pela produção de β -lactamases codificadas pelo gene AmpC, graças à cadeia hidroxietila do carbono 6 do anel β -lactâmico. Adicionalmente, apresentam a capacidade de atravessar rapidamente a membrana externa destas bactérias (31, 32), por serem moléculas pequenas e *zwitter*-íons. Mais importante, as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) do imipenem não são afetadas por mecanismos de resistência de amplo espectro, como o sistema de efluxo MexAB-OprM, enquanto que este mecanismo fortemente co-determina as CIMs de penicilinas, cefalosporinas, meropenem, e outras classes de drogas não relacionadas, incluindo as quinolonas (32).

Entretanto, a *P. aeruginosa* torna-se rapidamente resistente ao imipenem pela perda de uma porina específica da membrana externa, denominada OprD. A função primária dessa proteína (porina OprD) é o transporte passivo de aminoácidos básicos através da membrana externa, porém, ela forma poros que são permeáveis aos carbapenêmicos, mas não a outros β -lactâmicos. A perda dessa porina eleva as CIMs do imipenem de 1 a 2 μ g/mL (típico nível de sensibilidade da *P. aeruginosa*) para 8 a 32 μ g/mL (níveis de resistência clínica). As CIMs de antibióticos não carbapenêmicos não são afetadas pela perda da OprD (32). A associação deste mecanismo com a hiperexpressão do sistema de efluxo MexAB-OprM determina a resistência da *P. aeruginosa* ao meropenem (32).

Outro mecanismo de resistência aos carbapenêmicos consiste na expressão de metalo- β -lactamases (tipo 3 de Bush-Jacoby-Medeiros), como IMP e VIM, capazes de hidrolizar estas drogas muito eficientemente. Este mecanismo de resistência é ainda considerado raro, tendo sido inicialmente descrito somente em alguns países, principalmente no Japão (44). Entretanto, cepas produtoras de metalo- β -lactamase têm sido descritas com maior frequência e, recentemente, cepas produtoras de metalo- β -lactamase (SPM-1) foram reportadas no Brasil (45), existindo razoável evidência de que essas enzimas serão um grande problema no futuro (46).

Paralelamente ao seu uso na terapêutica de infecções nosocomiais, a resistência ao imipenem tem aumentado entre as bactérias Gram-negativas, particularmente, *P. aeruginosa*. Nos EUA e América do Norte, níveis de resistência ao imipenem têm variado de 8 a 19% (47). Na Europa, 10 a 31% das cepas são resistentes ao imipenem, sendo que níveis tão altos como 64% foram reportados em UTIs na Grécia (4, 22). As cepas de *P. aeruginosa* na América Latina têm apresentado níveis de resistência a todas as classes de antimicrobianos mais elevados que outras regiões do mundo. A resistência ao imipenem varia de 12 a 38% (4, 6, 22, 47). No Brasil, segundo levantamento do SENTRY (1997-1999), 30% das *P. aeruginosa* apresentam resistência a imipenem (25).

1.6 Fatores de Risco

A identificação de fatores de risco para a aquisição de *P. aeruginosa* resistente aos antimicrobianos é de fundamental importância. Tem sido demonstrado que a terapêutica empírica inadequada em infecções por esta bactéria está associada a piores desfechos (10-13). A terapêutica das infecções causadas por *P. aeruginosa* resistentes a imipenem é ainda mais problemática, uma vez que estas cepas apresentam mais resistência a outras drogas com atividade antipseudomonas comparadas com cepas com sensibilidade a imipenem (8, 9). A identificação de fatores de risco poderia auxiliar os clínicos na escolha de terapêuticas

empíricas em infecções presumida ou confirmadamente causadas por *P. aeruginosa*. Além disso, espera-se que o conhecimento dos fatores de risco possa levar a intervenções nos padrões de prescrição de antimicrobianos e que essas mudanças possam levar a uma diminuição da resistência bacteriana e a um melhor desfecho para os pacientes (14).

Recentemente, tem-se destacado a importância da seleção de grupos-controle em estudos que examinam fatores de risco para resistência antimicrobiana (14-16).

Em estudos caso-controle, um princípio básico na escolha do grupo-controle é que estes pacientes sejam oriundos da mesma população que deu origem aos casos. Tem sido postulado que para estudos de fatores de risco para infecção ou colonização por bactérias resistentes a antibióticos o melhor grupo-controle seriam pacientes hospitalizados com o mesmo potencial de exposição à bactéria resistente que os pacientes-caso (14).

Geralmente, estudos de fatores de risco para bactérias resistentes têm utilizado como grupo-controle pacientes com o isolamento da forma sensível do organismo em estudo. Estes pacientes, de fato, não representam adequadamente a população que deu origem aos casos, mas somente uma pequena porção dessa (14-16). O *odds ratio* (OR) calculado em estudos com este desenho não são adequados para medir o efeito do tratamento com o antimicrobiano sobre o risco absoluto de um indivíduo adquirir a bactéria resistente. Se o antimicrobiano elimina o organismo sensível mas não tem nenhuma ação sobre o resistente, o OR calculado será elevado mesmo estando o risco do indivíduo de carrear o germe resistente inalterado (48). Na verdade, o uso de um antibiótico analisado como potencial fator de risco e com atividade contra a forma sensível do organismo protege o indivíduo de apresentar culturas positivas para o organismo sensível. Assim, cria-se um grupo-controle enviesado com menos potencial de ter sido exposto ao antibiótico com ação sobre o germe sensível (48). Pacientes selecionados aleatoriamente na mesma unidade dos pacientes-caso parecem ser o grupo-controle que melhor representa a população que deu

origem aos casos (14, 15). Os ORs obtidos de estudos com esse desenho medem o efeito direto do tratamento com o antimicrobiano (ou de outra variável) sobre o risco do indivíduo de colonização ou infecção pela bactéria resistente (48).

Por outro lado, estudos que comparam pacientes com germes resistentes com pacientes selecionados na mesma unidade podem estar na verdade determinando fatores de risco para a aquisição do germe, independente do perfil de sensibilidade. Assim, um estudo que compara germes resistentes com sensíveis poderia ser usado como um “estudo-controle”, ajudando a determinar, através de uma análise comparativa, o que é um real fator de risco para a aquisição de um germe resistente do que é um fator de risco para a aquisição do germe.

Além disso, segundo Lipsitch (48), o OR obtido comparando-se os casos com controles com a forma sensível do organismo é adequado para avaliar dois objetivos: o efeito do tratamento com o antibiótico sobre a promoção da resistência na comunidade (em nosso caso, pacientes hospitalizados) e a capacidade informativa da história prévia de uso de determinado antimicrobiano em um paciente com infecção pelo germe em estudo. Quanto ao primeiro objetivo, um importante modo com que os antibióticos promovem a resistência bacteriana em nível populacional é eliminando o estado de portador do organismo sensível. Como cepas sensíveis e resistentes estão constantemente competindo por nichos no hospedeiro, qualquer ação que diminua ou dificulte a transmissão de germes sensíveis estará promovendo a transmissão das cepas resistentes. Os ORs calculados comparando-se pacientes com formas resistentes com pacientes com formas sensíveis é capaz de refletir esse processo. Quanto ao segundo objetivo, os OR obtidos nesses estudos são capazes de responder a seguinte questão: “em um paciente com infecção provável ou confirmada por determinado organismo, qual é a chance deste organismo ser resistente a determinado antibiótico se esse paciente fez uso recente desse antimicrobiano?”. Portanto, ORs obtidos a partir dessas análises podem auxiliar em decisões terapêuticas (48).

Assim, através da comparação de dois modelos multivariáveis, pode-se compreender melhor a importância e a magnitude do efeito das variáveis como reais fatores de risco para a aquisição do germe resistente, assim como, pode-se inferir a sua importância como fator de risco para a promoção da resistência em um nível populacional. A Tabela 1 apresenta um resumo das características dos estudos conforme a escolha do grupo controle.

