



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

ANDRÉ LUIZ DE ANDRADE ARAÚJO

**FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS
INFECTADOS COM BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES**

Recife

2022

ANDRÉ LUIZ DE ANDRADE ARAÚJO

**FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS
INFECTADOS COM BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Orientadora: Profa. Dra. Vera Magalhães da Silveira

Recife

2022

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

A663f Araújo, André Luiz de Andrade.
Fatores de risco de mortalidade em pacientes críticos infectados com bactérias
multidroga resistentes / André Luiz de Andrade Araújo. – 2022.
75 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Vera Magalhães da Silveira.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de
Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2022.

Inclui referências, apêndices e anexo.

1. Bactérias Multidroga Resistentes. 2. Mortalidade Hospitalar. 3. Paciente
Crítico. 4. Resistência Antimicrobiana. 5. Sepse. 6. Cuidados Críticos. I. Silveira, Vera
Magalhães da (Orientadora). II. Título.

616.9

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2022-287)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

ANDRÉ LUIZ DE ANDRADE ARAÚJO

**FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS
INFECTADOS COM BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Aprovado em: 18/08/2022.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Ana Catarina de Souza Lopes (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Michele Maria Gonçalves de Godoy (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Sylvia Maria de Lemos Hinrichsen (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Ao Sagrado Coração de Jesus, de onde emana toda a Sabedoria dos mestres.

Ao meu marido Elton, pela paciência, força e compreensão
e a toda minha família pela herança de valorização do trabalho
humilde.

AGRADECIMENTOS

Como sou um sujeito de sorte e muito mimado pelo Amor, seguem as duas páginas de agradecimentos depois de inúmeras tentativas de compactar a minha gratidão. Lá vai.

Ao meu avô Severino, que na vida de simplicidade severina, me ensinou a não reter o rio da vida em apegos sem sentido. A minha avó Gilmi (que saudade!), que certamente está radiante junto de Deus, expressando toda sua alegria pela conquista do neto através de muitos palavrões exclamativos. Obrigado pela fortaleza e brabeza vó! A minha avó Nair, que na resiliência e devoção ao seus amados, não me deixou dúvidas de que o amor é uma decisão para muito além dos sentimentalismos.

Aos meus pais, que mesmo sem entenderem as várias novidades do filho desbravador, sempre me protegeram e em mim de certa forma se eternizaram no meu modo de agir, pensar, amar e, sobretudo, ser humano. Obrigado por me terem feito trabalhador, lutador e aguerrido. Obrigado por tanto, principalmente quando o senhor e a senhora tinham tão pouco. Nunca me faltou nada. Sou muito feliz por ter os dois na minha vida! Espero retribuir um pouco o amor que recebi. A bênção do senhor e da senhora, por favor.

Ao meu marido e companheiro Elton, um dos meus torcedores mais fervorosos, daqueles que fazem a gente sempre achar o melhor dentro de si, só pra dar a alegria que eles merecem. Nêgo, obrigado por ter aguentado toda minha ansiedade e ausência e ter encarado junto comigo o desafio de retornar à academia depois de tanto tempo. Xero. Te amo muito, mesmo que não escreva isso sempre.

Às minhas irmãs Ana e Adriana, que mais do que um passaporte seguro para o meu passado, são amores gigantes e diversos que carrego no peito. A minha eterna neném Mariana, que me dá uma esperança arretada num futuro mais gentil e amoroso. A Samuel, que na alegria do “tio Dé!” me derrete todo.

A dona Biu, avó que ganhei quando Elton chegou na minha vida, por tanta ternura e confiança em Deus com seu silêncio puro. Mesmo não sendo caladinho como a senhora, tenho aprendido a me calar de vez em quando, e a vencer quase tudo na paciência. Xero!

Aos pacientes que acompanhei neste estudo, muitos dos quais me tornei amigo profundo pouco tempo antes da partida. Espero ter dado um pouco de sentido a outras vidas através dos vossos exemplos de humanidade diante da doença. Nunca os esquecerei. Vocês curaram muitas feridas deste médico. Obrigado!

A minha orientadora e amazona jedi de cura Vera Magalhães da Silveira! A senhora sabe

quanto fui amparado pela sua ternura e cuidado comigo. Tenho certeza de que Luminara Unduli existe, depois de tê-la conhecido! Obrigado por não me deixar esquecer que a vida é o agora e ela precisa ser punjante! Vou sentir saudades!

À professora Maria Amélia Maciel, pelas contribuições fundamentais na minha qualificação do projeto de pesquisa. Obrigado pela gentileza e doçura na docência.

Às professoras Ana Lopes e Sylvia Hinrichsen, pelas contribuições na minha qualificação e pela participação na minha banca de defesa da dissertação. É uma honra ter o meu nome atrelado ao das senhoras nesta etapa da vida acadêmica.

À dra. Michele Godoy, uma dessas chefes que vibram com o progresso de toda a sua equipe da UTI do HC-UFPE, e uma das maiores incentivadoras no meu ingresso no Mestrado acadêmico.

Por fim, e não menos importante, a todo contribuinte brasileiro, que sem nem imaginar, ajudou a custear meu curso de Mestrado em Medicina Tropical numa Universidade pública e de excelência inquestionável. Obrigado a todos vocês que, no pagamento dos impostos de um simples pacote de açúcar ou de fubá, até os pagamentos dos impostos mais complicados, ajudaram este brasileiro socialista a galgar mais uma etapa de formação. Espero retribuir a todos vocês, ajudando a construir uma sociedade um pouco mais justa e menos desigual, dentro do Sistema Único de Saúde e como cidadão. Viva Pernambuco! Viva o Brasil!

“A vida é um instante entre duas eternidades” (MARTIN, 1895. p.115).

RESUMO

Os pacientes críticos infectados por bactérias multidroga resistentes (MDR) constituem uma população específica de internados hospitalares, tanto pelas peculiaridades do quadro clínico, quanto pelos patógenos, frutos da pressão seletiva do meio. A análise dos fatores de risco específicos desta população pode melhorar os desfechos de mortalidade, diminuir os custos hospitalares, e servir de base para prevenção destas graves infecções. Assim, o presente estudo, com participação estrita de pacientes infectados por bactérias MDR, definidas de acordo com o consenso atual de especialistas no tema, buscou descrever e analisar os principais fatores de risco de mortalidade intra-hospitalares clínicos, microbiológicos e da assistência em saúde, 30 dias após o diagnóstico da infecção. Tratou-se de um estudo do tipo caso-controle, com análise bivariada dos pacientes, alocados em dois grupos após 30 dias da cultura índice positiva: um grupo com desfecho óbito (O) e o outro com desfecho sobrevivência (S). Foi realizado nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de 03 hospitais públicos do Recife-PE, de agosto de 2020 a julho de 2021. Diferenças foram significantes se $p < 0,05$ e com um poder de associação $\geq 80\%$, com base em estudo com desenho e objetivos semelhantes de relevância na literatura. Dos 79 participantes, 46,8% morreram e 53,2% sobreviveram após o acompanhamento. O grupo dos óbitos teve internamento menor (mediana [IIQ] O: 29,62 [18,81] vs. S: 46,31 [18,91] dias) e era mais grave à admissão na UTI (média [DP] O: 24,60 [8,02] vs. S: 21,09 [6,43] pontos no escore APACHE-II). Este grupo também usou acesso venoso periférico menos dias (mediana [IIQ] O: 11,07 [8,84] vs. S: 19,49 [15,49]), mais cateteres de hemodiálise (O: 56,8% vs. S: 38,1%), e traqueostomos por menor período (média [DP] O: 16,00 [8,25] vs. S: 32,31 [13,83] dias). Uso de vasopressores (O: 67,6% vs S: 42,8%) e inotrópicos (O: 37,8% vs S: 14,3%), assim como menos dias de dieta via oral (mediana [IIQ] O: 18,21 [21,63] vs. S: 24,77 [15,74]) ou por sondas enterais (mediana [IIQ] O: 14,59 [13,81] vs. S: 29,63 [17,17]), também tiveram associação com mortalidade. Conclui-se, portanto, que características clínicas, permanência hospitalar, dispositivos invasivos, suporte hemodinâmico e nutricional podem estar relacionados à mortalidade dos pacientes críticos infectados por bactérias MDR.

Palavras-chave: bactérias multidroga resistentes; mortalidade intra-hospitalar; paciente crítico; resistência antimicrobiana; sepse; terapia intensiva.

ABSTRACT

Critically ill patients infected with multidrug resistant bacteria (MDR) constitute a specific population of hospitalized patients, both due to the peculiarities of the clinical condition and the pathogens resultants of the selective pressure of the environment. The analysis of the risk factors specifically in this group can improve mortality outcomes, reduce hospital costs, and serve as a prevention basis for these serious infections. The present study, enrolling strictly critical patients infected with MDR bacteria (labeled accordingly consensus of experts on the subject), was aimed to describe and analyze the main clinical, microbiological and healthcare risk factors for in-hospital mortality, 30 days after diagnosis of infection. We conducted a case-control study, with bivariate analysis of the participants, allocated into two groups after 30 days of positive index culture: one group with death outcome (D) and the other with survival outcome (S). It was carried out in the Intensive Care Units (ICU) of 03 public hospitals in Recife-PE, from August 2020 to July 2021. Differences were significant if $p < 0.05$ and had an power association $\geq 80\%$, based on a study with similar design and objectives available. Of the 79 participants, 46.8% died and 53.2% survived after follow-up. The group of deaths had a shorter hospital stay (median [IQR] D: 29.62 [18.81] vs. S: 46.31 [18.91] days) and was sicker at ICU admission (mean [SD] D: 24.60 [8.02] vs. S: 21.09 [6.43] APACHE-II score). This group also used peripheral venous access for fewer days (median [IQR] D: 11.07 [8.84] vs. S: 19.49 [15.49]), more hemodialysis catheters (D: 56.8% vs. S: 38.1%), and tracheostomes for a shorter period (mean [SD] D: 16.00 [8.25] vs. S: 32.31 [13.83] days). Use of vasopressors (D: 67.6% vs S: 42.8%) and inotropes (D: 37.8% vs S: 14.3%), such as fewer days of oral diet (median [IQR] D: 18.21 [21.63] vs. S: 24.77 [15.74]) or by enteral tubes (median [IQR] D: 14.59 [13.81] vs. S: 29.63 [17,17]), were associated with mortality. In conclusion, clinical characteristics, length hospital stay, invasive devices, hemodynamic and nutritional support may be related to the mortality of critically ill patients infected with MDR bacteria.

Keywords: multidrug resistant bacteria; in-hospital mortality; critically ill patient; antimicrobial resistance; sepsis; intensive care.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Principais vias hospitalares envolvidas na transmissão de bactérias MDRs_____	25
Figura 2 - PAVM: Fatores de risco para infecção por MDRO em adultos _____	27
Figura 3 - Patogênese das infecções relacionadas aos dispositivos implantados_____	28
Figura 4 - Comparação com os estilos de vida das bactérias infectantes na comunidade X bactérias hospitalares presentes nos dispositivos implantados_____	29
Figura 5 - Fisiopatologia do choque séptico e disfunção miocárdica secundária_____	30
Figura 6 - Modelo teórico proposto para fatores de risco e de proteção em pacientes críticos infectados por bactérias multidroga resistentes_____	34
Fluxograma 1 - Recrutamento dos pacientes críticos infectados por bactérias MDR em 03 UTIs de hospitais públicos do Recife-PE, de agosto de 2020 a julho de 2021_____	56

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Dados demográficos e clínicos, internamento, bactérias MDR isoladas e sítios de infecção dos pacientes críticos admitidos em 03 UTIs de hospitais públicos em Recife-PE, no período de agosto de 2020 a julho de 2021_____57
- Tabela 2** - Dispositivos invasivos utilizados pelos pacientes críticos admitidos em 03 UTIs de hospitais públicos de Recife-PE, no período de agosto de 2020 a julho de 2021_58
- Tabela 3** - Suporte intensivo requerido pelos pacientes críticos admitidos em 03 UTIs de hospitais públicos de Recife-PE, no período de agosto de 2020 a julho de 2021_59
- Tabela 4** - Antimicrobianos profiláticos e terapêuticos prescritos aos pacientes críticos admitidos em 03 UTIs de hospitais públicos em Recife-PE, no período de agosto de 2020 a julho de 2021_____ 60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATB	Antimicrobiano
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APACHE-II	Acute Pshysiology and Chronic Health Evaluation-II
BGN	Bactéria Gram-Negativa
BGP	Bactéria Gram-Positiva
BrCAST	Brazilian Committe on Antimicrobial Susceptibly Testing
CA-MRSA	Staphylococcus aureus Meticilino-Resistente Adquirido na Comunidade
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDL-HD	Cateter Duplo Lúmen de Hemodiálise
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
COVID-19	Corona Virus Infectious Disease 2019
CTL-HD	Cateter Triplo Lúmen de Hemodiálise
CVC	Cateter Venoso Central
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESBL	β -Lactamase de Espectro Estendido
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HEMOPE	Hospital de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco
HSE-PE	Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco
IDSA	Infectious Disease Society of America
IPCS	Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IRAS	Infecções Relacionas à Assistência em Saúde
ISC	Infecção de Sítio Cirúrgico
ITU	Infecção do Trato Urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
MDR	Multidroga resistente
NDM-1	Metalo β -lactamase 1 de Nova Delhi
NPT	Nutrição Parenteral Total
O	Grupo dos Óbitos
PAI	Pressão Arterial Invasiva
PAVM	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PDR	PanDroga Resistente
PVL	Leucocidina de Panton-Valentine
S	Grupo dos Sobreviventes
SARS-CoV2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SNE/G	Sonda NasoEnteral ou Gástrica
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave

SVD	Sonda Vesical de Demora
TAII	Terapia Antimicrobiana Inadequada Inicial
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato gastrointestinal
TOT	Tubo orotraqueal
TQT	Traqueóstomo
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UTI	Unidade de terapia intensiva
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> Intermediário Resistente à Vancomicina
VMA	Ventilação Mecânica Assistida
VRSR	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Vancomicina
VRE	Enterococo Resistente à Vancomicina
XDR	Extensivo-Droga Resistente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	UMA POPULAÇÃO ESPECÍFICA DE PACIENTES	19
2.2	O PACIENTE, SUA CONDIÇÃO CLÍNICA E O INTERNAMENTO HOSPITALAR	19
2.3	BACTÉRIAS MDR	20
2.3.1	<i>Enterococcus faecium</i> (E)	20
2.3.2	<i>Staphylococcus aureus</i> (S)	21
2.3.3	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (K) e outras <i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de Carbapenemases	22
2.3.4	<i>Acinetobacter baumannii</i> (A)	23
2.3.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (P)	24
2.3.6	<i>Enterobacter spp.</i> (E)	24
2.4	DISPOSITIVOS UTILIZADOS EM UTI	25
2.4.1	Infecções do trato urinário relacionadas a sondas vesicais	26
2.4.2	Pneumonias associadas à ventilação mecânica	26
2.4.3	Infecções de corrente sanguínea associadas a cateteres intra-vasculares	28
2.5	SUORTE INTENSIVO	29
2.6	TERAPIA ANTIMICROBIANA	32
3	HIPÓTESE	34
3.1	MODELO TEÓRICO	34
4	OBJETIVOS	35
4.1	OBJETIVO GERAL	35
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
5	METODOLOGIA	36
5.1	DESENHO DO ESTUDO, POPULAÇÃO, LOCAL E PERÍODO	36
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
5.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
5.4	AMOSTRA	36
5.4.1	Tipo de amostragem	36
5.4.2	Cálculo amostral	37

5.5	OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA	37
5.5.1	Coleta de dados	37
5.6	DEFINIÇÃO DOS TERMOS E CLASSIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS	38
5.6.1	Definição dos termos	38
5.6.2	Variáveis	39
5.6.2.1	Variáveis Dependentes	39
5.6.2.2	Variáveis Independentes	40
6	RESULTADOS	47
6.1	ARTIGO ORIGINAL – FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE INTRA - HOSPITALAR EM PACIENTES CRÍTICOS INFECTADOS POR BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES (ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA CIÊNCIAS EM SAÚDE, E-ISSN: 2236-3785)	47
7	CONCLUSÕES	64
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)	71
	APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS	73
	ANEXO A - PONTUAÇÃO DO ESCORE APACHE II	75

1 INTRODUÇÃO

Embora as Unidades de Terapia Intensiva (UTI) totalizem menos de 10% do total de leitos dos hospitais em geral, é deste cenário a maior prevalência das Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS). Tal fato explica, em parte, a maior morbimortalidade em pacientes críticos submetidos a cuidados intensivos.

As últimas três décadas de evolução no suporte avançado à vida, foram acompanhadas pelo aumento da prevalência das infecções graves em pacientes críticos, elevando a cifras exorbitantes os custos das internações hospitalares. O primeiro levantamento brasileiro das infecções em UTI (MACHADO et al. 2017) – Sepsis Related Assessment Database: SPREAD - , que levou em consideração as diferenças regionais do país, apontou uma prevalência de 29,6% de ocupação dos leitos de UTI com sepse e choque séptico, com letalidade global de 55%. Este agravamento das infecções hospitalares neste cenário de cuidado decorre de outro fenômeno subjacente: a resistência, cada vez mais frequente, das bactérias hospitalares isoladas em culturas de espécimes biológicos, frente aos antimicrobianos disponíveis, designadas como bactérias multidroga resistentes (MDR). Embora a difusão da problemática pelas mídias à população em geral tenha sido intensa nos últimos vinte anos, publicações biomédicas da década de 60 do século passado (Editorial do NEJM, 1960) já alertavam sobre o surgimento das bactérias MDR, e apontavam a necessidade de serviços de vigilância em saúde especificamente voltados para o tema.

Ainda mais recente que a publicidade do tema, é a definição epidemiológica do termo pela comunidade científica mundial. Em 2012, (MAGIORAKOS et al. 2012), após consenso entre especialistas do European Centre for Disease Prevention and Control (Centro Europeu para Controle e Prevenção de Doenças) – ECDC e o Centers for Disease Control and Prevention (Centro para Controle e Prevenção de Doenças) – CDC dos Estados Unidos, houve a primeira padronização das definições de resistência antimicrobiana bacteriana, a princípio para *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, família *Enterobacteriaceae* (outras bactérias além da *Salmonella* e *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* O consenso tomou por base os pontos de corte para suscetibilidade aos antibióticos do Clinical Laboratory Standards Institute (Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais) – CLSI, do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Comitê Europeu para Testagem da Suscetibilidade Antimicrobiana) – EUCAST e do Food and Drug Administration (Administração de Comida e Drogas) – FDA, dos Estados Unidos. Desde então, uma bactéria é definida como MDR quando é resistente a pelo menos um agente antimicrobiano (ATB) em três ou mais categorias; como Extensivo-Droga Resistente (XDR) quando é resistente a quase todos os agentes antimicrobianos

testados, à exceção de 01 ou poucos representantes de determinada categoria (por exemplo, bactérias ainda com susceptibilidade à polimixina B e resistentes aos demais ATB); e como PanDroga Resistente (PDR) quando há resistências a todos os antimicrobianos testados.

Como se trata de um conceito recente e em difusão, os estudos sobre bactérias MDR ainda guardam heterogeneidade nas definições dos perfis de multi-droga resistência, nas metodologias adotadas, no seguimentos e nos desfechos dos pacientes, dificultando a reprodutibilidade de achados entre os estudos. Um exemplo claro está na revisão sistemática da literatura em andamento sobre o impacto e desfechos das infecções por bactérias MDR na Europa (ANAYABAZ et al. 2020), com inclusão de estudos com desenhos muito diversos entre si, e restrição das bactérias MDR a cinco categorias de microrganismos. Outra metanálise, grega, (VARDAKAS et al. 2013), analisando os fatores preditores de mortalidade relacionados às infecções por bactérias MDR nas bases PubMed e Scopus, conseguiu incluir apenas 09 dos 30 estudos inicialmente selecionados, dada a heterogeneidade dos estudos sobre o tema. Além de heterogênea quanto aos estudos incluídos, a metanálise restringiu a análise dos dados apenas a infecções por bactérias MDR Gram-negativas. Câncer (RR 1,65, 95% IC 1.13-2.29) e internação prévia em UTI (RR 1,27, 95% IC 1.02-1.56) foram associados com mortalidade. *Acinetobacter spp*, seguidas de *P. aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* foram as espécies mais frequentes.

Estudos especificamente voltados para os pacientes críticos infectados por bactérias MDR são relativamente escassos. Quase sempre há comparações entre estes pacientes com outros pacientes críticos infectado por bactérias não-MDR. Publicado em 2017, estudo do tipo caso-controle entre o grupo de pacientes críticos infectados por bactérias MDR e o grupo de não-infectados por bactérias MDR (MAGIRA et al. 2017), apresentou uma série de limitações. Houve alto risco de viés de informação (foram coletados dados de prontuários com mais de 05 anos), pouca clareza dos critérios de seleção dos pacientes e ausência de definição reprodutível das bactérias MDR isoladas. Outra investigação de mortalidade atribuível a infecções por bactérias MDR (NEUBEISER et al, 2019) conduzida em enfermarias, emergências e UTIs de 32 hospitais na Alemanha, apontou um aumento de probabilidade de morrer em infectados por MDR (OR: 1,42) quando o patógeno era um enterococo metilino-resistente ou quando se tratava de uma Bactéria Gram-Negativa (BGN) resistente a 3 classes de antimicrobianos (OR: 1,55). Embora com uma amostra com maior poder de validação externa, este é mais um estudo comparativo entre presença e ausência de infecção por bactéria MDR. Uma das poucas investigações especificamente voltadas para esta população de pacientes, é um estudo tipo caso-controle com 62 pacientes críticos cirúrgicos no Hospital Johns Hopkins em Baltimore, EUA, (JARREL et al. 2017) comparando os grupos de pacientes sobreviventes e não-sobreviventes, com isolados em culturas apenas com

Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenêmicos, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter spp.* Mesmo focando nos pacientes críticos infectados por bactérias MDR, as definições dos agentes infecciosos mais uma vez restringiram a problemática da resistência antimicrobiana a poucas espécies representativas.

Além de escassos, dados sobre os fatores de risco de mortalidade considerados clássicos na literatura em infectados com MDRs, como a prescrição empírica inicial inadequada de antimicrobianos de amplo espectro, ainda são conflitantes na literatura biomédica disponível. É o que aponta, por exemplo, o estudo observacional com 758 pacientes em UTIs de Singapura (VADUSEVAN et al., 2013), em que prescrições deste tipo não se mostraram como fator de risco para aumento de mortalidade em pacientes com pneumonia e isolados de cultura com bactérias MDR.

Dadas as lacunas apontadas, este estudo se propôs a analisar especificamente a população de paciente críticos infectados por bactérias MDR em UTIs de 03 centros do Estado de Pernambuco. Buscou-se identificar os principais fatores de risco de mortalidade intra-hospitalar, a partir do desfecho óbito ou sobrevivência, 30 dias após o diagnóstico da infecção. Teve como propósito o subsídio para elaboração futura de um índice de propensão de mortalidade por infectados por bactérias MDR em UTIs, além servir como base para ações de enfrentamento e prevenção do problema.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 UMA POPULAÇÃO ESPECÍFICA DE PACIENTES

Pacientes críticos infectados por bactérias multi-droga resistentes devem ser considerados uma população específica de internados, com risco bastante aumentado de mortalidade, como apontam levantamentos nacionais (MACHADO et al. 2017) e internacionais (VINCENT et al. 2020 e FOUNOU et al. 2017).

Estudar os fatores de risco de mortalidade em pacientes críticos infectados por bactérias MDR requer um olhar que contemple: 1. o paciente e suas condições clínicas pré-existentes ou incidentes no internamento (BARROS et.al 2016); 2. o perfil de resistência antimicrobiana da bactéria MDR em questão (KHAN et al. 2018); 3. os dispositivos invasivos utilizados pelos pacientes; 4. o suporte intensivo ofertado pela equipe de interdisciplinar de saúde; e 5. os antimicrobianos terapêuticos ou profiláticos prescritos (BASSETTI et al. 2016).

Uma breve análise destas perspectivas é apresentada a seguir.

2.2 O PACIENTE, SUA CONDIÇÃO CLÍNICA E O INTERNAMENTO HOSPITALAR

Quando comparados com a população hospitalar em geral, os pacientes admitidos em leitos de terapia intensiva são mais idosos, apresentam mais comorbidades, maior propensão à patologias agudas e devem, portanto, serem considerados como imunossuprimidos graves, ou em potencial (VINCENT et al. 2020).

Atenção especial tem sido dada nos últimos anos às alterações da bacteriobiota e da microbiota do trato gastrointestinal (TGI) deste indivíduos. Alterações do trânsito do e da ecologia do TGI, sejam medicamentosas ou inerentes à gravidade do processo patológico subjacente, aumentam as chances do translocação bacteriana ou fúngica, e se constituem em fatores independentes de mortalidade em 28 dias em pacientes críticos (PREVEL et al. 2022).

Os internamentos mais prolongado desta população aumentam as chances de agravamento do estado de saúde pelas infecções cruzadas pela via dos profissionais de saúde, nem sempre em total conformidade com medidas como a lavagem correta e frequente das mãos e respeito às precauções de contato (MODY et al. 2019). Colocando em evidência a contradição entre maior exposição às doenças pela maior necessidade do aparato de saúde, os pacientes admitidos em terapia intensiva estão mais sujeitos à colonização por patógenos mais resistentes pela pressão seletiva exercida pelo ambiente hospitalar, que pode se prolongar por meses mesmo após a alta hospitalar (DEMPSEY et al. 2020). Interessante verificar na literatura que, também na

comunidade, as infecções por bactérias MDR estão se tornando cada vez mais prevalentes e, por consequência, mais mórbidas e complexas (CAPSONI et al. 2019).

2.3 BACTÉRIAS MDR

Resistência bacteriana frente aos antimicrobianos é um fenômeno natural microbiológico de luta para sobrevivência. Nesta tentativa, as bactérias são forçadas a desenvolverem mecanismos de defesa frente ao ataque, fim de estabelecer e defender seus nichos ecológicos (MADIGAN et al. 2006 e SMITH 2007).

Como já mencionado na introdução, o primeiro consenso para definição de bactérias MDR ocorreu em 2012, através de uma junta interdisciplinar de especialistas internacionais. De acordo o consenso destes especialistas, bactéria MDR foi definida como resistente a pelo menos 01 agente em 03 mais categorias de antimicrobianos, bactéria XDR (extensive-drug resistant) como resistente todas as categorias de ATB, mas não a todos os representantes das categorias testadas para determinada bactéria, e bactéria PDR (pan-drug resistant) como resistente a todos os ATBs de todas as categorias testadas para determinada bactéria (MAGIORAKOS et al., 2012).

Embora possa ocorrer com qualquer microrganismo submetido à antibiose, a IDSA (Infectious Disease Society of America) tem ressaltado um grupo de patógenos – reunidos sob o acrônimo de ESKAPE – capazes de escapar da ação dos antibióticos disponíveis e que representam coletivamente um novo paradigma na patogênese, transmissão e resistência aos antimicrobianos em escala mundial (BOUCHER et al. 2009). São integrantes deste grupo (PENDELTON et al. 2013 e SANTAJIT et al. 2016):

2.3.1 *Enterococcus faecium* (E)

Enterococcus faecium é um patógeno Gram-positivo anaeróbio facultativo, oportunista, frequentemente presente nas IRASS, especialmente em imunocoprometidos. Em ambientes hospitalares, os enterococos têm sido descritos como de “tripla ameaça”, tanto pela facilidade de colonização intestinal ou da pele, como pela persistência nos organismos colonizados à semelhança do que ocorre com *Clostridium difficile* (PENDELTON et al. 2013).

Resistência aos ATB β -lactâmicos é quase uma regra para *E. faecium*, com alta prevalência de resistência completa a ampicilina e imipenem. Enterococos resistentes à vancomicina (VRE) emergiram como preocupação no final da década de 1980. Os VREs são de alta resistência aos glicopeptídeos pela alteração da sequência terminal dos precursores da parede celular, o que diminui a afinidade de ligação desta classe de antibióticos. Além de serem capazes de desenvolver

e disseminar resistência pelos mecanismos descritos, os VREs têm a habilidade adicional de formarem “ilhas de patogenicidade” pela codificação de uma superfície proteica enterocócica (SPE), formando microbiofilmes de acordo com a variação da temperatura. Tal característica explica a capacidade de colonização tanto da pele quanto dos intestinos, como também em superfícies inanimadas como cateteres invasivos, onde enterococos são frequentemente encontrados (SANTAJIT et al. 2016).

Apesar de haver novas classes de ATB empregados para o tratamento do VRE, como o lipopeptídeo daptomicina, estudos já apontam bases genéticas bem estabelecidas para a resistência a este agente *in vivo* (ARIAS et al. 2011).

2.3.2 *Staphylococcus aureus* (S)

Gram-positivo comum da microbiota da pele isolado em áreas úmidas (parte externa das narinas) e axilas. Cerca de 60% da população humana abriga *S. aureus* de forma intermitente, enquanto que outros 20% são considerados reservatórios persistentes (PENDELTON et al. 2013). Por esta razão, é um patógeno muito encontrado em infecções de feridas ou em quebra da barreira da pele por procedimentos não assépticos (i. e. contaminação no implante de cateter venoso central). Pode causar infecções agudas ou crônicas.

Foi o primeiro microrganismo da história a identificado num biofilme, na microscopia eletrônica de um fio de marcapasso de um homem de 56 anos com bacteremia persistente, apesar do uso de múltiplos cursos de antibióticos (MARRIE et al. 1982). Desde então se reconhece a importância dos biofilmes de *S. aureus* como responsáveis por infecções crônicas por dispositivos implantáveis como perm-caths, valvas mecânicas cardíacas e próteses ortopédicas, por exemplo (VANEPPS & YOUNGER 2016).

S. aureus pode secretar diversas proteínas extracelulares no curso de uma infecção, como hemolisinas, proteases, hialuronidasas e collagenases, ocasionando danos tissulares graves no hospedeiro. A exotoxina TSST-1 – produzida por cerca de 25% dos isolados de *S. aureus* – pode causar a síndrome do choque tóxico, enquanto que a enterotoxina estafilocócica causa gastroenterite. A leucocidina de Panton–Valentine (PVL), expressa por menos de 5% dos *S. aureus*, já foi responsável por muitos casos de pneumonia necrótica severa de infecções de comunidade por *S. aureus* meticilino- resistentes (CA-MRSA). Trata-se de uma exotoxina formadora de porinas que provocam lise celular. Outro mecanismo de virulência é a produção do pigmento amarelo-dourado estafiloxantina, antioxidante que sequestra e neutraliza as espécies reativas de oxigênio (como os superóxidos) dos neutrófilos, conferindo sobrevida por estratégia

de imuno-evasão (SANTAJIT et al. 2016).

Descoberto em 1878 por Robert Koch em Berlim, teve o primeiro relato de resistência à penicilina por Alexander Fleming em 1944. Na década de 1950, desenvolveu resistência contra aminoglicosídeos (estreptomicina), tetraciclinas, macrolídeos e fenicóis (cloranfenicol). Após um curto período de aparente controle com o desenvolvimento dos β -lactâmicos de espectro de ação específico - como a oxacilina (semelhante à meticilina hoje em desuso) – já em 1961 foram descobertas na Inglaterra espécies meticilino-resistentes, denominadas MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*), virtualmente resistentes a todas as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos via expressão do gen *mecA*. Este gene decodifica uma proteína de baixa afinidade de ligação de penicilinas (PBP 2a), impedindo sua ação no sítio de ação da parede celular bacteriana.

Aualmente, os glicopeptídeos são considerados agentes de primeira linha no tratamento de infecções por MRSA (GUO et al. 2020). No entanto, a pressão seletiva levou ao surgimento de cepas intermédio-resistentes à vancomicina (VISA) e resistentes à vancomicina (VRSA) e à teicoplanina, identificadas pela primeira vez no Japão na década de 1990. Mudanças na espessura e composição da parede celular acabam por “capturar” os glicopeptídeos e reduzir sua permeabilidade ao sítio de ação.

Embora novas alternativas ATB tenham sido desenvolvidas na última década, como a classe das oxazolidinonas (linezolida), das glicilciclinas (tigeciclina) e dos lipopeptídeos (daptomicina), não será surpresa que dentro de pouco tempo haja relatos de resistência a estes agentes, dada a notável capacidade de adaptação do *Staphylococcus aureus*.

2.3.3 *Klebsiella pneumoniae* (K) e outras Enterobacteriaceae produtoras de Carbapenemases

Klebsiella pneumoniae junto com *Escherichia coli* fazem parte da família das *Enterobacteriaceae* e têm-se sido responsáveis por infecções graves também fora do ambiente hospitalar. Ocasionalmente bacteremias graves em imunocomprometidos, mesmo em pacientes jovens (PENDELTON et al. 2013).

K. pneumoniae é intrinsecamente virulenta e capaz de infecções invasivas pelas suas fímbrias de adesão e pela cápsula externa polissacarídica, que age como um fator antifagocítico. Nas últimas décadas, adquiriu a capacidade de sintetizar β -lactamases de amplo espectro capazes até mesmo de hidrolisar o anel β -lactâmico dos carbapenêmicos, ATBs reservados para o tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas (BGN) de mais difícil controle. Por este motivo,

infecções causadas por *K.pneumoniae* produtoras de carbapenemases (KPC) são hoje grandes desafios na prática clínica (SANTAJIT et al. 2016).

É importante assinalar que a serino-carbapenemase classe A de amplo espectro produzida pelas KPCs apresenta notória disseminação interespecie, limitando as opções de tratamento e favorecendo surtos epidêmicos. Por esta característica, a *E. coli*, normalmente comensal e constituinte de aproximadamente 0,1% da flora intestinal normal, atualmente tem ocasionado bacteremias graves ao redor do mundo, uma vez que partilha das mesmas moléculas de adesão facilitadoras de colonização intestinal, com capacidade de disseminação na corrente sanguínea em cenários de imunodepressão. Vale lembrar que a *E. coli* O157:H7, produz a verotoxina enterohemorrágica, causadora da síndrome hemolítico-urêmica, responsável por quadros graves de insuficiência respiratória e renal (GAMBUSHE et al. 2022).

Recentemente, o surgimento de uma *K. pneumoniae* produtora da “super enzima” metalo- β -lactamase-1 de Nova Delhi (NDM-1) com rápida expansão para espécies de *E. coli*, agravou o problema da resistência aos carbapenêmicos, predizendo uma resistência clínica redundante aos demais β -lactâmicos, fluorquinolonas e aminoglicosídeos (MOELLERING 2010).

2.3.4 *Acinetobacter baumannii* (A)

BGN oportunista frequentemente encontrada em UTIs e enfermarias cirúrgicas, pode sobreviver por até 05 meses em superfícies inanimadas. Resiste a condições mais secas, maiores variações de temperatura, pH e disponibilidade de nutrientes, tornando-a altamente adaptada tanto em vetores humanos quanto ambientais. Quando comparada a outras espécies de acinetobactérias, *A. baumannii* sobrevive muito mais tempo nas pontas dos dedos, o que explica as altas taxas de contaminação cruzada em ambientes de saúde que não seguem protocolos rígidos de lavagem das mãos (PENDELTON et al. 2013).

Sua virulência reside na expressão da citotoxina Omp38 na camada externa de sua membrana celular, que induz apoptose nas células epiteliais do hospedeiro e facilita sua colonização no início das infecções.