Tem sido demonstrado que a exposição ao imipenem é o principal fator de risco para a resistência a esta droga em *P. aeruginosa* (8, 16, 21, 49-51). Três estudos caso-controle para a identificação de fatores de risco para *P. aeruginosa* resistente a imipenem utilizando análise multivariável para controle de fatores de confusão foram realizados até o momento (8, 16, 51). Todos identificaram o imipenem como o principal fator de risco, embora diferentes magnitudes de efeito tenham sido encontradas, devido principalmente a diferentes metodologias empregadas nesses estudos na escolha dos grupos-controle. Outros fatores de risco também descritos são: transplante de órgãos (8), internação em UTI (16, 51), tempo de hospitalização (16, 51), e uso de antimicrobianos como ciprofloxacina (16), aminoglicosídeos (16, 51), piperacilina-tazobactam (51) e vancomicina (51). Entretanto, algumas dessas variáveis foram descritas com ORs clinicamente irrelevantes e outras, como alguns antimicrobianos, podem ter sido apontadas como fatores de risco devido à escolha inadequada de grupos controles. Portanto, mais evidências são necessárias para qualificá-las como reais fatores de risco para o isolamento de *P. aeruginosa* resistente a imipenem (51). A tabela 2 sumariza os achados dos três estudos caso-controle realizados até o momento.

Tabela 1. Características dos estudos que identificam fatores de risco para resistência bacteriana conforme a seleção dos grupos controles*.

Grupo controle	Representatividade da população de origem	OR	Potenciais vieses
Pacientes selecionados na mesma unidade	Representam adequadamente a população que deu origem aos casos.	Mede o efeito direto da variável sobre o risco do indivíduo de colonização ou infecção pelo germe resistente.	Pode identificar fatores de risco para o isolamento do germe independente do perfil de sensibilidade.
Pacientes com isolamento da forma sensível do microorganismo	Representam somente uma pequena parcela da população fonte.	Reflete o efeito do tratamento com antimicrobiano na promoção da resistência em nível populacional. Determina a capacidade informativa da terapêutica antimicrobiana prévia em pacientes com infecção pelo germe em estudo.	OR do antibiótico em estudo superestimado, mesmo estando o risco real inalterado. Falsa identificação de antibióticos com atividade contra formas sensíveis como fatores de risco.

*Baseada em (14-15, 48).

Tabela 2. Fatores de risco para *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem descritos em estudos caso-controlado.

Fatores de risco	Estudos			
	Troillet et al.(8)	Harris et al. (51)	Harris et al. (16)*	
	OR (IC 95%)†	OR (IC 95%)‡	OR (IC 95%)†	OR (IC 95%)‡
Imipenem	23,2 (4,1-132,7)	4,96 (2,88-8,57)	27,12 (13,01-52,90)	6,34 (3,66-11,00)
Transplante	3,4 (1,3-9,1)			
Vancomicina		1,80 (1,09-2,96)		
Piperacilina-tazobactam		2,39 (1,42-4,03)		
Aminoglicosídeo		2,19 (1,35-3,56)	2,38 (1,40-4,05)	3,28 (1,98-5,42)
Quinolona			3,25 (1,92-5,49)	
Tempo hospitalização		1,02 (1,01-1,04)		1,03 (1,01-1,04)
UTI		3,26 (1,82-5,87)		3,85 (2,16-6,86)

*Harris et al. realizaram dois estudos com grupos controles diferentes, entretanto, não realizaram uma análise comparativa entre eles.

†Grupo controle: pacientes com *P. aeruginosa* sensível a imipenem.

‡Grupo controle: pacientes internados na mesma unidade dos casos.

2 JUSTIFICATIVA

Sendo a *Pseudomonas aeruginosa* uma das principais causas de infecções hospitalares e considerando os seus níveis crescentes de resistência aos antimicrobianos, sobretudo ao imipenem, o estudo e a determinação de fatores de risco para a aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem é de suma relevância. O emprego de metodologia adequada é fundamental para a compreensão desses fatores e para estimar sua real magnitude de efeito.

3 OBJETIVO GERAL

Determinar fatores de risco para a aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem.

3.1 Objetivos Específicos

1. Identificar e discutir novos fatores de risco para a aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem.
2. Avaliar e discutir os fatores de risco previamente descritos em outros estudos.

4 REFERÊNCIAS

1. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:279-85.
2. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:301-11.
3. Quinn JP. Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens. *Clin Infect Dis* 1998;27(Suppl 1):S117-24.
4. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:229-33.
5. National Nosocomial Infections Surveillance System. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 – June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001;29:404-21.
6. Andrade SS, Jones RN, Gales AC, Sader HS. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centers: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother* 2003;52:140-41.
7. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. European SENTRY participants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:370-74.
8. Troillet N, Samore MH, Carmelli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997;25:1094-98.

9. Higgins PG, Fluit AC, Milatovic D, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial susceptibility of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2002;50:299-301.
10. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989;87:540-46.
11. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment: analysis of 189 episodes. Arch Intern Med 1996;156:2121-26.
12. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. Int J Infect Dis 1998;2:211-15.
13. Kang C, Kim S, Kim H, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis 2003;37:745-51.
14. Paterson DL. Looking for risk factors for acquisition of antibiotic resistance: a 21st century approach. Clin Infect Dis 2002;34:1564-67.
15. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. Clin Infect Dis 2001;32:1055-61.
16. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. Clin Infect Dis 2002;34:1558-63.
17. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bernnett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2310-35.

18. Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas* and *Burkholderia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. Manual of clinical microbiology 1999. p.517-25.
19. French GL, Phillips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall CG. Hospital epidemiology and infection control. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 980-99.
20. Olson B, Weistein RA, Nathan C, Chamberlin W, Kabins AS. Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: why infection control efforts have failed. J Infect Dis 1984;150:808-16.
21. Cailleaux V, Mulin B, Capellier G, Julliot MC, Thouverez M, Talon D. Epidemiological study of variations in β -lactam antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in two intensive care units. J Hosp Infect 1997;37:217-24.
22. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001;32(suppl 2):S146-55.
23. Ramsey BW. To cohort or not to cohort: how transmissible is *Pseudomonas aeruginosa*? Am J Respir Crit Care Med 2002;166:906-7.
24. National nosocomial infections surveillance system. National nosocomial infections (NNIS) system report, data summary from January 1990 – May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999;27:520-32.
25. Sader HS, Gales AC, Pfaller MA, et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. Braz J Infect Dis 2001;5:200-14.
26. Gales AC, Sader HS, Jones RN; SENTRY Participants Group (Latin America). Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). Diagn Microbiol Infect Dis 2002;44:289-99.
27. Rennie RP, Jones RN, Mutnick AH. Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY

Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:287-93.

28. Aliaga L, Mediavilla JD, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Med Microbiol* 2002;51:615-19.

29. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Colardyn F. Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 2003;53:18-24.

30. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1998;27(suppl 1):S93-99.

31. Tavares W. Resistência Bacteriana. In: Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. São Paulo: Atheneu; 2001. p.55-144.

32. Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Agent Chemother* 2001;47:247-50.

33. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634-40.

34. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic impact of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Int Med* 1999;159:1127-32.

35. Cosgrove SE, Carmeli Y. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. *Clin Infect Dis* 2003;36:1433-1437.

36. Howard D, Cordell R, McGowan JE, Packard RM, Scott II RD, Solomon SL. Measuring the economic costs of antimicrobial resistance in hospital settings: summary of the Centers for Disease Control and Prevention-Emory workshop. *Clin Infect Dis* 2001;33:1573-78.

37. McGowan JE. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2001;7:286-92.

38. Phelps CE. Bug/drug resistance: sometimes less is more. *Med Care* 1989;27:194-203.

39. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al. Antibiotic susceptibility among gram-negative bacilli in intensive care units in 5 european countries. *JAMA* 1999;281:67-71.
40. Harris A, Torres-Vieira C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1128-33.
41. Giamarellou H, Antoniadou A. Antipseudomonal antibiotics. *Med Clin North Am* 2001;85:19-42.
42. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
43. de Freitas ALP, Barth AL. Antibiotic resistance and molecular typing of *Pseudomonas aeruginosa*: focus on imipenem. *Braz J Infect Dis* 2002;6:1-7.
44. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:223-32.
45. Gales AC, Menezes LC, Silbert S, Sader HS. Dissemination in distinct brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- β -lactamase. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:699-702.
46. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:218-24.
47. Jones RN, Kirby JT, Beach ML, Biedenbach DJ, Pfaller MA. Geographic variations in activity of broad-spectrum beta-lactamases against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:239-43.
48. Lipsitch M. Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;32:1044-54.

49. Carmelli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risk factors associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379-82.

50. El Amari, Chamot E, Auckenthaler R, Pechère JC, Delden CV. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001;33:1859-64.

51. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:340-5.

5 ARTIGO EM INGLÊS

Submetido ao *Journal of Hospital Infection*.

**Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis
of two case-control studies in hospitalized patients**

Alexandre Prehn Zavascki, Ricardo Pedrini Cruz, Luciano Zubaran Goldani.

Infectious Diseases Unit, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Infectious Diseases Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Running title: Risk factor for imipenem-resistant *P. aeruginosa*

Corresponding author: Alexandre Prehn Zavascki.

Mail address: Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Serviço de Infectologia. 6690 Ipiranga Avenue. Zip code: 90610-000. Porto Alegre – RS. Brazil. Fax number: 33621850.

E-mail address: alexandrepz@yahoo.com

Financial support: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Ministry of Education, Brazil.

Summary

Risk factors for acquiring imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients were assessed at a tertiary care hospital. Two case-control studies with different control groups design were used. In study 1, patients with imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (IRPA) isolation (case group) were compared to patients randomly selected from the same unit of case patients. In study 2, case group was compared to patients with imipenem-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* (ISPA) isolation. Ninety-three patients with IRPA isolation and 93 control patients were included in study 1. Ninety-three IRPA patients and 65 patients with ISPA isolation were included in study 2. Carbapenem (odds ratio [OR], 5.82), mechanical ventilation (OR, 3.22), ≥ 1 hospital admission in the previous year (OR, 2.59) were associated with isolation of IRPA in study 1. A significant interaction between carbapenem and vancomycin was noted (OR for carbapenem in patients with vancomycin use, 43.71). In study 2, carbapenem exposure (OR, 12.82) and renal failure (OR, 5.00) were associated with IRPA isolation. Our study confirms carbapenem exposure as the main risk factor for isolation of IRPA and reports a possible interaction between the use of carbapenem and vancomycin in promoting this effect.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; Risk factor; Imipenem; Bacterial resistance; Case-control.

Introduction

Pseudomonas aeruginosa is a leading cause of nosocomial infection, particularly pneumonia, according to recent surveillance reports.^{1,2} This organism is also involved in urinary, wound and bloodstream infections. Infections due to *P. aeruginosa* are difficult to treat because of the limited therapeutic options and are usually associated with high rates of death despite the use of appropriate therapy.^{3,4} One of the main problems associated with *P. aeruginosa* is resistance to antimicrobial drugs. *P. aeruginosa* resistance to imipenem has been increasingly reported worldwide.⁵⁻⁷ The therapeutic challenge for these infections is usually more troublesome, since resistance to imipenem in *P. aeruginosa* is often more associated with resistance to other antipseudomonal drugs.^{8,9}

It has previously been shown that inadequate empirical antimicrobial therapy is associated with adverse outcomes.¹⁰⁻¹³ The identification of risk factors for antimicrobial resistance in *P. aeruginosa* could guide clinicians in their empirical therapeutic options to an individual patient. It is also expected that identification of risk factors might lead to interventions on antibiotic-prescribing patterns with decrease on bacterial resistance and improvement on the outcomes for these patients.¹⁴

Recently, it has been outlined the importance of control group selection in studies that examine risk factors for antimicrobial resistance.¹⁴⁻¹⁶ In the present study we aim to identify clinically significant risk factors for acquiring imipenem-resistant *P. aeruginosa* and to assess risk factors previously reported, using a comparative approach of two case-control studies with distinct control groups.

Methods

Two case-control studies were concurrently performed at Hospital São Lucas (HSL), a 600-bed tertiary-care teaching hospital. From September 1st, 2002 to July 1st, 2003, all patients who had nosocomial isolation of *P. aeruginosa* from any site were initially selected to the study. In study 1, case patients were those who presented the isolation of imipenem-resistant *P. aeruginosa* (IRPA) and control patients were randomly selected among patients hospitalized in the same unit of cases. In study 2, cases were patients with IRPA isolation and control patients were those who presented the isolation of imipenem-susceptible *P. aeruginosa* (ISPA).

Patients who had IRPA or ISPA isolation within 48 hours of admission were excluded as were control patients in study 1 that had been hospitalized for a period shorter than 48 hours. Control patients that presented IRPA isolation were excluded from these groups and selected to case group of both studies. Control patients of the study 1 that presented the ISPA isolation were excluded from this group and selected to control group of the study 2.

All *P. aeruginosa* were prospectively isolated and identified at the microbiology laboratory of HSL which utilized conventional microbiology methods.¹⁷ Antibiotic susceptibility was determined by Kirby-Bauer disk-diffusion method, according to NCCLS guidelines.¹⁸ The resistance to imipenem was confirmed by E-test.

The study was approved by the institutional ethics committee.

Data were collected from medical charts from case and control patients. Variables analyzed as risk factors included age, sex, comorbid conditions, Charlson score,¹⁹ intensive care unit (ICU) stay at the moment of isolation (only in study 2), length of hospital stay before the outcome of interest (referred as time at risk; for case and control patients of study 2, length of stay before isolation of *P. aeruginosa*; for controls of study 1, length of hospital stay), surgery before the outcome of interest, number of hospital admissions during the previous year, presence of iatrogenic immunosuppression (chemotherapy induced neutropenia and use of immunosuppressive drug), use of mechanical ventilation, and

treatment with antimicrobial drugs. Only antimicrobial drugs administered for at least 48 hours within 14 days before isolation of IRPA or ISPA and within 14 days before discharge from the hospital for control patients in study 1 were analyzed.

All statistical analysis were carried out using SPSS for Windows, version 10.0 (SPSS). Bivariate analysis was performed separately for each of the variables. ORs and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for binomial variables. *P* values were calculated by use of χ^2 test for categorical variables, and by the Student's *t* test or the Wilcoxon rank-sum test, for continuous variables.

Variables for which the *P* value was $<.1$ in bivariate analysis were included in a logistic regression model for multivariable analysis. Age and sex were included independent of *P* value. Risk factors were checked for confounding, colinearity and interaction. Confounders were included in the multivariable models if inclusion of the covariate changed the coefficient of any statistically significant variable in the logistic regression model by 10%. All tests were 2-tailed, and a *P* value of $<.05$ was considered significant in the multivariable model.

Results

A total of 189 *Pseudomonas aeruginosa* were identified at the microbiology laboratory. Ten *P. aeruginosa* were excluded because they were isolated from patients within 48 hours of hospital admission and 16 because they were isolated from patients with previous IRPA (4) or ISPA (12) isolation. Five patients initially selected as controls of study 2 presented IRPA and were included in the case groups. Two patients initially selected as controls of study 1 presented IRPA and ISPA isolation and were selected in case groups and control group of study 2, respectively.

A total of 93 patients with IRPA isolation, 93 control patients without *P. aeruginosa* isolation and 65 control patients with ISPA were included in the study. IRPA were most frequently recovered from respiratory secretions (33.4%), urine (26.9%), nasal swab (14%), blood (9.7%), surgical wound (5.4%), central venous line (3.2%), and other secretions (7.5%). The site of isolation of ISPA was as follow: respiratory secretions (41.5%), nasal swab (16.9%), urine (15.4%), blood (10.8%), surgical wound (3.1%), and other secretions (12.3%).

The results of bivariate analysis of risk factors for acquiring IRPA in studies 1 and 2 are outlined in table I. Multivariable logistic regression analysis in study 1 (table II) showed that at least 1 previous hospitalization in the last year was a significant risk factor for IRPA isolation (OR, 2.59; CI 95%, 1.20-5.56). Mechanical ventilation was also a risk factor (OR, 3.22; CI 95%, 1.52-6.83). Patients with IRPA isolation were more likely to be exposed to a carbapenem drug (48 patients, 52%), imipenem (28, 30.1%) or meropenem (20, 21.5%) during the 14 days before the date that a positive culture result was obtained. In this multivariable model, an important interaction between the use of carbapenem and vancomycin was shown to be significant a risk factor for IRPA (OR, 43.71; CI 95%, 4.46-428.53).

The multivariable logistic regression analysis in study 2 (table II) demonstrated that renal failure was associated with IRPA isolation (OR, 5.00; CI 95%, 1.28-19.53).

Carbapenem exposure was also a significant risk factor (OR, 12.82; CI 95%, 3.99-41.23). Neither vancomycin exposure nor the interaction between carbapenem with vancomycin did reach statistical significance in this model. The later variable was not included in the final model.