A. baumannii é intrinsecamente resistente a quase todas as classes de ATB *in vitro* tanto pela sua parede celular espessa, quanto pela ampla variedade de bombas de efluxo de ATBs expressas em sua membrana, o que reduz a permeabilidade dos medicamentos. À semelhança dos VREs, são capazes de secretar um biofilme resistente até mesmo aos desinfetantes à base de amônio, o que as torna capazes de se isolarem no meio ambiente. *A. baumannii* é a precursora das bactérias que adquiriram a capacidade de sintetizar β -lactamases, tendo sido responsáveis pelos primeiros

relatos de imipenem β -lactamases e oxacilinase (OXA) serino β -lactamases. Esta ampla variedade de aquisição de β -lactamase de espectro estendido (ESBL em inglês), confere a alguns isolados resistência a todos os ATBs conhecidos, inclusive à colistina (SANTAJIT et al. 2016).

2.3.5 *Pseudomonas aeruginosa* (P)

Colonizante preferencial de pacientes imunocomprometidos, é considerado também um oportunista, comumente associados a quadros de câncer, fibrose cística, grandes queimados, entre outros. É uma BGN em forma de bastão, que adere inicialmente ao hospedeiro por meio de flagelos e apêndices proteináceos chamados de *pili*. Classificado como anaeróbio facultativo, consegue sobreviver a condições de piora na oxigenação, como em tecidos pulmonares doentes. Com grande versatilidade nutricional, é capaz de utilizar até derivados do petróleo como fontes de energia. Possui a capacidade de estocar ferro através de pigmentos sideróforos, podendo sobreviver frente às privações de ferro impostas pelas respostas imunes inatas. Por estas características, pode sobreviver a condições extremas, tendo sido encontradas amostras de espécies viáveis em solução antimicrobianas de acetato e ácido clorídrico. Não é de se espantar, portanto, que *P. aeruginosa* viole todo o ambiente hospitalar e seja um dos principais responsáveis pelas infecções nosocomiais (PENDELTON et al. 2013).

Sua resistência aos ATB reside numa série de fatores. Sua membrana externa não expressa a porina OprE, através das quais muitas substâncias exógenas (incluindo uma gama de ATBs) são incorporadas ao meio intracelular. A seleção causada por doses subletais de ATB, promove mutações genéticas que induzem a perda de outra porina de parede, a OprD, via principal de acesso dos carbapenêmicos. Dependendo da situação, podem expressar adicionalmente os sistemas de bomba de efluxo MexEF-OprN, MexAB-OprMr, MexCD-OprJ, Mex-XY-OprM e MexEF-OprN, comprometendo a entrada de sulfonamidas, outros β -lactâmicos, cefalosporinas, fluorquinolonas, macrolídeos, cloranfenicol, tetraciclinas, sulfametoaxol-trimetropin, aminoglicosídeos e, em alguma extensão, meropenem, além de uma variedade de corantes e detergentes. Além das bombas de efluxo, *P. aeruginosa* é conhecida por expressar ESBL, incluindo a metalo- β -lactamase do imipenem e a verona-metalo- β -lactamase dos KPCs, resultando em alta resistência aos carbapenêmicos em alguns cenários (SANTAJIT et al. 2016).

2.3.6 *Enterobacter* spp. (E)

Espécies de *Enterobacter* infectam comumente os tratos urinário e respiratório, embora sejam conhecidas com menor frequência as infecções de corrente sanguínea. Têm sido cada vez

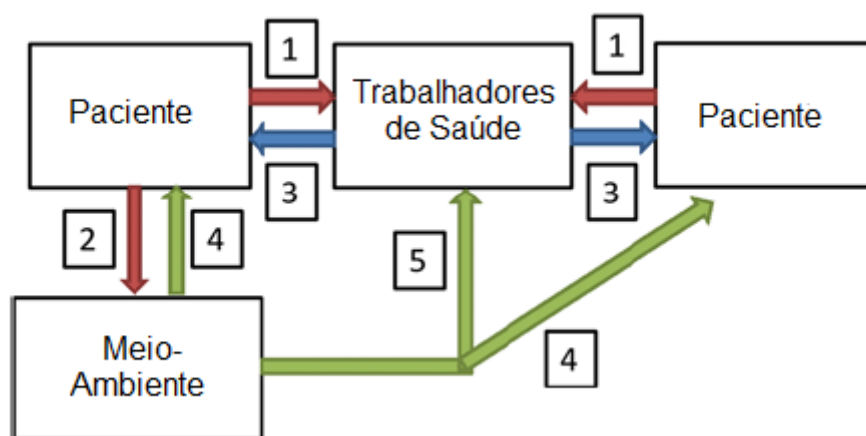
mais implicados em infecções nosocomiais sérias exibindo multi-droga resistência via codificação plasmidial de ESBLs e carbapenemases como a metalo- β -lactamase das KPCs, as oxacilinases e mesmo as metalo- β -lactamase-1 das NDM-1.

Além da colistina e tigeciclina, poucos agentes antimicrobianos são efetivos contra estes MDROs, a exemplo do que ocorre com outros patógenos ESKAPE.

2.4 DISPOSITIVOS UTILIZADOS EM UTI

Qualquer infecção requer uma via de transmissão. Em se tratando de infecções bacterianas MDR em UTI, cinco vias de transmissão são descritas (Figura 1), a depender da interação entre paciente, meio-ambiente e os trabalhadores de saúde (BLANCO et al. 2019).

Figura 1 - Principais vias hospitalares envolvidas na transmissão de MDORs.



Reproduzido de: Blanco N, et al. (2019). Transmission pathways of multidrug-resistant organisms in the hospital setting: a scoping review. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, <https://doi.org/10.1017/ice.2018.359>

A ponte entre estes três agentes da cadeia de transmissão e disseminação das bactérias MDR em UTI se dá frequentemente pelos dispositivos invasivos utilizados para suporte à vida, fornecendo portas de entrada e reservatório para microrganismos estranhos à micro e micobiota habituais. Não é surpresa, portanto, que grande parte das infecções adquiridas em UTI estejam relacionadas justamente a estes dispositivos. Embora possa ocorrer infecção por quaisquer dispositivos utilizados, 03 são as consideradas infecções clássicas em terapia intensiva, e serão discutidas brevemente a seguir. Os dados epidemiológicos são resultados do último relatório do Consórcio Internacional de Controle de Infecção Hospitalar (ROSENTHAL 2016), com sede em Buenos Aires, Argentina.

2.4.1 Infecções do trato urinário relacionadas a sondas vesicais

Infecção do trato urinário (ITU) é a infecção nosocomial mais frequente, perfazendo um total mais de 40% de todas as infecções hospitalares. Mesmo não causando grave morbimortalidade na maioria das vezes, a permanência das sondas vesicais aumenta significativamente os custos hospitalares, pelo aumento cumulativo das infecções do trato urinário. Interessante notar que o Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), que gerencia a maioria dos seguros de saúde nos Estados Unidos, não reembolsa os hospitais com os custos adicionais de internamento hospitalar em UTI quando a infecção relacionada ao dispositivo urinário (que permaneceu sem justificativa plausível) é comprovada.

Outro problema ligados às sondas vesicais de demora é o aumento de prescrição inapropriada de antimicrobianos para tratamento de bacteriúrias assintomáticas em exames laboratoriais, na ausência de critérios clínicos para infecção. Isto tem sido relacionado a desfechos clínicos adversos. O trato urinário em pacientes cateterizados serve como reservatório para bactérias MDR, que podem a qualquer momento causar infecção ou bacteriúria assintomática. Esta é a razão pela qual culturas ou sumários de urina devem ser interpretados criticamente em pacientes sondados, principalmente quando outro sítio de infecção é suspeitado (VÁSQUEZ et al. 2017).

2.4.2 Pneumonias associadas à ventilação mecânica

A Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM), definida como infecção das vias aéreas inferiores após 48 horas da colocação de cânulas endotraqueais, está incluída no conjunto das pneumonias associadas à assistência em saúde. (ANVISA, Brasil. 2017).

A primeira disseminação de grande alcance sobre o tema se deu em 2005 pela publicação das diretrizes da American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA), que definiu a pneumonia associado aos cuidados em saúde como aquela adquirida após a estadia em instituições de saúde, como hemodiálises, hospitais-dia, enfermarias domiciliares ou hospitais nos 03 meses precedentes da infecção. Embora a intenção inicial fosse aumentar a sensibilidade para a detecção de pacientes com risco aumentado de infecção por MDR, houve, nos anos subsequentes à publicação, um aumento nas prescrições inadequadas de antimicrobianos de amplo espectro, piorando as estatísticas de desfecho de mortalidade. O passar dos anos revelou que, mesmo os paciente que frequentam instituições de saúde sendo mais propensos à pneumonia por MDROs que a população geral, apresentam incidência baixa no geral. Tanto que, nem as diretrizes de 2016 da ATS/IDSA nem as diretrizes de 2017 do Consenso Europeu e Latino para o manejo das pneumonias nosocomiais e PAVM trouxeram este conceito novamente.

As PAVMs aumentam muito os custos hospitalares e pioram os desfechos de morbimortalidade em terapia intensiva, pela inoculação direta de colonizantes da orofaringe para as via aéreas inferiores em pacientes já debilitados e, portanto imunossuprimidos. Outras fontes de inoculação merecem destaque: 1. contaminação dos dispositivos respiratórios e umidificadores; 2. aspiração de bactérias da microbiota e micobiota do TGI anormalmente presentes pelo desequilíbrio de pH medicamentoso ou associado ao processo patológico subjacente.

A figura 2 (KALIL et al. 2016) traz os principais fatores de risco de PAVM por bactérias MDR em geral na UTI, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes (MRSA).

Figura 2 - PAVM: Fatores de risco para infecção por MDRO em adultos.

Fatores de risco para patógenos MDR
• Uso de antibióticos venosos nos 90 dias precedentes; • Choque séptico no momento do diagnóstico da PAVM; • SRAG precedendo a PAVM; • Internação hospitalar com mais de 5 dias precedendo o diagnóstico de PAVM; • Necessidade de terapia de substituição renal aguda (diálise) antes da PAVM.
Fatores de risco para <i>Pseudomonas</i> e outros bacilos Gram-negativos
• Tratamento em UTIs onde mais de 10% das BGNs isoladas são resistentes a monoterapia antimicrobiana; • Tratamento em UTIs onde as taxas de susceptibilidade antimicrobianas são desconhecidas; • Colonização prévia ou atual por <i>Pseudomonas</i> ou outros bacilos Gram-negativos
Fatores de risco para MRSA
• Tratamento em UTIs onde mais de 10 a 20% dos isolados de <i>Staphylococcus aureus</i> são MRSA; • Tratamento em unidades onde a prevalência de MRSA é desconhecida; • Colonização prévia ou atual por MRSA.

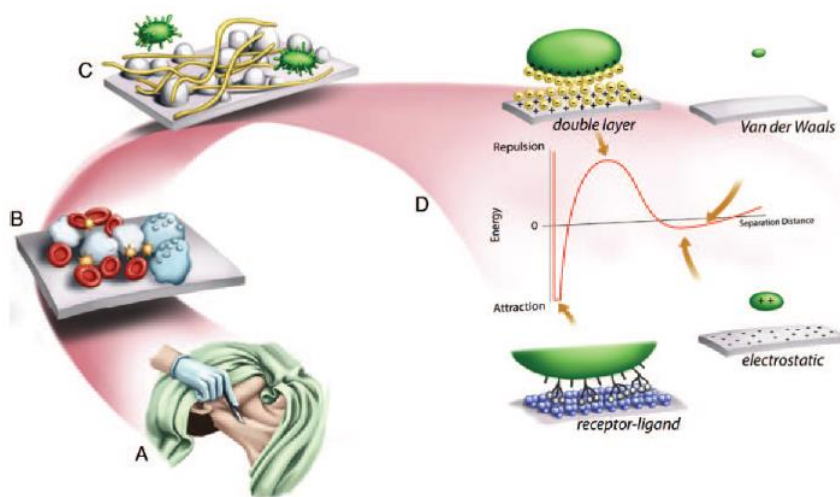
Siglas: MDR = Multi Droga Resistente; SRAG = Síndrome Respiratória Aguda Grave; PAVM = Pneumonia associada à Ventilação mecânica; MRSA = *Staphylococcus aureus* metilino-resistente. Adaptado de: Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016; 63:e61

2.4.3 Infecções de corrente sanguínea associadas a cateteres intra- vasculares

Cateteres arteriais e venosos são frequentemente utilizados em pacientes críticos para monitorização hemodinâmica e infusões de medicações. Merecem destaque também o uso cada vez mais frequentes de outras tecnologias em contato direto com a corrente sanguínea como valvas cardíacas, stents endovasculares, próteses ortopédicas, telas, lentes artificiais, eletrodos intracerebrais, dispositivos de assistência ventricular cardíaca, entre outros, que melhoraram substancialmente a qualidade de vida dos pacientes. Paralelamente a este ganho, a introdução destes dispositivos inevitavelmente produziu um cenário potencial de colonização e infecção de microrganismos hospitalares (VANEPPS & YOUNGER 2016).

Atendo-se à associação entre uso de dispositivos venosos e arteriais e maior frequência de infecções, chama a atenção a tendência à anergia das respostas inflamatórias na população de doentes críticos infectados por bactérias MDR. Além disso, estes dispositivos têm a capacidade de formação de biofilmes, que atuam tanto como reservatórios como esconderijos bacterianos contra o sistema imune dos pacientes (Figura 2).

Figura 3 - Patogênese das infecções relacionadas aos dispositivos implantados.



A. Incisão cirúrgica e ferida → soluções de continuidade entre compartimentos estéreis e não estéreis do organismo → reações inflamatórias. B. Células sanguíneas e fluido extracelular na ferida → contato com o material abiótico implantado → cascatas de coagulação e inflamação. C. Proteínas do hospedeiro (i.e. fibrina, trombina, albumina) também interagem com a superfície bem como com as bactérias inoculadas → formação dos biofilmes. D. Interação nano e subnanométrica de célula ou molécula com uma superfície são regidas pelos princípios biofísicos básicos de atração ou repulsão. Em meio aquoso, uma dupla camada de moléculas de água promove a mudança de cargas da superfície, facilitando as interações moleculares. As forças de Van der Waals → forças de atração adicionais. Finalmente, as partículas biológicas terão interações fortes de atração e algumas vezes irreversíveis com seus ligantes. Reproduzido de

VanEpps and Younger, *Implanted device-related infection – Review article*. SHOCK, Vol. 46, No. 6, pp. 597–608, 2016

Inicialmente abrangendo infecções por bactérias MDR Gram-positivas (pela inoculação de bactérias da microbiota natural da pele), as infecções relacionadas aos cateteres por bactérias Gram-negativas MDR têm-se tornado um problema preocupante (MASCITTI et al. 2018), com muitos casos sem terapêutica antimicrobiana disponível. A figura 4 traz o resumo das características de infecções bacterianas por dispositivos implantados (presentes nos biofilmes), frente ao que acontecem às bactérias no meio ambiente externo (planctônico) que justificam a preocupação com o aumento de resistência antimicrobiana.

Figura 4 - Comparação com os estilos de vida das bactérias infectantes na comunidade X bactérias hospitalares presentes nos dispositivos implantados.

Planctônico	Biofilmes
• Bactérias solitárias • Movimentação livre em solução aquosa • Suscetíveis à resposta imune do hospedeiro • Metabolismo celulares rápidos.	• Agregados celulares • Usualmente associadas com superfícies • Resistência à resposta imune do hospedeiro • Crescimento e metabolismo celulares lentos.

Reproduzido de VanEpps and Younger, *Implanted device-related infection – Review article*. SHOCK, Vol. 46, No. 6, pp. 597–608, 2016.

2.5 SUPORTE INTENSIVO

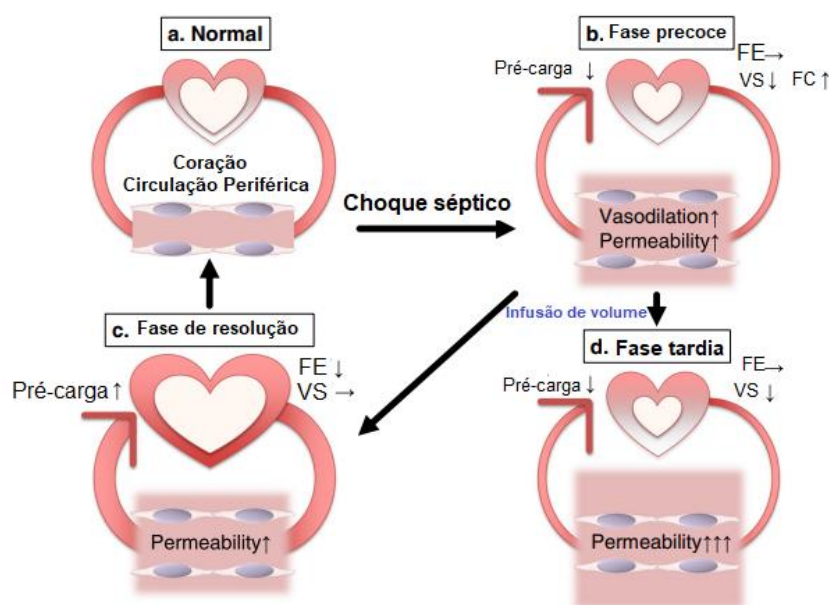
No consenso internacional de uso corrente - *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)* - , sepse é definida como qualquer disfunção orgânica ameaçadora à vida causada pela resposta imune desregulada do hospedeiro frente à uma infecção. Choque séptico é um cenário da sepse em que as anormalidades circulatórias e, por consequência, celulares e metabólicas, são graves o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade (SINGER et al. 2016).