Discussion

The present study assessed potential risk factors for acquiring IRPA in hospitalized patients. We performed two studies with distinct control groups to better understand the association of the variables with the outcome.

It has been postulated that in studies of risk factors for isolation of nosocomial resistant bacterias, patients selected from the same unit of case patients seem to be the control group that optimally represent the source population that give rise to the case patients. The OR from studies with this design measures the direct effect of treatment on a person's risk of colonization or infection with the resistant bacteria.^{14-16, 20} However, this design can not differentiate whether the variable analysed is just a risk factor for the isolation of the bacteria or a risk factor for the resistant bacteria. Considering this issue, we also included a study with patients with ISPA isolation as control group in our analysis. Moreover, this design is well suited to address the effect of the variables on promoting bacterial resistance at a population level.²⁰

It has been demonstrated that imipenem is the main risk factor for acquiring IRPA.^{8,16,21-24} Troillet et al.⁸ showed an OR for the use of imipenem of 23.2 (CI 95%, 4.1-132.7) using control patients with ISPA. The OR for the use of carbapenem (unadjusted for vancomycin interaction) noted in the study 1 (OR, 5.82; CI 95%, 2.41-4.07) was similar with the OR reported by Harris et al. with similar control groups selection (OR, 4.96; CI 95%, 2.88-8.57 and OR, 6.34; CI 95%, 3.66-11.00).^{16,24} These results based on the studies designs represent the direct effect of the use of carbapenem on the risk of colonization or infection with IRPA.

Our study advances in the comprehension of the carbapenem exposure as a risk for IRPA by finding a significant interaction between the use of carbapenem and vancomycin. In patients that have not been exposed to vancomycin, the OR for carbapenem was 3.57 (CI 95%, 1.38-9.19). If patient have received vancomycin in the previous 14 days, the OR was 43.71 (CI 95%, 4.46-428.53). Harris et al.²⁴ have previously reported vancomycin as a risk

factor for IRPA isolation (OR, 1.80; CI 95%, 1.09-2.96), but have not reported the interaction between vancomycin and carbapenem. In contrast to this report, our study has not shown that use of vancomycin isolated is a significant risk factor for IRPA isolation.

In the study 2, carbapenem use was also a risk factor for IRPA, but with a higher OR (OR, 12.82; CI 95%, 3.99-41.23). This OR might represent the effect of carbapenem use on promoting resistance to imipenem in *P. aeruginosa* at a population level. The interaction between carbapenem and vancomycin was not statistically significant in this multivariable model, despite the higher OR for carbapenem and approximately the same frequency of exposure to vancomycin among control groups in the studies 1 and 2. These results suggest that vancomycin might not act directly on *P. aeruginosa* inducing or selecting resistance, but it might play a role in the microenvironment of patients by inhibiting the growth of competitive bacterias, favouring the growth of *P. aeruginosa* that are exposed to carbapenem.

Other risk factors identified in study 1 were mechanical ventilation (OR, 3.22; CI 95%, 1.52-6.83) and at least one hospital admission during the previous year (OR, 2.59; CI 95%, 1.20-5.56). Mechanical ventilation is a known risk factor for acquiring *P. aeruginosa*²⁵ and possibly not a risk factor for IRPA. The lack of correlation in study 2 supports this conclusion. Previous hospital admissions have not been reported to be a risk factor for IRPA in other studies. We have not shown hospital admissions in the previous year to be significant risk factor for IRPA in study 2 and it might also reflect just a risk for *P. aeruginosa* isolation.

Renal failure was noted as a risk factor for IRPA in study 2. This finding has not been reported in previous studies in *P. aeruginosa* and apparently has no biological explanation. Since it was controlled by antibiotic exposure and immunosuppressive drugs, this association could be related to the severity of the disease. Patients with renal failure presented a median Charlson score of 4 and those without renal failure the median score was 2 ($p < .001$). Other factors not fully captured by the other variables in this model might also explain this association. However, the lack of difference noted in study 1 suggests that it is probably not a clinically significant risk factor for acquiring IRPA. Other studies^{16,24} have reported time at risk as a risk factor for IRPA isolation but with clinically insignificant OR (1.02 and 1.03).

Despite the statistical significance in bivariate analysis of study 2 ($p < .01$), time at risk did not reach statistical significance in the logistic regression model.

The association between the use of aminoglycosides and piperacillin-tazobactam with IRPA have been reported in previous studies.^{16,24} We did not identify any association with these antibiotics, which might be due to the low exposure rates noted in our patients. Any association with ciprofloxacin was identified in our study, a finding reported by Harris¹⁶ using control patients with ISPA. Organ transplantation⁸ and ICU^{16,24} stay were also not identified as risk factors in our study. The latter variable might reflect just a risk for *P. aeruginosa* isolation since it has only been noted in studies with randomly selected patients as control-group.

In summary, using a comparative approach of two case-control studies with distinct control-groups, our study confirm that carbapenem exposure is the major risk factor for acquiring IRPA. We have assessed the effect of treatment with this class of drugs on a patient's risk of colonization or infection with IRPA and on promoting imipenem resistance in *P. aeruginosa* at a population level. Moreover, we have reported the concomitant exposure of carbapenem and vancomycin to be a risk factor for acquiring IRPA. This finding must be better investigated in further studies, since carbapenem and vancomycin have been increasingly prescribed in many hospitals worldwide.

Acknowledgements

We thank Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Ministry of Education of Brazil, for financial support; Dr. Luis Fernando Rodrigues, Cláudia Meirelles Leite and Fabiana Correa Soares for microbiology laboratorial support; Dr. Mario B. Wagner for statistical analysis; and Andrea Escobar Dias for database management.

References

1. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:279-85.
2. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:301-11.
3. Quinn JP. Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens. *Clin Infect Dis* 1998;27(Suppl 1):S117-24.
4. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:229-33.
5. National Nosocomial Infections Surveillance System. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 – June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001;29:404-21.
6. Andrade SS, Jones RN, Gales AC, Sader HS. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother* 2003;52:140-41.
7. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. European SENTRY participants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:370-74.
8. Troillet N, Samore MH, Carmelli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997;25:1094-98.

9. Higgins PG, Fluit AC, Milatovic D, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial susceptibility of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2002;50:299-301.
10. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Murder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989;87:540-46.
11. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment: analysis of 189 episodes. Arch Intern Med 1996;156:2121-26.
12. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. Int J Infect Dis 1998;2:211-15.
13. Kang C, Kim S, Kim H, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis 2003;37:745-51.
14. Paterson DL. Looking for risk factors for acquisition of antibiotic resistance: a 21st century approach. Clin Infect Dis 2002;34:1564-7.
15. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. Clin Infect Dis 2001;32:1055-61.
16. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. Clin Infect Dis 2002;34:1558-63.
17. Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas* and *Burkholderia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. Manual of clinical microbiology 1999. p.517-25.
18. NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial disk susceptibility test. Pennsylvania, 1999.

19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
20. Lipsitch M. Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;32:1044-54.
21. Cailleaux V, Mulin B, Capellier G, Julliot MC, Thouverez M, Talon D. Epidemiological study of variations in β -lactam antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in two intensive care units. *J Hosp Infect* 1997;37:217-24.
22. Carmelli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risk factors associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379-82.
23. El Amari, Chamot E, Auckenthaler R, Pechère JC, Delden CV. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001;33:1859-64.
24. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:340-5.
25. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bernnett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2310-35.

Table I. Bivariate analysis of risk factors for imipenem-resistant *P. aeruginosa* in studies 1 and 2.