A Figura 3 resume as principais alterações hemodinâmicas e as fases do choque séptico (KAKIHANA et al. 2016). É este cenário um dos mais desafiadores da terapia intensiva, tanto do ponto de vista diagnóstico como terapêutico. Na ilustração, depreende-se dois objetivos-chave no suporte hemodinâmico ofertado aos pacientes: 1. reverter a vasodilatação periférica para

redirecionamento da perfusão dos órgãos nobres (cérebro, coração e rins); 2. otimizar o inotropismo cardíaco, prejudicado pela descarga adrenérgica induzida pela sepse ou pela tempestade de citocinas no miócito.

O suporte hemodinâmico, ao mesmo tempo que mantém as condições mínimas para a vida, acaba por outro lado prejudicando a resposta imune do hospedeiro frente a infecção via: 1. diminuição paradoxal transitória da oferta de oxigênio e aporte leucocitário pelo desvio da perfusão periférica para a central; 2. aumento da translocação bacteriana do trato gastrointestinal (já lentificado pelo estresse adrenérgico próprio da sepse), pela isquemia relativa a que é submetido; 3. inoculação de bactérias hospitalares diretamente na corrente sanguínea no implante dos dispositivos de monitorização e infusão de medicações vasoativas, como os cateteres venosos e arteriais, os marcapassos, os balões intra-aórticos, entre outros. Esta conjuntura favorece o fenômeno de resistência bacteriana aos antimicrobianos.

Figura 5 - Fisiopatologia do choque séptico e disfunção miocárdica secundária.



(a) Em condições normais, débito cardíaco é adequado para a demanda de oxigênio pelos tecidos periféricos. (b) Na fase precoce da sepse, a Fração de Ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) não piora (normalmente a FEVE > 55 %), mas o Volume Sistólico (VS) é baixo por conta da pré-carga insuficiente devido a alta permeabilidade vascular e vasodilatação. O aumento da Frequência Cardíaca (FC) compensatória é muitas vezes insuficiente para manter o débito cardíaco adequado. (c) Depois de infusão de volume, VS pode ser recuperado especialmente nos casos dos sobreviventes, enquanto FEVE é temporariamente diminuída (tipicamente < 45%), em parte pelo alto Volume Diastólico Final do VE (VDFVE). Isto indica que baixa FEVE pode representar otimização da pré-carga e boa adaptação. (d) Na fase tardia da

sepse, os não-sobreviventes recebem mais líquido que os sobreviventes, mas, no entanto, têm mais baixo VDFVE, sugerindo um aumento persistente da permeabilidade vascular e pré-carga deficiente. Nestes casos, FEVE pode cair em parte pelo VDFVE e/ou piora da estimulação adrenérgica subjacente. Reproduzido e adaptado de: Kakihana et al. *Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management*. Journal of Intensive Care (2016) 4:22

O contexto da disfunção hemodinâmica grave pela sepse prejudica também o sistema renal, seja diretamente pelas alterações regionais circulatórias nos néfrons (isquemia relativa da medula renal levando a necrose tubular aguda), ou indiretamente pela citocinas inflamatórias e espécies reativas do oxigênio, ou pela nefrotoxicidade dos agentes antimicrobianos (DOI 2016). Some-se a isto, a necessidade de monitorização do débito urinário as sondas vesicais, aumentando a incidência de infecções urinárias complicadas, como já comentado em tópico anterior.

Parcela considerável dos pacientes críticos necessitam de terapia renal substitutiva (TRS) pela lesão renal aguda, sendo a hemodiálise o meio mais disponível nas UTIs em geral. Conservando o paradoxo da assistência em saúde que leva à exposição de doenças relacionadas a assistência hospitalar, é durante a TRS que surge mais um elo de fragilidade na cadeia da infecção nosocomial. O implante e permanência dos cateteres de hemodiálise ou punções das fístulas arteriovenosas podem inocular bactérias MDR colonizantes da pele dos pacientes. Além disso, os distúrbios hemodinâmicos próprios do procedimento, como as hipotensões e arritmias, debilitam a resposta imune do hospedeiro e favorecem as bacteremias, piorando os desfechos de morbimortalidade (DOI 2016). Como os cateteres de hemodiálise e os permcaths são dispositivos de longa permanência necessários à manutenção da vida, não é infrequente a prescrição de antimicrobianos para tratamentos de infecção de corrente sanguínea relacionadas aos cateteres sem a retirada dos mesmos, principalmente em pacientes com dificuldade de acesso vascular em outros sítios (BELLOMO et al. 2017).

O suporte nutricional ótimo é um dos melhores indicadores de qualidade em UTI (HILL et al. 2021). O paciente crítico está invariavelmente num estado hipercatabólico. É de fundamental importância que o aporte calórico-proteico seja adequado às necessidades dos pacientes, e atrelado a estratégias de redução do consumo energético-proteico, como tratamento efetivo da dor, febre, ansiedade, insuficiência respiratória, entre outras medidas. Como já mencionado, a sepse e a interação da polifarmácia levam à lentificação do trânsito do TGI, favorecendo a transocação bacteriana (e bacteremia), pelas alterações celulares da borda em escova dos enterócitos. Como a nutrição destas células se dá através do alimento luminal intestinal, moléculas alimentares mais simples e de alta absorção atuam, em última análise, como barreira contra a contaminação dos

outros compartimentos do corpo (PREVEL et al. 2022). Como é de se esperar, é grande o desafio quantitativo e qualitativo do que é ofertado ao paciente. Pequenos desbalanços nesta oferta podem perpetuar e amplificar infecções, uma vez que é o TGI um reservatório natural de bactérias potencialmente patogênicas. Aporte insuficiente leva à descamação da borda em escova dos enterócitos e desnutrição, enquanto que aporte em excesso pode propiciar meio de cultura para determinados organismos que se sobressaíam na pressão seletiva exercida no uso frequente e prolongado de antimicrobianos de amplo espectro (KAEGI-BRAUN et al. 2021). No tocante ao suporte nutricional pela terapia parenteral, além da desnutrição mais acentuada observada nos pacientes submetidos a esta modalidade (que sequer toleram o mínimo ofertado para trofismo do TGI), há toda a problemática já discutida em relação ao implante de dispositivos venosos e manejo destes dispositivos.

Por fim, a terapia de suporte ventilatória também pode expor doentes críticos a piores desfechos de infecção por bactérias MDR (CHEN et al. 2021 e DENIS et al. 2019), seja pela sequência de quebras de barreiras naturais de tratamento do ar inalado, seja pela inoculação direta de microrganismos alienígenas à microbiota habitual ou seja pela pressão seletiva de prescrições equivocadas de antimicrobianos (dose, via de administração e espectro de ação). Interessante notar que, mesmo que escassos na literatura, estudos apontam para melhores desfechos em pacientes submetidos à Ventilação Mecânica Assistida (VMA) com mais frequentes aspirações assépticas de secreções das vias aéreas pelas cânulas orotraqueais e traqueais, talvez por combate direto ao foco de infecção. Dados acerca de intervenções de diminuição do espaço morto das vias aéreas inferiores, como decorticações e lobectomias segmentares são conflitantes (CILLÓNIZ et al. 2021).

2.6 TERAPIA ANTIMICROBIANA

É alta a taxa de prescrições inadequadas de antimicrobianos em terapia intensiva. Muitas vezes, o paciente já chega ao leito de suporte intensivo acumulando vários dias de antimicrobianos profiláticos e terapêuticos de diversos espectros de ação. Em hospitais onde os meios diagnósticos e de monitorização são precários, esta taxa tende a aumentar, pela pressão a que está submetido o profissional de saúde em prescrever por via das dúvidas (MAJUMDER et al. 2020). Mesmo naqueles com estrutura laboratorial estruturada, o rendimento dos isolados bacterianos sofre uma série de interferências pré analíticas, como coleta e conservação inadequadas do espécime obtido (SEPTIMUS 2018). Por ser a concentradora dos pacientes diversamente mais graves do hospital, é a UTI muitas vezes apontada erroneamente como elo responsável e não de reflexo da infecção

hospitalar.

Há alguma evidência disponível sobre terapia antimicrobiana inadequada em UTI. Em coorte retrospectiva analisando a relação entre Terapia Antimicrobiana Inicial Inadequada (TAII) e mortalidade de pacientes críticos infectados por BGN MDR, os 351 dos 1064 pacientes estudados que vieram a óbito eram mais idosos, tinham maiores escores de gravidade à admissão e tiveram um OR de 3,87 (IC 95% 2,77 – 5,41) em relação à TAI na análise multivariada de dados (ZILBERBERG et al. 2014).

Embora haja um consenso em apontar a TAI como fator de risco de mortalidade em UTI, ainda há pouca evidência em relação, por exemplo, a variáveis como o tempo ideal dos esquemas prescritos, a via de administração ótimas dos antibióticos, o uso concomitante de simbióticos em doentes críticos, os exames de controle de cura mais eficazes, entre outros.

3 HIPÓTESE

Diferenças clínicas dos pacientes e do internamento hospitalar, dos patógenos, do suporte intensivo ofertado, dos dispositivos invasivos utilizados e da terapia antimicrobiana prescrita constituem fatores de risco ou de proteção para os pacientes críticos infectados por bactérias MDRO, 30 dias após o diagnóstico da infecção.

3.1 MODELO TEÓRICO

Figura 6 - Modelo teórico proposto para fatores de risco e de proteção em pacientes críticos infectados por bactérias multidroga resistentes.



Fonte: Araújo (2022)

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar os principais fatores de risco ou de proteção hospitalares para o fenômeno de infecção por bactérias MDR em Terapia Intensiva, a partir do desfecho óbito ou sobrevivência 30 dias após o diagnóstico da infecção.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Após 30 dias do diagnóstico da infecção por bactéria MDR:

- Descrever e comparar o perfil demográfico e clínico, a permanência hospitalar e em UTI dos pacientes dos grupos dos óbito (O) e dos sobreviventes (S);
- Descrever e comparar os patógenos multidroga resistentes identificados e sítios de infecção dos grupos O e S;
- Descrever e comparar o uso dos dispositivos invasivos utilizados ao longo internamento hospitalar dos grupos O e S;
- Comparar o suporte intensivo requerido pelos pacientes dos grupos O e S;
- Comparar a terapia antimicrobiana (antibacteriana e antifúngica) profilática e terapêutica prescrita durante o internamento hospitalar, dos grupos O e S.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO, POPULAÇÃO, LOCAL E PERÍODO

Estudo do tipo caso-controle, realizado no período de agosto de 2020 a agosto de 2021, como a finalidade de identificar fatores de risco ou de proteção para pacientes críticos infectados por bactérias MDR. Todos os pacientes admitidos nos Centros de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), do Hemocentro de Pernambuco (HEMOPE) e do Hospital dos Servidores de Pernambuco (HSE-PE) no período foram triados para participação no estudo.

A partir do infecção por MDRO durante a estadia em UTI ou prévia à admissão, os pacientes foram divididos em dois grupos: os que evoluíram para óbito e os que sobreviveram, após 30 dias do diagnóstico fornecido por isolados em culturas. Análise das variáveis categóricas e numéricas foram realizadas entre os dois grupos.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes críticos infectados maiores de 18 anos, que apresentem durante o internamento em UTI hemoculturas, uroculturas, culturas de secreção traqueal (obtidas ou não por técnica de lavado bronco-alveolar) ou outros espécimes biológicos com resultado positivo para microorganismos multi-droga resistentes, segundo os critérios de Magiorakos et al. (2012).

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gestantes;
- Pacientes com diretrizes de cuidados paliativos exclusivos por parte da equipe médica assistente.

5.4 AMOSTRA

5.4.1 Tipo de amostragem

A amostragem foi selecionada por conveniência, a partir da demanda espontânea de

atendimento das UTIs dos 03 hospitais pesquisados, no período indicado para o estudo.

5.4.2 Cálculo amostral

Como já mencionado no item INTRODUÇÃO, no momento da concepção do estudo, havia raras referências na literatura que abordassem especificamente a problemática dos pacientes infectados por bactérias MDR em UTI. No entanto, para fins de cálculo amostral, tomou-se por referência os estudos de JARREL et al. (2017), com população, desenho e objetivos semelhantes ao nosso estudo, além dos dados nacionais disponíveis no Boletim da ANVISA nr.20 de 2018 (Avaliação dos Indicadores Nacionais de IRAS e Resistência Microbiana), que indicava uma prevalência de cerca de 11,7% dos internamentos nas UTIs brasileiras decorrentes de infecção por bactérias MDR.

Para o cálculo amostral, simulamos um estudo piloto com 25 casos de óbitos e 28 sobreviventes, do tipo caso-controle não-pareado para as variáveis com $p < 0,05$ no estudo original, admitindo-se um erro de 5%, para averiguação da existência de um tamanho de efeito de associação maior que 80%. Cálculos obtidos pelos programas Epi-INFO® versão 7 e GPower 3.1® apontaram que, para um tamanho de efeito (ou poder de associação) e erro propostos, seria necessário uma amostra mínima de 33 óbitos (casos) e 37 sobreviventes (controles) para a maioria das variáveis com significância estatística encontradas.

5.5 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

5.5.1 Coleta de dados

Todos os pacientes críticos admitidos nos serviços foram triados através de levantamentos semanais dos resultados das culturas bacterianas realizadas. Naqueles em que a bactéria isolada apresentava multidroga resistência segundo MAGIORAKOS et al. (2012), o quadro clínico era avaliado pelo pesquisador junto à equipe assistente do paciente. Quando os critérios de infecção por MDRO em doente crítico eram preenchidos, o paciente era convidado pelo pesquisador a participar do estudo diretamente, ou através do seu responsável/representante legal. Para os que concordaram com a participação, após esclarecimentos quanto aos objetivos, riscos e benefícios da pesquisa, houve a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCL (apêndice A) antes de sua inclusão no estudo.

Os dados clínicos e laboratoriais dos participantes do estudo foram obtidos através de

visitas de acompanhamento regulares ou através da revisão dos prontuários pelo pesquisador clínico. Houve a gentil concessão de acesso remoto aos censos diários dos internados em UTI dos pacientes do HC-UFPE e do HSE-PE. Para cada paciente foi feita uma ficha de coleta como ferramenta facilitadora (apêndice B). Sempre que necessário, os isolados das culturas foram revisados pelos microbiologistas dos hospitais do estudo. O cuidado teve por objetivo dar confiabilidade aos dados coletados, uma vez que a análise automatizada das culturas nem sempre é capaz de identificar perfis de resistência bacteriana diferentes dos já conhecidos.

5.6 DEFINIÇÃO DOS TERMOS E CLASSIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.6.1 Definição dos termos

- Paciente crítico: aquele com instabilidade clínica, isto é, como necessidade de suporte para as disfunções orgânicas e monitorização intensiva. (Artigo 5 da Resolução nr. 2156/2016 do Conselho Federal de Medicina, publicada no Diário Oficial da União de 17 de novembro de 2016, Seção I, p. 138-139)
- Cateter Central: cateter utilizado para infusão, coleta de amostra sanguínea ou monitoramento hemodinâmico, cuja terminação está posicionada próxima ao coração ou em um grande vaso. São considerados grandes vasos: aorta, artéria pulmonar, veias cavas, veias braquicefálicas, veias jugulares internas, veias subclávias, veias ilíacas externa e comum, veias femorais.
- Infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) associada a cateter central: infecção da corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter central por um período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo) e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior.
- Ventilador mecânico (VM): é o dispositivo utilizado para auxiliar ou controlar a respiração de forma contínua, inclusive no período de desmame, por meio de traqueostomia ou intubação endotraqueal.
- Pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV): pneumonia em paciente em ventilação mecânica (VM) por um período maior que dois dias de calendário (sendo que o D1 é o dia de início da VM) e que na data da infecção o paciente estava em VM ou o ventilador mecânico havia sido removido no dia anterior.

- Pontos de corte adotados para infecção do trato respiratório inferior: 1. Secreção traqueal: $\geq 10^6$ Unidades Formadoras de Colônia (UFC)/mL, com até 02 microrganismos isolados; 2. Lavado Bronco-Alveolar (LBA): $> 10^5$ UFC/mL, com até 02 microrganismos isolados; 3. Escovado protegido: $> 10^3$ UFC/mL, com até 02 microrganismos isolados.
- Infecções do trato urinário relacionada à assistência à saúde (ITU-RAS): qualquer infecção do trato urinário relacionada a procedimento urológico, podendo ser associada ou não ao uso de cateter vesical de demora.
- ITU Relacionada à Assistência à Saúde Associada a Cateter vesical. (ITU-AC): qualquer infecção sintomática de trato urinário em paciente em uso de cateter vesical de demora instalado por um período maior que dois dias calendário (sendo que o D1 é o dia da instalação do cateter) e que na data da infecção o paciente estava com o cateter instalado ou este havia sido removido no dia anterior.
- Osteomielite: Pelo menos UM dos seguintes critérios: 1. Identificação microbiana em osso por cultura ou método microbiológico não baseado em cultura (ex.: PCR); 2. Evidência de osteomielite durante visualização macroscópica ou por exame histopatológico; 3. Paciente tem pelo menos DOIS dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: · Febre (temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$); · Tumefação; · Dor ou aumento de sensibilidade; · Calor localizado ou; · Drenagem do sítio suspeito de infecção óssea.
- Infecção de Sítio Cirúrgico (ISC) Profunda: Qualquer infecção que ocorre nos primeiros 30 dias após a cirurgia (sendo o 1º dia a data do procedimento) ou até 90 dias, se houver colocação de implantes, envolve tecidos moles profundos à incisão (ex.: fáscia e/ou músculos). Necessita de pelo menos UM dos seguintes critérios: · Drenagem purulenta da incisão profunda, mas não originada de órgão/cavidade. · Deiscência espontânea profunda ou incisão aberta pelo cirurgião e cultura positiva ou não realizada, quando o paciente apresentar pelo menos 1 dos seguintes sinais e sintomas: febre (temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$), dor ou tumefação localizada. · Abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo tecidos profundos, detectado durante exame clínico, anatomopatológico ou de imagem. · Diagnóstico de infecção incisional profunda feito pelo cirurgião ou outro médico assistente.