Variables	Study 1				Study 2		
	Case	Control	OR (95% CI)	<i>P</i>	Control	OR (95% CI)	<i>P</i>
	n=93	n=93			n=65		
Sex, male	56 (60)	49 (53)	1.4 (0.8-2.4)	.37	43 (66)	0.8 (0.4-1.5)	.55
Age, years, mean±SD*	58±20	51±23	-	.02	50±25	-	.02
Charlson score†	2 (0-3)	2 (1-2)	-	.62	2 (1-2)	-	.12
Surgery	40 (43)	38 (41)	1.1 (0.6-2.0)	.89	25 (39)	1.2 (0.6-2.3)	.68
Comorbidity							
AIDS	2 (2)	3 (3)	0.7 (0.1-4.0)	1.00	1 (2)	1.4 (0.1-15.8)	.75
Cardiac	28 (30)	32 (34)	0.8 (0.4-1.5)	.64	14 (22)	1.6 (0.7-1.3)	.31
Cerebrovascular	18 (19)	13 (14)	1.5 (0.7-3.2)	.43	5 (8)	2.9 (1.0-3.2)	.02
Diabetes	23 (25)	14 (15)	1.9 (0.9-3.9)	.14	7 (11)	2.7 (1.1-6.8)	.03
Malignancy	12 (13)	15 (16)	0.8 (0.3-1.7)	.67	14 (22)	0.5 (0.2-1.3)	.22
Transplantation	3 (3)	3 (3)	1.0 (0.2-5.1)	.68	2 (3)	1.1 (0.2-6.5)	.68
Pulmonary	25 (27)	12 (13)	2.5 (1.2-5.3)	.03	16 (25)	1.1 (0.5-2.5)	.90
Renal failure	18 (19)	13 (14)	1.5 (0.7-3.2)	.43	3 (5)	5.0 (1.4-18.0)	<.01
Immunosuppression‡	13 (14)	8 (8)	-	.40	4 (6)	-	.40

Table I. Cont.

Variables	Study 1				Study 2		
	Case	Control		<i>P</i>	Control		<i>P</i>
	n=93	n ^a =93	OR (95% CI)		n=65	OR (95% CI)	
Antibiotic							
Aminoglycoside	4 (4)	3 (3)	1.3 (0.3-6.2)	1.00	7 (11)	0.4 (0.1-1.3)	.20
Ciprofloxacin	9 (10)	7 (8)	1.3 (0.5-3.7)	.79	2 (3)	3.4 (0.7-16.1)	.20
3 ^a gen. ceph. §	19 (20)	11 (12)	1.9 (0.9-4.3)	.16	11 (17)	1.3 (0.6-2.9)	.73
4 ^a gen. ceph.	17 (18)	14 (15)	1.3 (0.6-2.7)	.69	9 (14)	1.2 (0.6-3.4)	.60
Carbapenem	48 (52)	10 (11)	8.9 (4.1-19.2)	<.001	6 (9)	10.5 (4.1-26.7)	<.001
Piperacillin-tzb¶	4 (4)	2 (2)	2.0 (0.4-11.4)	.68	2 (3)	1.8 (0.3-9.5)	.77
Vancomycin	28 (30)	8 (9)	4.6 (2.0-10.7)	<.001	8 (12)	3.1 (1.3-7.3)	.02
Time at risk, days†	26 (11-39)	21(11-34)	-	.60	13 (6-26)	-	.01
Mechanical ventilation	47 (71)	19 (29)	4.0 (2.1-7.6)	<.001	24 (37)	1.7 (0.9-3.3)	.13
ICU stay	36 (39)	-	-	-	24 (37)	1.1 (0.6-2.1)	.48
Admissions past year†	0 (0-1)	0 (0-0)	-	.05	0 (0-1)	-	.85

Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated.

*SD, standard deviation.

†Median (percentile 25 – 75).

‡*P* value calculated by χ^2 considering the following variables: neutropenia, use of immunosuppressive drug (steroid, other drug and both).

§Third generation cephalosporin.

|| Fourth generation cephalosporin.

¶tzb, tazobactam.

Table II. Multivariable analysis of risk factors for imipenem-resistant *P. aeruginosa* in study 1 and 2.

Risk Factor	Study 1*		Study 2†	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Carbapenem‡	5.82 (2.41-4.07)	<.001	12.82 (3.99-41.23)	<.001
Carbapenem without vancomycin	3.57 (1.38-9.19)	.008	-	-
Carbapenem plus vancomycin	43.71 (4.46-428.53)	<.001	-	-
Mechanical ventilation	3.22 (1.52-6.83)	.002	-	-
≥1 admission last year	2.59 (1.20-5.56)	.015	-	-
Renal failure	-	-	5.00 (1.28-19.53)	.02

*OR calculated by multivariable logistic regression adjusted for age and sex.

†OR calculated by multivariable logistic regression adjusted for age, sex, vancomycin and time at risk.

‡Without considering vancomycin exposure.

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

**Fatores de risco para a aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem:
análise comparativa de dois estudos caso-controle**

Alexandre Prehn Zavascki, Ricardo Pedrini, Cruz, Luciano Zubaran Goldani

Serviço de Infectologia, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Serviço de Infectologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Título breve: Fatores de risco para *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem.

Autor correspondente: Alexandre Prehn Zavascki.

Endereço: Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Serviço de Infectologia. Av. Ipiranga, 6690. CEP: 90610-000. Porto Alegre – RS. Brasil. Fax: 33621850.

E-mail: alexandrepz@yahoo.com

Suporte financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Ministério da Educação, Brasil.

Resumo

Os fatores de risco para a aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem foram avaliados em um hospital terciário. Foram realizados dois estudos caso-controle com diferentes grupos-controle. No estudo 1, pacientes com o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem (PARI) foram comparados com pacientes aleatoriamente selecionados da mesma unidade dos pacientes-caso. No estudo 2, o grupo-caso foi comparado com pacientes com isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* sensível a imipenem (PASI). Noventa e três pacientes com o isolamento de PARI e 93 pacientes-controle foram incluídos no estudo 1. Noventa e três pacientes com isolamento de PARI e 65 pacientes com isolamento de PASI foram incluídos no estudo 2. Carbapenema (*odds ratio* [OR], 5,82), ventilação mecânica (OR 3,22), ≥ 1 internações hospitalares no último ano (OR, 2,59) estiveram associados com isolamento de PARI no estudo 1. Uma significativa interação entre carbapenema e vancomicina foi identificada (OR para carbapenêmico em pacientes em uso de vancomicina, 43,71). No estudo 2, exposição a carbapenêmico (OR, 12,82) e insuficiência renal (OR, 5,00) estiveram associados com isolamento de PARI. Nosso estudo confirma que a exposição à carbapenema é o principal fator de risco para o isolamento de PARI e relata uma possível interação entre o uso de carbapenemas e vancomicina na promoção deste efeito.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*; Fator de risco; Imipenem; Resistência bacteriana; Caso-controle.

Introdução

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma das principais causas de infecções nosocomiais, particularmente pneumonia, de acordo com recentes estudos de vigilância.^{1,2} Este organismo também está envolvido em infecções urinárias, de ferida operatória e de corrente sanguínea. Infecções por *P. aeruginosa* são difíceis de tratar devido a opções terapêuticas limitadas e estão usualmente associadas a alta letalidade a despeito de terapêutica apropriada.^{3,4} Um dos principais problemas associados à *P. aeruginosa* é a resistência antimicrobiana. A resistência da *P. aeruginosa* ao imipenem tem sido crescentemente reportada em todo o mundo.⁵⁻⁷ O desafio terapêutico nessas infecções é geralmente mais problemático uma vez que a resistência ao imipenem em *P. aeruginosa* está mais freqüentemente associada com resistência a outras drogas com atividade antipseudomonas.^{8,9}

Tem sido demonstrado que a terapêutica empírica inadequada está associada com desfechos desfavoráveis.¹⁰⁻¹³ A identificação de fatores de risco para *P. aeruginosa* resistente a antimicrobianos poderia guiar os clínicos em suas opções de terapêutica empírica. Além disso, é esperado que a identificação de fatores de risco poderia levar a intervenções nos padrões de prescrição de antimicrobianos com diminuição da resistência bacteriana e melhora dos desfechos clínicos para os pacientes.¹⁴

Recentemente, tem-se destacado a importância da seleção de grupos-controle em estudos que examinam fatores de risco para resistência antimicrobiana.¹⁴⁻¹⁶ Neste estudo, pretendemos identificar fatores de risco clinicamente significativos para a aquisição de *P. aeruginosa* resistente a imipenem (PARI) e avaliar fatores de risco previamente descritos, através de uma abordagem comparativa de dois estudos caso-controle com diferentes grupos-controle.

Métodos

Dois estudos caso-controle foram paralelamente realizados no Hospital São Lucas (HSL), um hospital universitário com 600 leitos. De 1º de setembro de 2002 a 1º de julho de 2003, todos os pacientes que apresentaram o isolamento de *P. aeruginosa* de qualquer sítio foram inicialmente selecionados para o estudo. No estudo 1, os casos foram aqueles que apresentaram o isolamento de PARI e os controles foram aleatoriamente selecionados entre pacientes internados na mesma unidade dos pacientes caso. No estudo 2, os casos foram pacientes com isolamento de PARI e os controles foram pacientes que apresentaram o isolamento de *P. aeruginosa* sensível a imipenem (PASI).