5.6.2 Variáveis

5.6.2.1 Variáveis Dependentes

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Paciente crítico sobrevivente	Variável qualitativa aferida através dos registros de prontuário e visitas aos CTIs após 30 dias do diagnóstico da infecção por bactéria MDR.	NOMINAL dicotômica 1. Sim 2. Não
Paciente crítico não-sobrevivente	Variável qualitativa aferida através dos registros de prontuário e visitas aos CTIs após 30 dias do diagnóstico da infecção por bactéria MDR.	NOMINAL dicotômica 1. Sim 2. Não

5.6.2.2 Variáveis Independentes

Dados demográficos, clínicos e do internamento hospitalar

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Sexo	Variável categórica conforme consta no prontuário	NOMINAL dicotômica 1. Masculino 2. Feminino
Idade	Calculada a partir do nascimento até o dia do diagnóstico da infecção por bactéria MDR. Aferida como variável numérica contínua em anos de vida no momento do nascimento, conforme registro no prontuário.	NUMÉRICA contínua
Comorbidades	Variável categórica aferida conforme registro no prontuário e interrogatório da equipe assistente. Foram aferidas comorbidades classicamente com influência ou que refletiam o estado imunológico do paciente.	NOMINAL – Onze categorias: 1. Diabetes Mellitus tipo 1 ou 2 2. Hipertensão Arterial Sistêmica 3. Obesidade 4. Neoplasia Maligna 5. Doença Arterial Coronariana 6. Doença Cerebrovascular 7. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica 8. Doença Renal Crônica

		9. Lesão Renal Aguda 10. COVID-19 11. Tabagismo
Permanência hospitalar	Variável numérica discreta aferida em dias, desde a admissão do paciente no hospital até o dia da sua alta hospitalar (para casa ou por falecimento), no internamento em que a infecção por bactéria MDR foi documentada.	NUMÉRICA discreta
Permanência em UTI	Variável numérica discreta aferida em dias, desde a admissão do paciente na UTI até o dia da sua alta da UTI (seja para outro setor hospitalar ou por falecimento), no internamento em que a infecção por bactéria MDR foi documentada.	NUMÉRICA discreta
Escore APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Disease Evaluation II – Avaliação de Saúde Crônica e Aguda II)	Variável numérica aferida em pontos do escore de gravidade na admissão dos pacientes à UTI. Prediz a chance de morte dos pacientes críticos.	NUMÉRICA discreta

Dados referentes às bactérias multidroga resistentes (MDR) e ao sítio de infecção

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Bactéria MDR	Variável categórica conforme consta no laudo dos isolados em culturas, com os critérios de resistência antimicrobiana segundo Magiorakos et al. 2012.	NOMINAL
Gram: Positiva ou Negativa?	Variável categórica conforme consta no laudo dos isolados em culturas, de acordo com a positividade ou negatividade para coloração de Gram.	NOMINAL dicotômica 1. Positivo 2. Negativo
MDR, XDR ou PDR	Variável categórica de acordo com os critérios de com os critérios de resistência	NOMINAL – 03 categorias: 1. MDR: Multidroga resistente

	antimicrobiana segundo Magiorakos et al. 2012.	2. XDR : Extensivo-droga resistentes 3. PDR: Pandroga resistente
Sítio de Infecção	Variável categórica de acordo com local de isolamento da bactéria MDR responsável pela infecção.	NOMINAL – 05 categorias: 1. Urina 2. Respiratória baixa 3. Corrente sanguínea 4. Abdominal 5. Outros

Dados referentes aos dispositivos invasivos utilizados

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Permanência de Acesso Venoso Periférico	Variável numérica discreta aferida em dias, desde o primeiro dia de cateterização de veia periférica, até o dia da retirada deste dispositivo.	NUMÉRICA discreta
Permanência de Cateter Venoso Central – CVC	Variável numérica discreta aferida em dias, desde o dia da cateterização de veia central até o dia da retirada deste dispositivo de monitorização e infusão de soluções.	NUMÉRICA discreta
Sítio de implante de CVC	Variável categórica de acordo com local de implante do cateter de CVC	NOMINAL – 03 categorias: 1. Veias subclávias 2. Veias jugulares internas 3. Veias femorais
Uso de cateter de Pressão Arterial Invasiva – PAI	Variável categórica de acordo com a necessidade de uso de cateter de pressão arterial invasiva.	NOMINAL – 02 dicotômica: 1. Sim 2. Não
Permanência de cateter de Pressão Arterial Invasiva – PAI	Variável numérica discreta aferida em dias, desde o dia da cateterização de artéria para aferição invasiva da pressão arterial até o dia da retirada deste dispositivo de monitorização.	NUMÉRICA discreta
Sítio de implante de cateter de PAI	Variável categórica de acordo com local de implante do cateter de PAI.	NOMINAL dicotômica 1. Artérias radiais 2. Artérias femorais

Uso de Cateter Duplo ou Triplo Lumen de Hemodiálise – CDL ou CTL de HD	Variável categórica de acordo com a necessidade de uso de cateter de cateter duplo ou triplo lúmen de hemodiálise.	NOMINAL – dicotômica: 1. Sim 2. Não
Sítio de implante de CDL/CTL de HD	Variável categórica de acordo com local de implante do cateter de hemodiálise	NOMINAL dicotômica 1. Veias jugulares internas 2. Veias femorais
Permanência de Tubo Oro-Traqueal – TOT	Variável numérica discreta aferida em dias, desde o dia da invasão das vias aéreas para VMA até o dia da retirada deste dispositivo.	NUMÉRICA discreta
Permanência de traqueóstomos (TQT)	Variável numérica discreta aferida em dias, desde o dia colocação de cânula endotraqueal através de incisão cervical anterior, até o dia da retirada deste dispositivo.	NUMÉRICA discreta
Permanência de Sonda Vesical de Demora - SVD	Variável numérica discreta aferida em dias desde cateterização vesical do paciente para aferição do volume urinário, monitorização da pressão intra-abdominal ou manejo de retenção urinária até o dia da retirada deste dispositivo.	NUMÉRICA discreta
Quantidade de SVD	Variável categórica de dispositivos diferentes utilizados para cateterização da bexiga urinária, durante o internamento em UTI.	NOMINAL dicotômica 1. Até uma; 2. Duas ou mais.
Permanência de Sonda Nasoenteral/gástrica – SNE/G	Variável numérica discreta aferida em dias desde a colocação sondas de alimentação de posicionamento terminal em duodeno ou estômago, até a retirada destes dispositivos.	NUMÉRICA discreta
Permanência de Drenos Abdominais (dias)	Variável numérica discreta aferida em dias desde a colocação de drenos abdominais até o dia da retirada destes dispositivos	NUMÉRICA discreta

Dados referentes ao Suporte Intensivo requerido pelos pacientes

Ventilação Mecânica Assitada – VMA	Variável numérica discreta aferida em dias desde a instituição da ventilação mecânica assistida até o dia da retirada deste suporte intensivo.	NUMÉRICA discreta
Uso de Vasopressores	Variável categórica aferida de acordo com a necessidade ou não de suporte hemodinâmico por infusão contínua das drogas noradrenalina, vasopressina, terlipressina ou dopamina, em algum momento da estadia em UTI.	NOMINAL – dicotômica: 1. Sim 2. Não
Uso de Inotrópicos	Variável categórica aferida de acordo com a necessidade ou não de suporte hemodinâmico por infusão contínua das drogas Dobutamina ou Adrenalina, em algum momento da estadia em UTI.	NOMINAL – dicotômica: 1. Sim 2. Não
Uso de Vasodilatadores	Variável categórica aferida de acordo com a necessidade ou não de suporte hemodinâmico por infusão contínua das drogas Nitroglicerina ou Nitroprussiato, em algum momento da estadia em UTI.	NOMINAL – dicotômica: 1. Sim 2. Não
Nutrição Parenteral Total – NPT	Variável numérica contínua aferida em dias desde a instituição do suporte nutricional através de infusão de dieta na corrente sanguínea via cateter venoso central até o dia da retirada deste suporte intensivo.	NUMÉRICA contínua
Dieta Zero	Variável numérica contínua aferida em dias desde a retirada do suporte nutricional enteral ou parenteral do paciente até o dia da retorno deste suporte.	NUMÉRICA contínua
Dieta enteral por SNE ou oral	Variável numérica contínua aferida em dias de aporte nutricional enteral.	NUMÉRICA contínua

Dieta oral	Variável numérica contínua aferida em dias de suporte nutricional via oral.	NUMÉRICA contínua
Necessidade de Hemodiálise	Variável categórica aferida de acordo com a necessidade ou não de Terapia de Substituição Renal por Hemodiálise, em algum momento da estadia em UTI.	NOMINAL – dicotômica: 1. Sim 2. Não

Dados referentes aos antimicrobianos prescritos

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Duração do esquema para Bactérias Gram-negativas – BGN	Variável numérica contínua aferida em dias, da duração do esquema antimicrobiano prescrito com objetivo de ação preferencial contra bactéria MDR Gram-negativas.	NUMÉRICA contínua
Número de antimicrobianos em associação para tratamento de BGN	Variável numérica discreta aferida em unidades, de antimicrobianos diferente utilizados em associação para tratamento de BGN MDR	NUMÉRICA discreta
Associação de Polimixinas no esquema antimicrobiano para BGN	Variável categórica aferida durante o acompanhamento dos paciente, conforme checagem da administração pela enfermagem, nas prescrições dos pacientes infectados por MDR.	NOMINAL dicotômica 1. Sim 2. Não
Associação de Carbapenêmicos no esquema antimicrobiano para BGN	Variável categórica aferida durante o acompanhamento dos paciente, conforme checagem da administração pela enfermagem, nas prescrições dos pacientes infectados por MDR.	NOMINAL dicotômica 1. Sim 2. Não
Duração do esquema para Bactérias Gram-positivas – BGP	Variável numérica contínua aferida em dias, da duração do esquema antimicrobiano prescrito com objetivo de ação preferencial contra bactéria MDR Gram-positivas.	NUMÉRICA contínua.
Número de antimicrobianos em associação para tratamento de BGP	Variável numérica discreta aferida em unidades, de antimicrobianos diferente	NUMÉRICA discreta

	utilizados em associação para tratamento de BGP MDR	
Uso de antimicrobianos profiláticos	Variável categórica aferida conforme checagem da administração pela enfermagem, de antimicrobianos profiláticos enterais ou parenterais, em algum momento da internação hospitalar.	NOMINAL dicotômica 1. Sim 2. Não
Uso de antifúngicos profiláticos	Variável categórica aferida conforme checagem da administração pela enfermagem, de medicações antifúngicas profiláticas enterais ou parenterais, em algum momento da internação hospitalar.	NOMINAL dicotômica 1. Sim 2. Não
Uso de antifúngicos terapêuticos	Variável categórica aferida conforme checagem da administração pela enfermagem, de medicações antifúngicas terapêuticas enterais ou parenterais, em algum momento da internação hospitalar.	NOMINAL dicotômica 1. Sim 2. Não

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO ORIGINAL – FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM PACIENTES CRÍTICOS INFECTADOS POR BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES

(Artigo submetido à Revista Ciências em Saúde, e-ISSN: 2236-3785).

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana frente aos antimicrobianos tem aumentado sua frequência nas últimas décadas, principalmente em pessoas mais idosas e com mais comorbidades¹. O problema tem gerado aumento considerável nos custos com internações e admissões em unidades de terapia intensiva (UTI), além de acarretar no aumento da morbimortalidade de curto a longo prazo, tanto no Brasil², como no mundo.

Fatores de risco para o desenvolvimento de infecções por bactérias multi-droga resistentes (MDR) em UTI são representados por: colonização dos pacientes por estas bactérias, antecedente de infecção por MDR, exposição prévia a antimicrobianos terapêuticos ou profiláticos de amplo espectro, necessidade de diálise, câncer, hospitalização prolongada, uso de dispositivos invasivos, entre outros³. Muito da evidência científica sobre o assunto é baseada em comparações entre pacientes críticos infectados por bactérias MDR e não-infectados por bactérias MDR⁴. Além disso, as definições para MDR variam bastante na literatura⁵.

Pacientes críticos infectados por bactérias MDR devem ser estudados como um população específica, por serem em geral mais imunossuprimidos (pela senilidade, pelas patologias agudas e pelas comorbidades) e, portanto, mais propensos à sepse de fases mais tardias pelas bactérias MDR colonizantes, reativações virais e infecções fúngicas invasivas⁶. A análise do fenômeno deve ser, além de particularizada, ampliada para os fatores ambientais que interagem com o binômio hospedeiro/patógeno, a saber: 1. os dispositivos invasivos utilizados pelos pacientes; 2. o suporte intensivo requerido; e 3. a terapia anti-bacteriana profilática ou terapêutica prescrita durante o internamento. Investigações sobre estas interações são necessárias, propiciando maior acurácia no prognóstico desta população, e fornecendo subsídios às medidas preventivas no enfrentamento do problema. Aqui vale a menção fundamental de que o diagnóstico de multi-droga resistência se dá *in vitro*, sendo necessárias inferências *in vivo* dos fatores que interagem no desfecho dos pacientes.

A partir da definição de multidroga resistência bacteriana do consenso de especialistas do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e *Centers for Disease Prevention and Control* (CDC) em 2012⁷, com a participação estrita de pacientes críticos infectados por MDR, o presente estudo teve por objetivo avaliar os principais fatores de risco clínicos, microbiológicos e hospitalares de mortalidade em pacientes críticos, 30 dias após o diagnóstico da infecção.

MÉTODOS

População e desenho do estudo

O estudo foi realizado com os pacientes críticos das Unidades de Cuidados Intensivos e Semi-Intensivos de três hospitais públicos de Recife-PE, sendo: 01 universitário, 01 centro de referência em Hematologia e 01 de pacientes clínicos e cirúrgicos, no período de 01 de agosto de 2020 a 31 de julho de 2021. Foram incluídos no estudo os pacientes críticos maiores de 18 anos infectados por bactérias multidroga resistentes (à admissão ou diagnosticados na estadia em UTI), de acordo com os critérios de Magiorakos et al.⁷ nos laudos de hemoculturas, uroculturas, culturas de secreção traqueal (obtidas ou não por técnica de lavado bronco-alveolar) ou outros espécimes biológicos, definidos como culturas índices. Por estes critérios, a bactéria isolada foi considerada MDR se resistente a pelo menos 01 agente em 03 categorias de agentes antimicrobianos, extensivo-droga resistente (XDR) se resistente a quase todos os antimicrobianos, à exceção de 01 agente, e pandroga resistente (PDR) caso apresentasse resistência a todos os antimicrobianos testados. Os pontos de corte adotados para sensibilidade ou resistência ao agente antimicrobiano tiveram por base a Concentração Inibitória Mínima (CIM) deste agente para o crescimento da bactéria isolada. Estes pontos de corte foram determinados pelo CLSI (Clinical and Laboratory Institute Standards) ou BrCAST (Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), a depender do laboratório adotado pela instituição. Após a inclusão, os participantes foram acompanhados por 30 dias a partir do laudo índice, e alocados em 02 grupos: os que evoluíram para óbito no período (casos), e os que sobreviveram (controles).

Foram excluídos pacientes gestantes ou paliados estritamente, a fim de evitar viés de seleção da amostra.

A amostra obtida de forma não probabilística por conveniência.

O estudo foi revisado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do hospital universitário (CAAE 30571620.1.0000.8807), do hospital de referência em Hematologia (CAAE 30571620.1.3001.5195) e pelo Núcleo de Estudos do hospital polivalente, em conformidade com as exigências da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes forneceram autorização do uso dos seus dados em pesquisa pessoalmente ou por meio dos responsáveis legais, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

Coleta dos dados

Os dados foram coletados através de visitas clínicas aos pacientes e levantamentos de

registros de prontuários. Foram analisados em cinco blocos: 1. dados demográficos (sexo e idade), clínicos (doenças preexistentes ou diagnosticadas no hospital), e do internamento hospitalar (duração total e em UTI) dos participantes; 2. bactéria multidroga resistente isolada e sítio de infecção; 3. dispositivos invasivos durante o internamento hospitalar (acesso venoso periférico, cateter venoso central, cateter de pressão arterial invasiva, cateter de hemodiálise, sondas nasoenteral, nasogástrica e vesical de demora, drenos cavitários); 4. suporte intensivo ofertado (uso de drogas vasoativas, ventilação mecânica assistida, diálise e terapia nutricional); 5. tratamento antimicrobiano profilático ou terapêutico prescrito (número de antimicrobianos prescritos para bactérias Gram-negativas (BGN) e para bactérias Gram-positivas (BGP), duração de esquema dirigido para BGN e para BGP, uso de antimicrobianos profiláticos, uso de antifúngicos profiláticos e terapêuticos). Sempre que necessário, os dados das culturas foram revisados pelos microbiologistas dos hospitais do estudo. Tal cuidado deu confiabilidade aos dados coletados, tendo em vista que culturas automatizadas nem sempre são capazes de identificar perfis de resistência bacteriana diferentes dos pré-determinados.

O período de coleta abrangeu todo o período do internamento do paciente até o trigésimo dia da cultura índice positiva (naqueles que não faleceram antes), uma vez que o cenário de terapia intensiva reflete e é parte do complexo hospitalar de assistência.

Análise dos dados

Depois de alocados no grupo de óbitos (O) ou no grupo dos sobreviventes (S), os cinco blocos de variáveis foram comparados.

Para o cálculo amostral, simulamos um estudo-piloto com 25 casos de óbitos e 28 controles de sobreviventes, não-pareado para as variáveis com $p < 0,05$ encontradas, a fim de averiguar a existência de um tamanho de efeito de associação maior que 80%. O tamanho dos grupos na simulação-piloto teve por referências o estudo de Jarrel e cols.⁸, com definições e desenho semelhantes ao nosso estudo. Cálculos obtidos pelos programas Epi-INFO[®] versão 7 e GPower 3.1[®] apontaram que, para o tamanho de efeito (ou poder de associação) e erro propostos, seria necessária uma amostra mínima de 33 óbitos (casos) e 37 sobreviventes (controles), para a maioria das variáveis com diferenças estatísticas verificadas entre os grupos.

Para as comparações bivariadas, utilizou-se o teste χ^2 de Pearson ou o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas, e o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney para as variáveis numéricas, com margem de erro utilizada de 5% para todos os testes. Um valor de $p < 0,05$ foi

considerado estatisticamente significativo. Os dados foram tabulados em planilha Excel® e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IBM SPSS® na versão 25 (Chicago, Illinois).

RESULTADOS

No período estudado, 1084 pacientes maiores de 18 anos foram admitidos nas UTIs dos 03 hospitais. Destes, 110 apresentaram infecção comprovada por bactéria MDR. Foram excluídos 13 pacientes por diretrizes de palição exclusiva pela equipe assistente. Houve perdas dos seguintes pacientes: 03 por falta de TCLE, 14 por transferências para/ou de outras instituições (impossibilitando a coleta de dados), e 01 por extravio dos registros de prontuário.

Dos 79 pacientes incluídos para análise, 37 evoluíram para óbito nos trinta dias seguintes à cultura índice, enquanto 42 sobreviveram após o período (Figura 1).

[Sugestão de Figura 1 aqui]

Dados demográficos, clínicos, internamento hospitalar, bactéria MDR e sítio de infecção.

Tempo de internamento hospitalar teve diferença estatística entre os grupos, com maior permanência dos sobreviventes em relação aos óbitos (mediana [IIQ], S: 29,62 [18,81] vs. O: 46,31 [18,91] dias; $p < 0,001$). O grupo dos óbitos tinha quadro clínico mais grave e mais comorbidades à admissão na UTI, de acordo com o escore *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II* - APACHE 2 (média [DP], O: 24,60 [8,02] vs. S: 21,09 [6,43] pontos; $p < 0,001$). Mesmo não havendo diferença estatística no sexo e na idade entre os grupos, chama atenção a elevada faixa etária entre os 79 participantes ($M = 61,00$ anos; $DP = 8,48$).

Na análise referente às bactérias MDR isoladas, aos fenótipos de resistências antimicrobiana e ao sítio de infecção, não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 1).

[Sugestão de Tabela 1 aqui]

Dispositivos invasivos

Verificou-se diferença estatística na variável permanência de acesso venoso periférico, com menor duração no grupo dos óbitos em comparação com os sobreviventes (mediana [IIQ], O: 11,07 [8,84] vs. S: 19,49 [15,49]; $p = 0,014$). Houve proporcionalmente mais óbitos quando os pacientes necessitaram do uso de cateter duplo ou triplo de hemodiálise (56,8% dos O vs 38,1% dos S; $p = 0,011$). Dos pacientes que usaram traqueóstomos, o dispositivo permaneceu menos tempo no grupo dos óbitos (média [DP], O: 16,00 [8,25] vs. S: 32,31 [13,83] dias; $p = 0,03$). Também no

grupo dos óbitos, as sondas nasoenterais ou gástricas permaneceram por menor período (mediana [IIQ], O: 17,59 [13,07] vs. 31,74 [20,92] dias; $p = 0,02$), sem condições de extrapolação populacional desta variável específica, pelo poder amostral $< 80\%$ da simulação com estudo piloto. Os achados estão sumarizados na tabela 2.

[Sugestão de Tabela 2 aqui]

Suporte intensivo

A tabela 3 traz a comparação do suporte intensivo requerido pelos dois grupos de pacientes. Em relação ao suporte hemodinâmico, o uso de qualquer vasopressor (O: 67,6% O vs. S: 42,8%, $p = 0,007$), bem como o uso específico da noradrenalina (O: 67,6% vs. S: 40,5%; $p < 0,001$) ou da vasopressina (O: 37,8% vs. S: 11,9%; $p = 0,007$) estiveram associados a maior proporção de óbitos. A associação positiva com mortalidade também foi verificada em relação ao uso de medicações inotrópicas de qualquer natureza (O: 37,8% vs. S: 14,3%; $p = 0,004$), bem como uso específico da adrenalina (O: 37,8% vs. S: 4,8%; $p < 0,001$).

Manutenção de dieta via oral por menos tempo teve associação positiva com mortalidade (mediana [IIQ], O: 18,21 [21,63] vs. S: 24,77 [15,74] dias; $p = 0,013$), tendo sido mantida positivamente na variável de tempo de oferta de dieta por sonda nasoenteral ou gástrica (mediana [IIQ], O: 14,59 [13,81] vs. S: 29,63 [17,17] dias; $p < 0,001$).

[Sugestão de Tabela 3 aqui]

Antimicrobianos profiláticos e terapêuticos prescritos

A única diferença estatística entre os grupos se deu em relação à duração maior (em dias) do esquema de antimicrobianos direcionados para as bactérias Gram-negativas no grupo dos sobreviventes (mediana [IIQ], S: 30,71 [13,02] vs. O: 23,54 [16,02] dias; $p = 0,006$), sem condições de extrapolação populacional dos dados, dado poder amostral $< 80\%$ na simulação com estudo piloto. Este e os demais achados para o bloco de variáveis estão listados na Tabela 4.

[Sugestão de Tabela 4 aqui]

DISCUSSÃO

Neste estudo, 46,8% dos pacientes críticos diagnosticados com infecção por bactérias MDR evoluíram para óbito intra-hospitalar em até 30 dias após laudo positivo para o espécime isolado. O resultado confirma levantamentos nacionais¹ e internacionais² anteriores, que além de marcarem aumentos relativos à mortalidade nesta população, apontam também para a elevação dos custos

em saúde em decorrência da resistência antimicrobiana^{9,10}. Diante do cenário de maior gravidade encontrado neste grupo de pacientes, são necessários estudos específicos voltados para esta população internada, a fim de melhorar a assistência prestada em saúde, alocar estrategicamente os recursos financeiros (cada vez mais escassos) e traçar políticas de prevenção¹¹.

A análise das variáveis por compartimentos foi pensada de modo a contemplar as perspectivas do problema, à semelhança do que ocorre no cotidiano das visitas interdisciplinares diárias nas UTIs. O mesmo racional de análise foi utilizado ao descrever as variáveis ora categorizadas, ora quantitativamente, a fim de aproximar o estudo da prática clínica ordinária em Terapia Intensiva.

Algumas diferenças foram identificadas entre o grupo dos pacientes que evoluíram para óbito ou sobrevivência nos 30 dias seguintes à cultura índice positiva para MDR.

No bloco referente à caracterização dos pacientes, o grupo dos óbitos mostrou-se mais doente aguda e cronicamente, de acordo com o escore APACHE II, o que pode estar correlacionada a um estado de imunossupressão nos participantes do estudo, conforme apontam estudos recentes^{12,13} sobre a fragilidade dos pacientes críticos infectados por bactérias MDR.

O menor tempo de internamento hospitalar no grupo dos óbitos, aponta no sentido de um possível incremento da letalidade intra-hospitalar a partir do diagnóstico de infecção bacteriana MDR ($p < 0,001$). Em outras palavras, a infecção por patógeno MDR parece ser mais aguda em termos de desfecho de mortalidade na amostra obtida.

Interessante notar que esta observação não teve relação com determinada espécie de bactéria MDR isolada, fenótipo de resistência (M/X/PDR) ou sítio de infecção em particular, em termos de significância estatística. No entanto, é digno de nota que, nos pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, o desfecho óbito foi proporcionalmente quase o dobro do desfecho sobrevivência (O: 27,% vs. S: 11,9%; $p = 0,380$). Houve também uma proporção consideravelmente maior de óbitos nos 13 pacientes infectados por bactérias pandroga resistentes (O: 24,3% vs. S: 9,5%; $p = 0,204$). Em relação ao sítio de infecção, também vale destacar que as infecções de corrente sanguínea, embora também sem significância estatística, tiveram proporcionalmente mais óbitos (O: 43,2% vs. S: 21,4%, $p = 0,107$). Estudos futuros com amostras maiores talvez esclareçam estes achados, dada a ainda escassa evidência na literatura especificamente voltada para os desfechos de pacientes críticos infectados por bactérias MDR^{8,14,15}. Apenas 01 estudo de intervenção com este grupo de pacientes apontou maior risco de óbito, quando *Acinetobacter baumannii* foi isolado¹⁶.

É provável que fatores ambientais externos ao binômio hospedeiro/patógeno exerçam

influência decisiva no desfecho do fenômeno de multidroga resistência antimicrobiana em pacientes críticos, já em fase de identificação e teste em modelos preditores de mortalidade nesta população.^{17,18}

Nesta perspectiva, a análise dos dispositivos invasivos utilizados pelos pacientes no hospital e na UTI, detectou três diferenças interessantes. O grupo dos óbitos utilizou por menos dias os acessos venosos periféricos (mediana [IIQ], O: 11,07 [8,84] vs. S: 19,49 [15,49] dias; $p = 0,014$). Sendo endovenosa a principal via de administração de drogas nos hospitais, é razoável supor que os pacientes que evoluíram para óbito utilizaram veias mais profundas, por meio do implante de cateteres venosos centrais. Esta inferência, inclusive, é sustentada na ausência de diferença da mediana ou do intervalo interquartilico para a variável permanência em dias dos cateteres venosos centrais (Tabela 3). Dada a fisiopatologia das infecções de corrente sanguínea¹⁹, os acessos venosos periféricos, à medida que são menos invasivos, mostram-se mais seguros para os pacientes, pela menor quebra da barreira de proteção cutânea, inflamação, coagulação e reparação locais, resultando em menor risco para a formação dos biofilmes. A maior proporção de óbitos nos pacientes que utilizaram os cateteres de hemodiálise (O: 56,8% vs. S: 38,1%; $p = 0,011$), chama a atenção para o fator volume sanguíneo circulante nestes dispositivos (mais calibrosos), na piora dos desfechos clínicos de mortalidade, via amplificação das cascatas de inflamação pelo contato do sangue com superfícies estranhas, ainda que biocompatíveis²⁰.

A menor permanência de traqueostomos associada positivamente ao desfecho de óbitos (média [DP], O: 16,00 [8,25] vs. S: 32,31 [13,83] dias; $p = 0,03$), talvez seja explicada pela maior necessidade de aspiração das secreções das vias aéreas nos pacientes com proteção definitiva do trato respiratório. Traqueostomos facilitam este cuidado, que funciona como uma drenagem do foco infeccioso das vias aéreas inferiores²¹, sobretudo nos pacientes críticos com reflexo de tosse prejudicados, sialorreicos ou hipersecretivos²². Pelo raciocínio proposto, o grupo dos óbitos teve o acesso dos focos das vias aéreas inferiores prejudicado, e, portanto, ficou mais exposto às piores performances frente o insulto infeccioso, como também mais propenso às reinfecções.

Quanto ao suporte hemodinâmico requerido, utilizar vasopressores de qualquer natureza, assim como usar isoladamente de noradrenalina ou vasopressina, foi associado com piores desfechos de mortalidade. O mesmo ocorreu com a necessidade de uso de qualquer inotrópico ou adrenalina isoladamente. O achado é representativo, uma vez que as definições mais recentes de gravidade em sepse são baseadas na dependência de aminas vasoativas para suporte aos pacientes²³. Acúmulo razoável de evidências fisiopatológicas apontam no sentido de piores desfechos quando o choque séptico é composto por vasoplegia somado à piora do rendimento

miocárdico²⁴ pela tempestade de catecolaminas dos quadros mais severos.

Os menores períodos (em dias) de alimentação pela via enteral no grupo dos óbitos, por via oral ou por meio das sondas nasoenterais/gástricas, confirmam as evidências recentes de que a falta de alimentos no lúmen do trato gastrointestinal é fator determinante para aumento de translocação bacteriana, tanto pela diminuição dos enterócitos de barreira (mortos pela falta dos nutrientes luminais), como pela disbiose da micro e micobiota^{25,26}, resultando em aumento de mortalidade. Além de mais propenso à perpetuação da sepse por este mecanismo, o paciente crítico está mais exposto à desnutrição intra-hospitalar pelo catabolismo exacerbado e pelo aporte muitas vezes insuficiente de nutrientes, piorando a resposta imune e agravando o quadro clínico²⁷.

O estudo apresenta algumas limitações. O desenho foi observacional. Por este motivo, uma relação de causa e efeito entre as variáveis e mortalidade não pôde ser estabelecida, apenas gerando hipóteses para estudos futuros. Embora tenham sido estudadas UTIs de 03 hospitais terciários diferentes, o *n* obtido impossibilitou a geração de regressões logísticas acerca do peso dos achados de diferenças entre os grupos. Duas ressalvas merecem destaque. A primeira é a de que, pela metodologia proposta de estudo específico de pacientes infectados por bactérias MDR, era de se esperar que o percentual de pacientes acometidos fosse baixo (cerca de 10% das admissões), como apontam levantamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, no boletim disponível mais atual, do ano de 2018. Ou seja, se as perdas não ocorressem, a amostra já seria de fato representativa desta população específica de pacientes críticos no Brasil. Outra ressalva é a de que, mesmo que se pese as perdas de participantes, as poucas referências disponíveis na literatura, com estudos de desenho semelhante ao apresentado, apresentam *n* amostral próximo ao obtido. É o que se observa no estudo utilizado como base para tamanho de efeito das relações encontradas e estimativa do cálculo amostral⁸.

Outra limitação diz respeito à restrição do estudo à região metropolitana do Recife-PE. Os achados podem refletir a realidade local dos pacientes, dos patógenos e da assistência hospitalar prestada. Estudos com maior abrangência geográfica poderão elucidar o peso desta limitação. É importante assinalar, no entanto, que o cenário é também representativo, pois se configura hoje como segundo pólo médico-assistencial do Brasil.

Embora o critério balizador para multidroga resistência bacteriana tenha dado certa uniformidade quanto aos espécimes isolados, os pontos de corte para concentração inibitória mínima das culturas não foi o mesmo, tendo sido utilizados os critérios segundo o CLSI ou BrCAST, a depender da instituição. Outra limitação diz respeito à aferição do consumo de antimicrobianos baseada apenas nos dias de terapia (DOT – *days on therapy*, em inglês) nos 03

hospitais, sem a padronização por pacientes-dia, nem a aferição da dose diária definida (DDD – *defined daily dose*, em inglês) para os antimicrobianos prescritos. Também não foi possível avaliar a adequação das prescrições dos antimicrobianos prescritos, prévia ao diagnóstico de multidroga resistência bacteriana, por indisponibilidade destes dados.

Por fim, o tempo de acompanhamento dos participantes (30 dias) a partir do diagnóstico foi curto, uma vez que as sequelas da internação pela sepse podem atuar até 02 anos após a alta hospitalar^{28,29}. É importante assinalar que os pacientes persistem colonizados por patógenos hospitalares vários meses após o retorno à comunidade. Muitos deles apresentam neuropatia e miopatia residuais permanentes, sobretudo em pacientes idosos sem reabilitação adequada, os deixando mais expostos à Síndrome da Imobilidade e, por consequência, reinfecção por úlceras de pressão, broncoaspiração de saliva e alimentos, e infecções urinárias (por higiene precária e lentificação do TGI, levando à hidronefrose funcional pelo acúmulo das fezes)³⁰.

CONCLUSÕES

Este estudo demonstra importante aumento de mortalidade em pacientes críticos infectados por bactérias multidroga resistentes. O status clínico geral do paciente, levando-se em consideração patologias prévias e desenvolvidas no internamento, bem como a duração da hospitalização, parecem afetar os desfechos de mortalidade nesta população específica. Dispositivos invasivos devem ser utilizados com parcimônia e pelo tempo estritamente necessário, uma vez que podem estar associados a agravamento e mortalidade intra-hospitalar. Necessidade de suporte hemodinâmico com vasopressores e inotrópicos, além de incapacidade de nutrição enteral devem ser considerados na avaliação de pior prognóstico pelos clínicos. Embora mais estudos sejam necessários para a distinção entre as simples associações de mortalidade aqui expostas, das relações de causa e efeito para as variáveis encontradas, o presente estudo traz importantes evidências sobre estes fatores em discussões clínicas, além de pontos de partida de futuros estudos.

AGRADECIMENTOS

Às equipes interdisciplinares das unidades de terapia intensiva dos hospitais pesquisados, sem as quais este estudo não seria possível. A Edmilson Mazza, pela generosidade na partilha dos conhecimentos estatísticos. Às equipes dos Serviços de Arquivos Médicos dos hospitais, pela diligência e incentivo no processo da coleta dos dados.

Fluxograma 1 - Recrutamento dos pacientes críticos infectados por bactérias MDR em 03 UTIs de hospitais públicos do Recife-PE, de agosto de 2020 a julho de 2021.