Os pacientes que tiveram o isolamento de PARI ou PASI com menos de 48 horas de internação foram excluídos, assim como pacientes-controle do estudo 1 internados há menos de 48 horas no momento de sua seleção. Os controles que apresentaram o isolamento de PARI foram excluídos desses grupos e incluídos no grupo-caso de ambos os estudos. Os controles do estudo 1 que apresentaram o isolamento de PASI foram excluídos desse grupo e incluídos no grupo-controle do estudo 2.

Todas as *P. aeruginosa* foram prospectivamente identificadas no laboratório de microbiologia do HSL, que utilizou métodos microbiológicos convencionais.¹⁷ Os testes de sensibilidade foram realizados pelo método de disco-difusão (Kirby-Bauer), de acordo com as recomendações do NCCLS.¹⁸ A resistência ao imipenem foi confirmada por E-teste.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes. As variáveis analisadas como potenciais fatores de risco foram: idade, sexo, comorbidades, escore de Charlson¹⁹, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) no momento do isolamento (somente no estudo 2), tempo de hospitalização antes do desfecho (denominado tempo em risco; para casos e controle do grupo 2, tempo de hospitalização antes do isolamento da *P. aeruginosa*; para controles do estudo 1, tempo de internação completo), cirurgia antes do desfecho, número de internações prévias no último ano, presença de imunossupressão iatrogênica

(neutropenia induzida por quimioterapia e uso de drogas imunossupressoras), uso de ventilação mecânica e tratamento com antimicrobianos. Somente antimicrobianos administrados por no mínimo 48 horas nos últimos 14 dias antes do isolamento da PARI ou PASI e nos últimos 14 dias antes da alta hospitalar para os controles do estudo 1 foram analisados.

As análises estatísticas foram realizadas no SPSS, versão 10.0 (SPSS). Análises bivariadas foram realizadas separadamente para cada variável. *Odds ratios* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para variáveis dicotômicas. O valor *P* foi calculado pelo teste χ^2 para variáveis categóricas e pelo teste *t* de Student ou Wilcoxon-Mann-Whitney para variáveis contínuas.

As variáveis em que o valor *P* foi $< 0,1$ na análise bivariada foram incluídas no modelo de regressão logística. Idade e sexo foram incluídos independentemente do valor *P*. Os fatores de risco foram checados para confundimento, colinearidade e interação. Os confundidores foram incluídos no modelo se a inclusão da covariável modificou o coeficiente de qualquer variável estatisticamente significativa em pelo menos 10%. Todos os testes foram bicaudais e um valor *P* $< 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Um total de 189 *Pseudomonas aeruginosa* foram identificadas no laboratório de microbiologia do HSL. Dez *P. aeruginosa* foram excluídas porque foram isoladas de pacientes com menos de 48 horas de internação e 16 porque foram isoladas de pacientes com isolamento prévio de PARI (4) e PASI (12). Cinco pacientes inicialmente selecionados como controles do estudo 2 apresentaram o isolamento de PARI e foram incluídos nos grupos caso. Dois pacientes inicialmente selecionados como controles do estudo 1 apresentaram o isolamento de PARI e PASI e foram incluídos nos grupos-caso e no grupo-controle do estudo 2, respectivamente.

Um total de 93 pacientes com isolamento de PARI, 93 pacientes-controle sem isolamento de *P. aeruginosa* e 65 pacientes-controle com isolamento de PASI foram incluídos no estudo. PARI foram mais freqüentemente isoladas de secreções respiratórias (33,4%), urina (26,9%), *swab* nasal (14%), sangue (9,7%), ferida operatória (5,4%), cateter venoso central (3,2%), e outras secreções (7,5%). Os sítios de isolamento das PASI foram os seguintes: secreções respiratórias (41,5%), *swab* nasal (16,9%), urina (15,4%), sangue (10,8%), ferida operatória (3,1%), e outras secreções (12,3%).

Os resultados da análise bivariada dos fatores de risco para a aquisição de PARI nos estudos 1 e 2 estão apresentados na Tabela I. A análise multivariável do estudo 1 (Tabela II) demonstrou que ao menos uma internação prévia no último ano foi um fator de risco significativo para o isolamento de PARI (OR, 2,59; IC 95%, 1,20-5,56). Ventilação mecânica também foi um fator de risco (OR, 3,22; IC 95%, 1,52-6,83). Os pacientes com isolamento de PARI foram mais expostos a uma carbapenema (48 pacientes, 52%), imipenem (28, 30,1%) ou meropenem (20, 21,5%) nos últimos 14 dias antes da data em que a cultura positiva foi obtida. Nesse modelo de análise multivariável, uma importante interação entre uso de carbapenemas e vancomicina foi encontrada como um significativo fator de risco para a aquisição de PARI (OR, 43.71; IC 95%, 4.46-428.53).

A análise multivariável do estudo 2 (Tabela II) demonstrou que insuficiência renal esteve associada com o isolamento de PARI (OR, 5,00; IC 95%, 1,28-19,53). A exposição a carbapenema também foi um fator de risco significativo (OR, 12,82; IC 95%, 3,99-41,23). A exposição à vancomicina e a interação entre uso de vancomicina e carbapenema não alcançaram significância estatística nesse modelo. A última variável não foi incluída no modelo final.

Discussão

O presente estudo avaliou potenciais fatores de risco para a aquisição de PARI em pacientes hospitalizados. Nós realizamos dois estudos com diferentes grupos-controle para melhor entender a associação das variáveis com o desfecho.

Tem sido postulado que, em estudos de fatores de risco para o isolamento nosocomial de bactérias resistentes, pacientes selecionados da mesma unidade dos pacientes-caso parecem ser o grupo-controle que melhor representa a população que deu origem aos casos. Os ORs obtidos de estudos com esse desenho medem o efeito direto do tratamento sobre o risco do indivíduo de colonização ou infecção pela bactéria resistente.^{14-16,20} Entretanto, esse desenho não pode diferenciar se a variável analisada é somente um fator de risco para o isolamento da bactéria ou da bactéria resistente. Considerando esse assunto, também incluímos um estudo com pacientes com PASI como grupo-controle em nossa análise. Além disso, esse desenho é adequado para avaliar o efeito das variáveis na promoção da resistência em nível populacional.²⁰

Tem sido demonstrado que o imipenem é o principal fator de risco para a aquisição de PARI.^{8,16,21-24} Troillet et al.⁸ encontraram um OR para uso de imipenem de 23,2 (IC 95%, 4,1-132,7) usando pacientes com isolamento de PASI como grupo-controle. O OR para o uso de carbapenemas (não ajustado para a interação com a vancomicina) encontrado no estudo 1 (OR, 5,82; IC 95%, 2,41-4,07) foi similar ao OR para o uso de imipenem reportado por Harris et al. em dois estudos recentes com seleção de grupos-controle semelhantes (OR, 4,96; IC 95%, 2,88-8,57 e OR, 6,34; IC 95%, 3,66-11,00).^{16,24} Esses resultados baseados nos desenhos dos estudos representam o efeito direto do uso do carbapenemas no risco de colonização ou infecção por PARI.

Nosso estudo avança na compreensão da exposição a carbapenemas como fator de risco para PARI através do achado de uma significativa interação entre o uso de carbapenemas e vancomicina. Em pacientes que não foram expostos à vancomicina, o OR para carbapenema foi 3,57 (IC 95%, 1,38-9,19). Se o paciente recebeu vancomicina nos

últimos 14 dias, o OR foi 43,71 (IC 95%, 4,46-428,53). Harris et al.²⁴ reportaram previamente a vancomicina como fator de risco para o isolamento de PARI (OR, 1,80; IC 95%, 1,09-2,96), mas não relataram a interação entre vancomicina e carbapenemas. Diferentemente desse relato, nosso estudo não demonstrou que a vancomicina isoladamente é um fator de risco significativo para o isolamento de PARI.