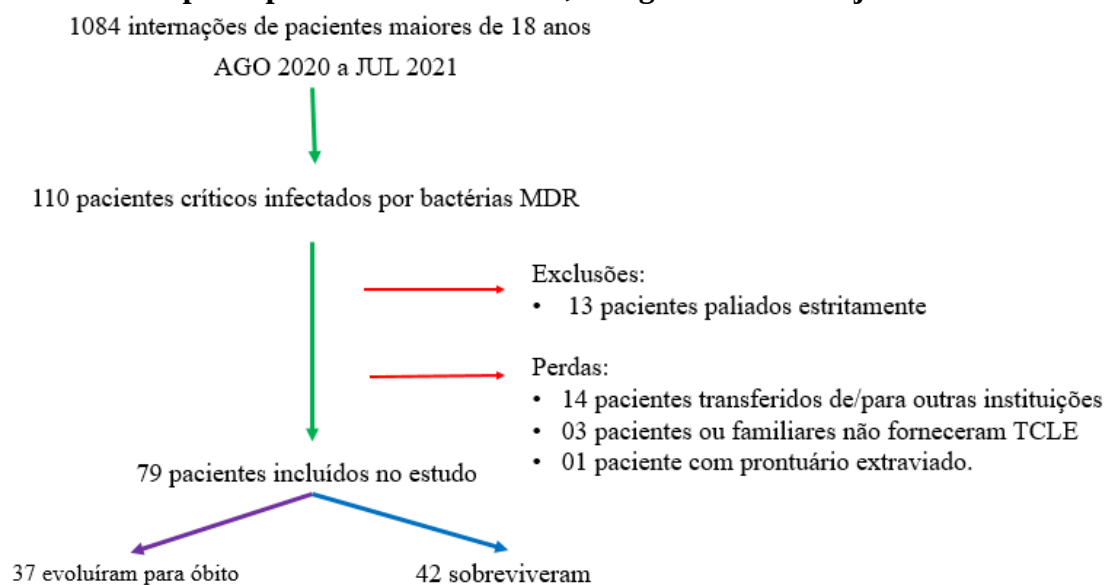


Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos, internamento, bactérias MDR isoladas e sítios de infecção dos pacientes críticos admitidos em 03 UTIs de hospitais públicos em Recife-PE, no período de agosto de 2020 a julho de 2021.

	Óbitos (O) n = 37	Sobreviventes (S) n = 42	Total N = 79	p
Idade, anos, média (DP)	69,03 (15,83)	61,12 (17,14)	61 (8,48)	0,100 ⁽⁴⁾
Sexo (%)				0,905 ⁽²⁾
Masculino	19 (51,4)	21 (50,0)	40 (50,6)	
Feminino	18 (48,6)	21 (50,0)	39 (49,4)	
Comorbidades (%)				
Diabetes mellitus tipo 2	16 (43,2)	24 (57,1)	40 (50,6)	0,218 ⁽²⁾
Hipertensão arterial sistêmica	26 (70,3)	24 (57,1)	50 (63,3)	0,227 ⁽²⁾
Obesidade	15 (40,5)	10 (23,8)	25 (31,6)	0,111 ⁽²⁾
Neoplasia maligna	13 (35,1)	20 (47,6)	33 (41,8)	0,262 ⁽²⁾
Doença arterial coronariana	10 (27,0)	13 (31,0)	23 (29,1)	0,702 ⁽²⁾
Doença Cerebrovascular	6 (16,2)	5 (11,9)	11 (13,9)	0,581 ⁽²⁾
Doença pulmonar obstrutiva crônica	5 (13,5)	7 (16,7)	12 (15,2)	0,697 ⁽²⁾
Doença renal crônica	21 (56,8)	19 (45,2)	40 (50,6)	0,307 ⁽²⁾
Lesão renal aguda	20 (54,1)	16 (38,1)	36 (45,6)	0,155 ⁽²⁾
COVID-19	11 (29,7)	7 (16,7)	18 (22,8)	0,167 ⁽²⁾
Tabagismo	8 (21,6)	13 (31,0)	21 (26,6)	0,349 ⁽²⁾
Internamento hospitalar, dias, mediana (IIQ)	29,62 (18,81)	46,31 (18,91)	27,5 (17,67)	< 0,001 ⁽¹⁾
Internamento em UTI, dias, mediana (IIQ)	19,41 (12,37)	26,98 (19,97)	8,5 (7,78)	0,169 ⁽¹⁾
APACHE II, média (DP)	24,60 (8,02)	21,09 (6,43)	22,73 (7,38)	< 0,001 ⁽⁴⁾
Bactéria MDR (%)				0,614 ⁽²⁾
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (32,4)	18 (42,9)	30 (38,0)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (27,0)	6 (14,3)	16 (20,3)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (13,5)	7 (16,7)	12 (15,2)	
<i>Staphylococcus ssp</i>	5 (13,5)	4 (9,5)	9 (11,4)	
Outras	5 (13,5)	7 (16,7)	12 (15,2)	
Bactéria: Gram (%)				0,727 ⁽³⁾
Positivo	5 (13,5)	4 (9,5)	9 (11,4)	
Negativo	32 (86,5)	38 (90,5)	70 (88,6)	
Fenótipo de resistência bacteriana: X/M/PDR (%)				0,204 ⁽²⁾
XDR	14 (37,8)	20 (47,6)	34 (43,0)	
MDR	14 (37,8)	18 (42,9)	32 (40,5)	
PDR	9 (24,3)	4 (9,5)	13 (16,5)	
Sítio de infecção				0,107 ⁽³⁾
Corrente sanguínea	16 (43,2)	9 (21,4)	25 (31,6)	
Respiratória baixa	10 (27,0)	12 (28,6)	22 (27,8)	
Urina	4 (10,8)	14 (33,3)	18 (22,8)	
Abdominal	4 (10,8)	4 (9,5)	8 (10,1)	
Outros	3 (8,1)	3 (7,1)	6 (7,6)	

Abreviações: APACHE II, escore Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; COVID-19, Corona Virus Disease-19 ou Doença do Coronavírus-19; DP, desvio-padrão; IIQ, intervalo interquartil; UTI, unidade de terapia intensiva; X/M/PDR, extenso/multi/pandrogia resistente. ¹ Teste U de Mann-Whitney ² Teste qui-quadrado de Pearson ³ Teste exato de Fisher ⁴ Teste t de Student para variâncias iguais.

Tabela 2 - Dispositivos invasivos utilizados pelos pacientes críticos admitidos em 03 UTIs de hospitais públicos de Recife-PE, no período de agosto de 2020 a julho de 2021.

	Óbitos (O) n = 37	Sobreviventes(S) n = 42	Total N = 79	p
Permanência de acesso venoso periférico, dias, mediana (IIQ)	11,07 (8,84)	19,49 (15,49)	14,50 (20,50)	0,014 ⁽¹⁾
Permanência de CVC, dias, mediana (IIQ)	21,54 (13,42)	26,36 (19,11)	13,5 (0,71)	0,343 ⁽¹⁾
Sítio de implante CVC (%)				
Veia jugular interna	30 (81,1)	36 (85,7)	66 (83,5)	0,579 ⁽²⁾
Veia subclávia	21 (56,8)	18 (42,9)	39 (49,4)	0,218 ⁽²⁾
Veia femoral	6 (16,2)	6 (14,3)	12 (15,2)	0,811 ⁽²⁾
Uso de cateter de PAI (%)	19 (51,4)	17 (40,5)	22 (27,8)	0,604 ⁽²⁾
Permanência de cateter de PAI, dias, média (DP)	10,26 (7,64)	9,18 (5,77)	1,00 (1,41)	0,637 ⁽³⁾
Sítio de implante de cateter de PAI (%)				
Artéria radial	16 (43,2)	14 (33,3)	30 (38,0)	0,365 ⁽²⁾
Artéria femoral	7 (18,9)	4 (9,5)	11 (13,9)	0,229 ⁽²⁾
Uso de CDL/CTL de HD (%)	21 (56,8)	16 (38,1)	37 (46,8)	0,011 ⁽²⁾
Sítio de implante CDL/CTL de HD (%)				
Veia jugular interna	15 (40,5)	11 (26,2)	26 (32,9)	0,176 ⁽²⁾
Veia femoral	9 (24,3)	15 (35,7)	24 (30,4)	0,272 ⁽²⁾
Permanência de TOT, dias, mediana (IIQ)	11,00 (5,86)	12,57 (6,65)	7,50 (10,61)	0,382 ⁽¹⁾
Permanência de traqueostomo, dias, média (DP)	16,00 (8,25)	32,31 (13,83)	8,57 (14,31)	0,003 ⁽³⁾
Sonda vesical de demora – SVD (%)				0,323 ⁽⁴⁾
Até uma	24 (64,9)	17 (40,5)	41 (51,9)	
Duas ou mais	13 (35,1)	25 (59,5)	38 (48,1)	
Permanência de SVD, dias, mediana (IIQ)	11,22 (7,96)	14,29 (12,34)	15,00 (9,90)	0,686 ⁽¹⁾
Permanência de SNE/G, dias, mediana (IIQ)	17,59 (13,07)	31,74 (20,92)	9,50 (9,50)	0,002 ⁽¹⁾
Uso de dreno Cavitário (%)	9 (24,3)	13 (31,0)	22 (27,8)	0,512 ⁽⁴⁾

Abreviações: CDL/CTL de HD, cateter duplo/triplo lúmen de hemodiálise; CVC, cateter venoso central; DP, desvio-padrão; IIQ, intervalo interquartil; PAI, pressão arterial invasiva; SNE/G, sonda nasointestinal/nasogástrica; TOT, tubo oro-traqueal. ¹ Teste U de Mann-Whitney ² Teste qui-quadrado de Pearson ³ Teste t de Student com variâncias iguais ⁴ Teste exato de Fisher

Tabela 3 - Suporte intensivo requerido pelos pacientes críticos admitidos em 03 UTIs de hospitais públicos de Recife-PE, no período de agosto de 2020 a julho de 2021.

	Óbitos (O) n = 37	Sobreviventes (S) n = 42	Total N = 79	p
Ventilação Mecânica Assistida, dias, mediana (IIQ)	15,15 (10,67)	21,72 (16,08)	7,50 (10,61)	0,105 ⁽¹⁾
Uso de vasopressores* (%)	25 (67,6)	18 (42,8)	43 (54,4)	0,007 ⁽²⁾
Noradrenalina (%)	25 (67,6)	17 (40,5)	42 (53,2)	< 0,001 ⁽²⁾
Vasopressina (%)	14 (37,8)	5 (11,9)	19 (24,1)	0,007 ⁽²⁾
Uso de inotrópicos** (%)	14 (37,8)	6 (14,3)	20 (25,3)	0,004 ⁽²⁾
Dobutamina (%)	12 (32,4)	6 (14,3)	18 (22,8)	0,055 ⁽²⁾
Adrenalina (%)	14 (37,8)	2 (4,8)	16 (20,3)	< 0,001 ⁽²⁾
Uso de vasodilatadores (%)	9 (24,3)	12 (28,6)	21 (26,6)	0,670 ⁽²⁾
Nitroprussiato (%)	5 (13,5)	9 (21,4)	14 (17,7)	0,358 ⁽²⁾
Nitroglicerina (%)	6 (16,2)	5 (11,9)	11 (13,9)	0,581 ⁽²⁾
Dieta Oral, dias, mediana (IIQ)	18,21 (21,63)	24,77 (15,74)	16,51 (25,46)	0,013 ⁽¹⁾
Dieta por SNE/G, dias, mediana (IIQ)	14,59 (13,81)	29,63 (17,17)	16,61 (9,89)	< 0,001 ⁽¹⁾
Dieta Parenteral, dias, mediana (IIQ)	10,43 (7,46)	14,78 (15,16)	2,61 (9,19)	0,620 ⁽¹⁾
Dieta zero, dias, mediana (IIQ)	5,46 (4,96)	5,52 (6,90)	4,72 (5,61)	0,434 ⁽¹⁾
Necessidade de hemodiálise (%)	21 (56,7)	17 (40,5)	38 (48,1)	0,043 ⁽²⁾

Abreviações: IIQ, intervalo interquartil; PAI, pressão arterial invasiva; SNE/G, sonda nasoenteral/nasogástrica. ¹ Teste U de Mann-Whitney ² Teste do qui-quadrado de Pearson * Vasopressores considerados: Noradrenalina, Vasopressina, Dopamina ou Terlipressina. ** Inotrópicos considerados: Dobutamina, Adrenalina ou Levosimendan.

Tabela 4 - Antimicrobianos profiláticos e terapêuticos prescritos aos pacientes críticos admitidos em 03 UTIs de hospitais públicos em Recife-PE, no período de agosto de 2020 a julho de 2021.

	Óbitos (O) n = 37	Sobreviventes (O) n = 42	Total N = 79	p
Duração de esquema antimicrobiano para Bactérias Gram-Negativas – BGN, dias, mediana (IIQ)	23,54 (16,02)	30,71 (13,02)	27,35 (7,78)	0,006 ⁽¹⁾
Antimicrobianos para BGN, número, mediana (IIQ)	3,57 (1,77)	3,86 (1,89)	3,72 (1,41)	0,665 ⁽¹⁾
Uso de carbapenêmico (%)	30 (81,1)	37 (88,1)	67 (84,8)	0,386 ⁽²⁾
Uso de polimixina B (%)	20 (54,1)	19 (45,2)	39 (49,4)	0,434 ⁽²⁾
Duração de esquema antimicrobiano para Bactérias Gram-Positivas – BGP, dias, mediana (IIQ)	11,49 (10,45)	13,90 (9,45)	12,77 (4,24)	0,165 ⁽¹⁾
Antimicrobianos para BGP, número, mediana (IIQ)	1,30 (0,78)	1,31 (0,64)	1,30 (0,71)	0,844 ⁽¹⁾
Uso de antimicrobiano profilático (%)	3 (8,1)	5 (11,9)	8 (10,1)	0,717 ⁽³⁾
Uso de antifúngico profilático (%)	5 (13,5)	3 (7,1)	8 (10,1)	0,463 ⁽³⁾
Uso de antifúngico terapêutico (%)	15 (40,5)	15 (35,7)	30 (38,0)	0,659 ⁽²⁾

Abreviações: IIQ, intervalo interquartil. ¹ Teste U de Mann-Whitney ² Teste qui-quadrado de Pearson ³ Teste exato de Fisher.

REFERÊNCIAS

1. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Loeches IM, Machado FR, Marshall JC et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. JAMA Health Forum 2020;323(15):1478-1487.
2. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Carrara FSA, Sousa JL et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. Lancet Infect Dis Published Online August 17, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30322-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30322-5).
3. Barros LLS, Maia CSFM, Monteiro MC. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em unidade de terapia Intensiva. Cad Saude Colet, 2016, Rio de Janeiro, 24 (4): 388-396.
4. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Athanasios A. Konstantelias AA, Falagas ME. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: The study, the patient, the bug or the drug? Published by Elsevier Ltd on behalf of The British Infection Association, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.028>.

5. Anaya-Baz B, Maldonado N, Palacios-Baena ZR, Palomo V, Pezzani MD, Chiesi S et al. Systematic literature review of the burden and outcomes of infections due to multidrug-resistant organisms in Europe: the ABOUT-MDRO project protocol. *BMJ Open* 2020;10:e030608. doi:10.1136/bmjopen-2019-030608.
6. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect* 2019 Jul;25(7):807-817.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
8. Jarrell AS, Kruer RM, Berescu LD, Pronovost PJ, Trivedi,JB. Factors associated with in-hospital mortality among critically ill surgical patients with multidrug-resistant Gram-negative infections. *Journal of Critical Care* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.10.035>.
9. Hernandez OS, Tellez BM, Estrada-Hernandez AE, Díaz MAC, Lopez JMB. Incidence and costs of ventilator-associated pneumonia in the adult intensive care unit of a tertiary referral hospital in Mexico. *Am J Infect Control*. 2019 Sep;47(9):e21-e25. doi: 10.1016/j.ajic.2019.02.031. Epub 2019 Apr 11.
10. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. 2017, *PLoS ONE* 12(12):e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>
11. Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M et al. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist*. 2020 Dec 29;13:4713-4738. doi: 10.2147/IDR.S290835. eCollection 2020.
12. Dong J, Wang L, Xiong R, Liu X, Guo Z, Sun W, Chen R. A 180-day mortality predictive score based on frailty syndrome in elderly patients with sepsis: a Logistic regression analysis model *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021 Mar;33(3):257-262. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20201027-00688.
13. Denis JB, Lehingue S, Pauly V, Cassir N, Gainnier M, Léone M et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and mortality in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Infect Control*. 2019 Sep;47(9):1059-1064. doi: 10.1016/j.ajic.2019.02.030. Epub 2019 Apr 6.
14. Neubeiser A, Bonsignore M, Tafelski S, Alefelder C, Schwegmann K, e, Rüden H et al. Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals. *J Infect Public Health* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.025>
15. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Guillemet CV and Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and

- septic shock: a retrospective cohort study. *Critical Care* 2014, 18:596
<http://ccforum.com/content/18/6/59>.
16. Busani S, Serafini G, Mantovani E, Venturelli C, Giannella M, Viale P et al. Mortality in patients with septic shock by multidrug resistant bacteria: risk factors and impact of sepsis treatments. *J Intensive Care Med*, 2019. Jan;34(1):48-54. doi: 10.1177/0885066616688165. Epub 2017 Jan 18.
 17. Castillo JG, Jiménez AJ, Del Rio JG, Lamberechts EJG, Roca FL, Tey JMG et al. A multidrug-resistant microorganism infection risk prediction model: development and validation in an emergency medicine population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03727-4>
 18. Hur EY, Jin Y, Jin T, Lee SM. Development and evaluation of the automated risk assessment system for multidrug-resistant organisms (AutoRAS-MDRO), *J Hosp Infect*. 2017. doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.004.
 19. VanEpps JS, Younger JG. Implantable device-related infection: Review article. 2016. *SHOCK*, Vol. 46, No. 6, pp. 597–608.
 20. Mascitti H, Duran C, Nemo EM, Bouchand F, Călin R, Descatha A et al. Factors associated with bacteraemia due to multidrug-resistant organisms among bacteraemic patients with multidrug-resistant organism carriage: a case control study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018. 7:116 <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0412-3>.
 21. Cillóniz C, Torres A, Niederman MS. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ* 2021;375:e065871 | doi: 10.1136/bmj-2021-065871.
 22. Vanhorebeek I, Latronico N and Van den Berghe G. ICU-acquired weakness: Narrative review. *Intensive Care Med*. 2020. 46:637–653 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4>.
 23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
 24. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K and Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *Journal of Intensive Care* (2016) 4:22 DOI 10.1186/s40560-016-0148-1.
 25. Hill A, Elke G and Weimann A. Nutrition in the Intensive Care Unit—A Narrative Review. *Nutrients* 2021, 13, 2851. <https://doi.org/10.3390/nu13082851>.
 26. Prevel R, Enaud R, Orioux A, Camino A, Berger P, Boyer A et al. Gut bacteriobiota and mycobiota are both associated with Day-28 mortality among critically ill patients. *Critical Care*. 2022. 26:105 <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03980-8>.
 27. Kaegi-Braun N, Mueller M, Schuetz P, Mueller B and Kutz A. Evaluation of nutritional support and in-hospital mortality in patients with malnutrition. *JAMA Network Open*. 2021;4(1):e2033433. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.33433

28. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et. al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg.* 2019 Apr 25;6(3):233-246. doi: 10.1002/ams2.415. eCollection 2019 Jul.
29. Kosinski S, Mohammad RA, Pitcher M, Haezebrouck E, Coe AB, Costa DK, et al. What is Post-Intensive Care Syndrome (PICS)? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 15;201(8):P15-P16. doi: 10.1164/rccm.2018P15.
30. Yuan C, Timmins F, Thompson DR. Post-intensive care syndrome: A concept analysis. *Int J Nurs Stud.* 2021 Feb;114:103814. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103814. Epub 2020 Oct 29.