No estudo 2, o uso de carbapenemas também foi um fator de risco, mas com um OR maior (OR, 12,82; IC 95%, 3,99-41,23). Esse OR representaria o efeito do tratamento com carbapenemas na promoção de resistência ao imipenem em *P. aeruginosa* em nível populacional. A interação entre carbapenemas e vancomicina não foi estatisticamente significativa nesse modelo de regressão logística, apesar do OR para carbapenemas mais elevado e da semelhante frequência de exposição à vancomicina entre os grupos-controle 1 e 2. Esses resultados sugerem que a vancomicina poderia não atuar diretamente nas *P. aeruginosa* induzindo ou selecionando resistência, mas ela exerceria um papel no microambiente dos pacientes inibindo o crescimento de bactérias competidoras, favorecendo o crescimento de *P. aeruginosa* que são expostas às carbapenemas.

Outros fatores de risco identificados no estudo 1 foram ventilação mecânica (OR, 3,22; IC 95%, 1,52-6,83) e uma ou mais internação hospitalar no último ano (OR, 2,59; IC 95%, 1,20-5,56). Ventilação mecânica é um conhecido fator de risco para aquisição de *P. aeruginosa*²⁵ e possivelmente não é um fator de risco para PARI. A ausência de correlação no estudo 2 apoia essa conclusão. Internações hospitalares prévias não haviam sido reportadas como um fator de risco para PARI em outros estudos. Nós não demonstramos que internações prévias no último ano sejam um fator de risco significativo para PARI no estudo 2 e isso poderia também apenas refletir um fator de risco para *P. aeruginosa*.

A insuficiência renal foi notada como um fator de risco no estudo 2. Esse achado não foi reportado em estudos anteriores em *P. aeruginosa* e aparentemente não tem explicação biológica. Uma vez que foi controlada para exposições a antibióticos e drogas imunossupressoras, esta associação poderia estar relacionada à gravidade dos pacientes. Pacientes com doença renal apresentaram um escore de Charlson mediano de 4 e naqueles

sem doença o escore mediano foi 2, $p < 0,001$. Outros fatores não completamente captados nesse modelo também poderiam explicar tal associação. Outros estudos^{16,24} relataram tempo em risco como um fator de risco para o isolamento de PARI, porém com ORs clinicamente insignificantes (1,02 e 1,03). Apesar de estatisticamente significativo na análise bivariada do estudo 2 ($p < .01$), o tempo em risco não alcançou significância estatística no modelo de regressão logística.

Associação entre aminoglicosídeos e piperacilina-tazobactam com o isolamento de PARI foi reportada em outros estudos^{16,24}. Nós não identificamos nenhuma associação com esses antimicrobianos, o que poderia ser devido às baixas exposições notadas em nosso estudo. Nenhuma associação com ciprofloxacina foi identificada no nosso estudo, um achado relatado por Harris¹⁶ quando usou pacientes com isolamento de PASI como grupo controle. Transplante de órgãos⁸ e internação em UTI^{16,24} também não foram identificados como fatores de risco em nosso estudo. A última variável poderia somente refletir um fator de risco para *P. aeruginosa* uma vez que foi somente demonstrada em estudos com pacientes randomicamente selecionados como grupo controle.

Em resumo, através de uma abordagem comparativa de dois estudos caso-controle com grupos-controle distintos, nosso estudo confirma que a exposição a carbapenêmicos é o principal fator de risco para a aquisição de PARI. Avaliamos o efeito do tratamento com essa classe de drogas no risco do paciente de colonização ou infecção por PARI e na promoção de resistência em nível populacional. Além disso, reportamos o uso concomitante de carbapenemas e vancomicina como um fator de risco para a aquisição de PARI. Esse achado deve ser melhor investigado em estudos adicionais, uma vez que carbapenemas e vancomicina têm sido crescentemente prescritos em muitos hospitais do mundo.

Agradecimentos

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES pelo suporte financeiro, ao Dr. Luis Fernando Rodrigues, Cláudia Meirelles Leite e Fabiana Correa Soares pelo apoio do Laboratório de Microbiologia, ao Dr. Mario B. Wagner pelas contribuições na análise estatística e à Andrea Escobar Dias pelo manejo do banco de dados.

Referências

1. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:279-85.
2. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:301-11.
3. Quinn JP. Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens. *Clin Infect Dis* 1998;27(Suppl 1):S117-24.
4. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:229-33.
5. National Nosocomial Infections Surveillance System. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 – June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001;29:404-21.
6. Andrade SS, Jones RN, Gales AC, Sader HS. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother* 2003;52:140-41.
7. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. European SENTRY participants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:370-74.
8. Troillet N, Samore MH, Carmelli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997;25:1094-98.

9. Higgins PG, Fluit AC, Milatovic D, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial susceptibility of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2002;50:299-301.
10. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Murder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989;87:540-46.
11. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment: analysis of 189 episodes. Arch Intern Med 1996;156:2121-26.
12. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. Int J Infect Dis 1998;2:211-15.
13. Kang C, Kim S, Kim H, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis 2003;37:745-51.
14. Paterson DL. Looking for risk factors for acquisition of antibiotic resistance: a 21st century approach. Clin Infect Dis 2002;34:1564-67.
15. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. Clin Infect Dis 2001;32:1055-61.
16. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. Clin Infect Dis 2002;34:1558-63.
17. Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas* and *Burkholderia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. Manual of clinical microbiology 1999. p.517-25.
18. NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial disk susceptibility test. Pennsylvania, 1999.

19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
20. Lipsitch M. Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;32:1044-54.
21. Cailleaux V, Mulin B, Capellier G, Julliot MC, Thouverez M, Talon D. Epidemiological study of variations in β -lactam antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in two intensive care units. *J Hosp Infect* 1997; 37:217-24.
22. Carmelli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risk factors associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379-82.
23. El Amari, Chamot E, Auckenthaler R, Pechère JC, Delden CV. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001;33:1859-64.
24. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:340-45.
25. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bernnett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2310-35.

Tabela I. Análise bivariada dos fatores de risco para *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem nos estudos 1 e 2.

Variáveis	Estudo 1				Estudo 2		
	Caso	Controle		P	Controle		P
	n=93	n=93	OR (IC 95%)		n=65	OR (IC 95%)	
Sexo, masculino	56 (60)	49 (53)	1,4 (0,8-2,4)	0,37	43 (66)	0,8 (0,4-1,5)	0,55
Idade, anos, média±DP*	58±20	51±23	-	0,02	50±25	-	0,02
Escore de Charlson†	2 (0-3)	2 (1-2)	-	0,62	2 (1-2)	-	0,12
Cirurgia	40 (43)	38 (41)	1,1 (0,6-2,0)	0,89	25 (39)	1,2 (0,6-2,3)	0,68
Comorbidade							
AIDS	2 (2)	3 (3)	0,7 (0,1-4,0)	1,00	1 (2)	1,4 (0,1-15,8)	0,75
Cardíaca	28 (30)	32 (34)	0,8 (0,4-1,5)	0,64	14 (22)	1,6 (0,7-1,3)	0,31
Cerebrovascular	18 (19)	13 (14)	1,5 (0,7-3,2)	0,43	5 (8)	2,9 (1,0-3,2)	0,02
Diabetes	23 (25)	14 (15)	1,9 (0,9-3,9)	0,14	7 (11)	2,7 (1,1-6,8)	0,03
Neoplasia	12 (13)	15 (16)	0,8 (0,3-1,7)	0,67	14 (22)	0,5 (0,2-1,3)	0,22
Transplante	3 (3)	3 (3)	1,0 (0,2-5,1)	0,68	2 (3)	1,1 (0,2-6,5)	0,68
Pulmonar	25 (27)	12 (13)	2,5 (1,2-5,3)	0,03	16 (25)	1,1 (0,5-2,5)	0,90
Insuficiência renal	18 (19)	13 (14)	1,5 (0,7-3,2)	0,43	3 (5)	5,0 (1,4-18,0)	<0,01
Imunossupressão‡	13 (14)	8 (8)	-	0,40	4 (6)	-	0,40

Tabela I. Cont.

Variáveis	Estudo 1				Estudo 2		
	Caso	Controle	OR (IC 95%)	P	Controle	OR (IC 95%)	P
	n=93	n=93			n=65		
Antibióticos							
Aminoglicosídeo	4 (4)	3 (3)	1,3 (0,3-6,2)	1,00	7 (11)	0,4 (0,1-1,3)	0,20
Ciprofloxacina	9 (10)	7 (8)	1,3 (0,5-3,7)	0,79	2 (3)	3,4 (0,7-16,1)	0,20
Cef. 3 ^a ger. §	19 (20)	11 (12)	1,9 (0,9-4,3)	0,16	11 (17)	1,3 (0,6-2,9)	0,73
Cef. 4 ^a ger.	17 (18)	14 (15)	1,3 (0,6-2,7)	0,69	9 (14)	1,2 (0,6-3,4)	0,60
Carbapenema	48 (52)	10 (11)	8,9 (4,1-19,2)	<0,001	6 (9)	10,5 (4,1-26,7)	<0,001
Piperacilina-tzb¶	4 (4)	2 (2)	2,0 (0,4-11,4)	0,68	2 (3)	1,8 (0,3-9,5)	0,77
Vancomicina	28 (30)	8 (9)	4,6 (2,0-10,7)	<0,001	8 (12)	3,1 (1,3-7,3)	0,02
Tempo em risco, dias†	26 (11-39)	21(11-34)	-	0,60	13 (6-26)	-	0,01
Ventilação mecânica	47 (71)	19 (29)	4.0 (2.1-7.6)	<0,001	24 (37)	1,7 (0,9-3,3)	0,13
UTI	36 (39)	-	-	-	24 (37)	1,1 (0,6-2,1)	0,48
Internações prévias†	0 (0-1)	0 (0-0)	-	0,05	0 (0-1)	-	0,85

Dados são no. (%) de pacientes, a menos que indicado de outra forma.

*DP, desvio padrão.

†Mediana (percentil 25 – 75).

‡P calculado pelo χ^2 considerando as seguintes variáveis: neutropenia, uso de drogas imunossupressoras (corticosteróide, outras drogas e ambos).

§Cefalosporina de terceira geração.

|| Cefalosporina de quarta geração.

¶tzb, tazobactam

Tabela II. Análise multivariável dos fatores de risco para *P. aeruginosa* resistente a imipenem nos estudos 1 e 2.

Fator de Risco	Estudo 1*		Estudo 2†	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Carbapenema ‡	5,82 (2,41-4,07)	<0,001	12,82 (3,99-41,23)	<0,001
Carbapenema sem vancomicina	3,57 (1,38-9,19)	0,008	-	-
Carbapenema com vancomicina	43,71 (4,46-428,53)	<0,001	-	-
Ventilação mecânica	3,22 (1,52-6,83)	0,002	-	-
≥1 internação no último ano	2,59 (1,20-5,56)	0,015	-	-
Insuficiência renal	-	-	5,00 (1,28-19,53)	0,02

*OR calculado por regressão logística ajustado para sexo e idade.

†OR calculado por regressão logística ajustado para sexo, idade, exposição a vancomicina e tempo em risco.

‡Sem considerar exposição à vancomicina.

7 ANEXOS

7.1 Questionários de pesquisa

CASO ficha nº: _____ código amostra: _____

Fatores de risco para o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem

Identificação: _____ **Idade:** _____ **Leito:** _____ **Unidade:** _____
Sexo: (m) (f)

Registro: _____ **Data da internação:** ___ / ___ / ___

- Bactéria:

Pseudomonas aeruginosa **resistente** a imipenem () **Data do isolamento:** ___ / ___ / ___
MIC> _____

Perfil de sensibilidade:

ciprofloxacina () amicacina () Piperacilina/tazobactam () ceftazidima () polimixina B ()
 aztreonam () cefepima () meropenem ()

Sítio de isolamento:

urina () escarro () aspirado traqueal () LBA () cateter venoso () sangue () outro () _____

- Comorbidades:

doença cardíaca () câncer () diabetes () doença cérebro-vascular () doença hepática () AIDS ()
 doença renal () doença pulmonar () transplante de órgão () outras () _____

- Escore de Charlson: _____

- Hospitalização:

internações prévias no último ano (n°) ()

internação em UTI (s) (n)

procedimento cirúrgico (s) (n)

ventilação mecânica (s) (n)

- Imunossupressão (s) (n)

neutropenia: <1000 neutrófilos ()

droga imunossupressora (s) (n) corticosteróide () outra () _____

- Antibióticos:

Uso de ATB durante a internação: sim () não ()

imipenem () meropenem () piperacilina/tazobactam () ampicilina/sulbactam () amox/clavulanato ()
 vancomicina () cefalosporina 1ª geração () cefalosporina 2ª geração () ceftriaxona () ceftazidima ()
 cefotaxima () cefepima () macrolídeo () aminoglicosídeo () ciprofloxacina () levo/gatifloxacina ()
 norfloxacina () tetraciclina () clindamicina () metronidazol ()

Data do uso:

ATB 1: ___ / ___ / ___ a ___ / ___ / ___ ATB 4: ___ / ___ / ___ a ___ / ___ / ___

ATB 2: ___ / ___ / ___ a ___ / ___ / ___ ATB 5: ___ / ___ / ___ a ___ / ___ / ___

ATB 3: ___ / ___ / ___ a ___ / ___ / ___ ATB 6: ___ / ___ / ___ a ___ / ___ / ___

CONTROLE 1 ficha nº: _____**Fatores de risco para o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem**

Identificação: _____ **Idade:** _____ **Leito:** _____ **Unidade:** _____
Sexo: (m) (f)

Registro: _____ **Data da internação:** ____ / ____ / ____

Data da alta: ____ / ____ / ____

- Comorbidades:

doença cardiovasc. () câncer () diabetes () doença cérebro-vascular () doença hepática () AIDS ()
doença renal () doença pulmonar () transplante de órgão () outras () _____

- Escore de Charlson: _____

- Hospitalização:

internações prévias no último ano (nº) ()

internação em UTI (s) (n)

procedimento cirúrgico (s) (n)

ventilação mecânica (s) (n)

- Imunossupressão (s) (n)

neutropenia: <1000 neutrófilos ()

droga imunossupressora (s) (n) corticosteróide () outra () _____

- Antibióticos:

Uso de ATB durante a internação: sim () não ()

imipenem () meropenem () piperacilina/tazobactam () ampicilina/sulbactam () amox/clavulanato ()

vancomicina () cefalosporina 1ª geração () cefalosporina 2ª geração () ceftriaxona () ceftazidima ()

cefotaxima () cefepima () macrolídeo () aminoglicosídeo () ciprofloxacina () levo/gatifloxacina ()

norfloxacina () tetraciclina () clindamicina () metronidazol ()

Data do uso:

ATB 1: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____ ATB 4: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____

ATB 2: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____ ATB 5: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____

ATB 3: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____ ATB 6: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____

CONTROLE 2 ficha n°: _____ código amostra: _____

Fatores de risco para o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem

Identificação: _____ **Idade:** _____ **Leito:** _____ **Unidade:** _____
Sexo: (m) (f)

Registro: _____ **Data da internação:** ____ / ____ / ____

- Bactéria:

Pseudomonas aeruginosa **sensível** a imipenem () **Data do isolamento:** ____ / ____ / ____

Perfil de sensibilidade:

ciprofloxacina () amicacina () Piperacilina/tazobactam () ceftazidima () polimixina B ()
 aztreonam () cefepima () meropenem ()

Sítio de isolamento:

urina () escarro () aspirado traqueal () LBA () cateter venoso () sangue () outro () _____

- Comorbidades:

doença cardíaca () câncer () diabetes () doença cérebro-vascular () doença hepática () AIDS ()
 doença renal () doença pulmonar () transplante de órgão () outras () _____

- Escore de Charlson: _____

- Hospitalização:

internações prévias no último ano (n°) ()

internação em UTI (s) (n)

procedimento cirúrgico (s) (n)

ventilação mecânica (s) (n)

Imunossupressão (s) (n)

neutropenia: <1000 neutrófilos ()

droga imunossupressora (s) (n) corticosteróide () outra () _____

- Antibióticos:

Uso de ATB durante a internação: sim () não ()

imipenem () meropenem () piperacilina/tazobactam () ampicilina/sulbactam () amox/clavulanato ()
 vancomicina () cefalosporina 1ª geração () cefalosporina 2ª geração () ceftriaxona () ceftazidima ()
 cefotaxima () cefepima () macrolídeo () aminoglicosídeo () ciprofloxacina () levo/gatifloxacina ()
 norfloxacina () tetraciclina () clindamicina () metronidazol ()

Data do uso:

ATB 1: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____ ATB 4: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____
 ATB 2: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____ ATB 5: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____
 ATB 3: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____ ATB 6: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____