7 CONCLUSÕES

Este estudo aponta para alguns possíveis fatores de risco de mortalidade intra-hospitalar para pacientes infectados por bactérias multidroga resistentes, tomando-se por referencial o desfecho óbito ou sobrevivência 30 dias após o diagnóstico da infecção.

No primeiro bloco de análise – referente aos dados dos pacientes e do internamento hospitalar – a amostra obtida teve elevada faixa etária, embora sem diferença estatística ($M = 61,00$ anos; $DP = 8,48$). O estado do clínico mais grave dos paciente, crônica e agudamente, teve associação positiva com mortalidade, de acordo com a métrica do escore APACHE II. Infecção de pacientes críticos por bactérias MDR aumentou a letalidade desta população, o que foi demonstrado com internamentos mais curtos do grupo dos óbitos.

Embora também sem significância estatística, os dados referentes aos patógenos MDR e sítio de infecção, chama a atenção para o aumento da mortalidade em pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, bactérias pandroga resistentes e com infecção de corrente sanguínea.

Os achados no compartimento de variáveis descritivas dos dispositivos invasivos, apontou no sentido de proteção dos pacientes com necessidade de implante de cânula venosas, quando estes são posicionadas na circulação periférica. Proteção também aconteceu quando os pacientes que usaram de traqueostomo, utilizaram este dispositivo por mais tempo. O implante de cateteres venosos centrais duplo ou triplo lúmen para hemodiálise, mais calibrosos, esteve associado com piores desfechos de mortalidade.

Análise do suporte intensivo requerido pelos pacientes, assinalou que o uso de vasopressores em geral, de noradrenalina e de vasopressina em particular, bem como uso inotrópicos em geral e adrenalina especificamente, tiveram associação com aumento de mortalidade. Este incremento também foi observado quando o suporte nutricional pela via enteral foi ofertado por menor período.

Para a amostra obtida, os dados referentes ao uso dos antimicrobianos profiláticos e terapêuticos prescritos não evidenciaram diferenças de desfecho de mortalidade.

Os resultados obtidos, embora não sejam capazes de estabelecer relação de causa e efeito para as diferenças encontradas, trazem importantes evidências sobre a mortalidade na população de pacientes críticos infectados por bactérias MDR em discussões clínicas, além de serem pontos de partida de futuros estudos.

REFERÊNCIAS

<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2016/2156>

ALBIGER B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. The European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. **Euro Surveill.** 2015;20(45):pii=30062. DOI:http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS. **Am J Respir Crit Care Med** Vol 171. pp 388–416, 2005. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST

ANAYA-BAZ B, Maldonado N, Palacios-Baena ZR, Palomo V, Pezzani MD, Chiesi S et al. Systematic literature review of the burden and outcomes of infections due to multidrug-resistant organisms in Europe: the ABOUT-MDRO project protocol. **BMJ Open** 2020;10:e030608. doi:10.1136/bmjopen-2019-030608.

ARIAS CA, Panesso D, McGrath DM, Qin X, Mojica MF et al. Genetic Basis for In Vivo Daptomycin Resistance in Enterococci. **N Engl J Med** 2011;365:892- 900.

BARROS LLS, Maia CSF, Monteiro MC. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva. **Cad. Saúde Colet.**, 2016, Rio de Janeiro, 24 (4): 388-396

BASSETTI M, Carnelutti A & Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections, **Expert Review of Anti-infective Therapy**, 2016. DOI:10.1080/14787210.2017.1251840

BELLOMO R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M. Acute kidney injury in sepsis. **Intensive Care Med.** 2017 Jun;43(6):816-828. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7. Epub 2017 Mar 31.

BLANCO N, O'Hara LM & Harris AD. Transmission pathways of multidrug-resistant organisms in the hospital setting: a scoping review. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 2019 Apr;40(4):447-456. doi: 10.1017/ice.2018.359.

BOUCHER HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert JG, Rice LB, Scheld M, Spellberg B and Bartlett J. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases** 2009; 48:1–12

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2017.

BUSANI S, Serafini G, Mantovani E, Venturelli C, Giannella M, Viale P, Mussini C, Cossarizza A and Girardis M. Mortality in patients with septic shock by multidrug resistant bacteria: risk factors and impact of sepsis treatments. **Journal of Intensive Care Medicine** 1-7,2017. DOI: 10.1177/0885066616688165journals.sagepub.com/home/jic

CAPSONI N, Bellone P, Aliberti S, Sotgiu G, Pavanello D, Visintin B et al. Prevalence, risk factors and outcomes of patients coming from the community with sepsis due to multidrug resistant bacteria. **Multidisciplinary Respiratory Medicine** (2019) 14:23. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0185-4>.

CASTILLO JG, Jiménez AJ, Del Rio JJG, Lamberechts EJG, Roca FL, Tey JMG et al. A multidrug-resistant microorganism infection risk prediction model: development and validation in an emergency medicine population. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2019. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03727-4>

CHEN YP, Tasi XW, Chang K, Cao XD, Chen JR, Liao CS. Multi-Drug Resistant Organisms Infection Impact on Patients Length of Stay in Respiratory Care Ward. **Antibiotics** 2021, 10, 608. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050608>.

CILLONIZ C, Torres A, Niederman MS. Management of pneumonia in critically ill patients. **BMJ** 2021;375:e065871 | doi: 10.1136/bmj-2021-065871.

DEMPSEY G, Hungerford D, McHale P, McGarey L, Benison E, Morton B. Long term outcomes for elderly patients after emergency intensive care admission: A cohort study. 2020. **PLoS ONE** 15(10): e0241244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241244>

DENIS JB, Lehingue S, Pauly V, Cassir N, Gainnier M, Léone M et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and mortality in mechanically ventilated ICU patients. **Am J Infect Control**. 2019 Sep;47(9):1059-1064. doi: 10.1016/j.ajic.2019.02.030. Epub 2019 Apr 6.

DOI K. Role of kidney injury in sepsis. **Journal of Intensive Care**. 2016. 4:17
DOI 10.1186/s40560-016-0146-3

DONG J, Wang L, Xiong R, Liu X, Guo Z, Sun W, Chen R. A 180-day mortality predictive score based on frailty syndrome in elderly patients with sepsis: a Logistic regression analysis model. **Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue**. 2021 Mar;33(3):257-262. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20201027-00688.

FOUNOU RC, Founou LL, Essack SY. (2017) Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta- analysis. **PLoS ONE** 12(12): e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>

GAMBUSHE SM, Zishiri OT and Zolawaty MEE. Review of *Escherichia coli* O157:H7 Prevalence, Pathogenicity, Heavy Metal and Antimicrobial Resistance, African Perspective. **Infect Drug Resist**. 2022; 15: 4645–4673. Published online 2022 Aug 23. doi: 10.2147/IDR.S365269

GUO Y, Song G, Sun M, Wang J and Wang Y. (2020) Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Front. Cell. Infect. Microbiol**. 10:107. doi: 10.3389/fcimb.2020.00107

HERNANDEZ OS, Tellez BM, Estrada-Hernandez AE, Díaz MAC, Lopez JMB. Incidence and costs of ventilator-associated pneumonia in the adult intensive care unit of a tertiary referral hospital in Mexico. **Am J Infect Control**. 2019 Sep;47(9):e21-e25. doi: 10.1016/j.ajic.2019.02.031. Epub 2019 Apr 11.

HILL A, Elke G and Weimann A. Nutrition in the Intensive Care Unit—A Narrative Review. **Nutrients** 2021, 13, 2851. <https://doi.org/10.3390/nu13082851>.

HUR EY, Jin Y, Jin T, Lee SM. Development and evaluation of the automated risk assessment system for multidrug-resistant organisms (AutoRAS-MDRO), **J Hosp Infect**. 2017. doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.004.

INOUE S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et. al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. **Acute Med Surg**. 2019 Apr 25;6(3):233-246. doi: 10.1002/ams2.415. eCollection 2019 Jul.

JARRELL AS, Kruer RM, Berescu LD, Pronovost PJ, Trivedi, JB. Factors associated with in-hospital mortality among critically ill surgical patients with multidrug-resistant Gram-negative infections. **Journal of Critical Care** (2017), <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.10.035>.

JESUS, Santa Teresa do menino. História de uma alma: manuscritos autobiográficos. São Paulo: Paulus, 1978.

KAEGI-BRAUN N, Mueller M, Schuetz P, Mueller B and Kutz A. Evaluation of nutritional support and in-hospital mortality in patients with malnutrition. **JAMA Network Open**. 2021;4(1):e2033433. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.33433

KAKIHANA Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K and Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. **Journal of Intensive Care** (2016) 4:22 DOI 10.1186/s40560-016-0148-1.

KALIL AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. **Clin Infect Dis**. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353. Epub 2016 Jul 14.

KERNÉIS S & Lucet JC. Controlling the Diffusion of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. **Semin Respir Crit Care Med** 2019;40:558–568

KHAN A, Miller RM & Arias CA (2018) Mechanisms of antimicrobial resistance among hospital-associated pathogens, **Expert Review of Anti-infective Therapy**, 16:4, 269-287, DOI: 10.1080/14787210.2018.1456919

KOSINSKI S, Mohammad RA, Pitcher M, Haezebrouck E, Coe AB, Costa DK, et al. What is Post-Intensive Care Syndrome (PICS)? **Am J Respir Crit Care Med**. 2020 Apr 15;201(8):P15-P16. doi: 10.1164/rccm.2018P15.

MACHADO FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Carrara FSA, Sousa JL et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **Lancet Infect Dis** 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30322-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30322-5).

MAGIORAKOS AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin Microbiol Infect** 2012; 18: 268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

MAGIRA EE, et al. Multi-drug resistant organism infections in a medical ICU: Association to clinical features and impact upon outcome. **Med Intensiva**. 2017.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.07.006>

MADIGAN MT, Martinko JM. Bacterial genetics. Em: **Brock Biology of Microorganisms**. Anonymous Pearson Prentice Hall, Pearson Education, Inc. Upper Saddle River, NJ, USA, 07458, 256–298 (2006).

MAJUMDER MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M et al. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting Global **Public Health. Infect Drug Resist**. 2020 Dec 29;13:4713-4738. doi: 10.2147/IDR.S290835. eCollection 2020.

MASCITTI H, Duran C, Nemo EM, Bouchand F, Călin R, Descatha A et al. Factors associated with bacteraemia due to multidrug-resistant organisms among bacteraemic patients with multidrug-resistant organism carriage: a case control study. **Antimicrob Resist Infect Control**. 2018. 7:116 <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0412-3>.

MOELLERING RCJ. NDM-1 — A Cause for Worldwide Concern. **N Engl J Med** 363;25. 2010.

MODY L, Washer LL, Kaye KS, Gibson K, Saint S, Reyes K et al. Multidrug-resistant Organisms in Hospitals: What Is on Patient Hands and in Their Rooms? **Clin Infect Dis**. 2019 Nov 13;69(11):1837-1844. doi: 10.1093/cid/ciz092.

NA SH, Shin CS, Kim GH, Kim JH, Lee JS. Long-term mortality of patients discharged from the hospital after successful critical care in the ICU in Korea: a retrospective observational study in a single tertiary care teaching hospital. **Korean J Anesthesiol** 2020;73(2):129-136
<https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00275>.

NEUBEISER A, Bonsignore M, Tafelski S, Alefelder C, Schwegmann K, e, Rüdén H et al. Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals. **J Infect Public Health** (2019),
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.025>

PENDLETON JN, Gorman SP and Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. **Expert Rev. Anti Infect. Ther**. 11(3), 297–308 (2013)

PREVEL R, Enaud R, Orioux A, Camino A, Berger P, Boyer A et al. Gut bacteriobiota and mycobiota are both associated with Day-28 mortality among critically ill patients. **Critical Care**. 2022. 26:105 <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03980-8>.

Reversing the tide of antibiotic resistance. **N Engl J Med** 1960;262:578-9.

SANTAJIT S and Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International** Volume 2016, Article ID 2475067, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2475067>

SEPTIMUS JE. Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. **Med Clin North Am**. 2018 Sep;102(5):819-829. doi: 10.1016/j.mcna.2018.04.005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126573/> - affiliation-1

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

SMITH A. Bacterial resistance to antibiotics Em: **Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology**. Denyer SP, Hodges NA, Gorman SP (Eds). Blackwell Science Ltd, Oxford, UK, 220–232 (2007).

TACCONELLI E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. **Clin Microbiol Infect** 2019 Jul;25(7):807-817.

VANEPPS JS, Younger JG. Implantable device-related infection: Review article. 2016. **SHOCK**, Vol. 46, No. 6, pp. 597–608.

VANHOREBEEK I, Latronico N and Van den Berghe G. ICU-acquired weakness: Narrative review. **Intensive Care Med**. 2020. 46:637–653 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4>.

VARDAKAS KZ, Rafailidis PI, Athanasios A, Konstantelias AA, Falagas ME. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: The study, the patient, the bug or the drug? **J Infect** 2013 May;66(5):401-14. doi: 10.1016/j.jinf.2012.10.028.

VÁSQUEZ V, Ampuero D & Padilla B. Urinary tract infections in inpatients: that challenge. **Rev Esp Quimioter** 2017;30 (Supl. 1): 39-41

VINCENT JL, Sakr Y, Singer M, Loeches IM, Machado FR, Marshall JC et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. **JAMA Health Forum** 2020;323(15):1478-1487.

WANG L, Huang X, Zhou J, Wang Y, Zhong W, Yu Q et al. Predicting the occurrence of multidrug-resistant organism colonization or infection in ICU patients: development and validation of a novel multivariate prediction model. **Antimicrob Resist Infect Control** 2020 May 19;9(1):66

YUAN C, Timmins F, Thompson DR. Post-intensive care syndrome: A concept analysis. **Int J Nurs Stud**. 2021 Feb;114:103814. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103814. Epub 2020 Oct 29.

ZILBERBERG MD, Shorr AF, Micek ST, Guillemet CV and Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. **Critical Care** 2014, 18:596
<http://ccforum.com/content/18/6/59>.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS INFECTADOS COM ORGANISMOS MULTI-DROGA RESISTENTES, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador ANDRÉ LUIZ DE ANDRADE ARAÚJO, residente na Avenida Conselheiro Rosa e Silva, 502, Apto. 403, CEP 52020-220, telefone (81) 99808-6278, e-mail: andreandrade.md@gmail.com.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Isabela Querino de Santana, telefone (81) 99728-5053; Clarissa Mota Azevedo de Araújo, telefone (81) 99455-5827; e está sob orientação de Vera Magalhães da Silveira, telefone (81) 99973-7421, e-mail vemagalhaes@uol.com.br.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

➤ **DESCRIÇÃO DA PESQUISA:**

Justificativa: São muito importantes estudos e pesquisas sobre os Microrganismos multi-droga resistentes (MDROs), as famosas “super-bactérias” em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva. O estudo que o senhor (a) está sendo convidado (a) participar como voluntário ajuda a evitar, combater e recuperar estas infecções em pacientes na UTI como o senhor (a). Poderemos saber quais destes micróbios estão adoecendo os pacientes das UTIs e ajudar as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar dos serviços na vigilância ativa, prevenção de surtos destas infecções e medidas de combate ao problema quando identificado.

Objetivos: **Objetivo Geral:** Queremos comparar os fatores de risco para infecção ou agravamento de infecções por MDROs em pacientes infectados por estas “super-bactérias” dos Centros de Terapia Intensiva do Estado de Pernambuco, descrevendo ao final dos trinta dias do estudo o que pode ter contribuído para a morte ou sobrevivência destes pacientes. **Objetivos Específicos:** 1. Identificar os MDROs na população do estudo de acordo com a especialidade de cada UTI (unidades de terapia intensiva clínicas, cirúrgicas, onco-hematológicas e de longa permanência de idosos); 2. Identificar os fatores de risco de mortalidade em UTI, bem como os possíveis fatores protetores

Detalhamento dos procedimentos da coleta de dados e acompanhamento: Durante os trinta dias do estudo, nós da equipe de pesquisa acompanharemos o senhor (a) através de visitas clínicas e de informações do prontuário do paciente participante, preservando seu anonimato e confidencialidade dos dados. O senhor (a) será apenas observado pelos pesquisadores sem intervenções; ficando as mesmas a cargo das equipes das UTIs dos hospitais. Todos nós da equipe somos profissionais de saúde devidamente habilitados junto aos nossos Conselhos profissionais e temos experiência em UTI.

Caso o voluntário receba alta hospitalar, entraremos em contato por telefone para obtenção do estado de saúde do voluntário até completar os trinta dias da pesquisa.

➤ **RISCOS DIRETOS PARA O VOLUNTÁRIO:**

Como a pesquisa é apenas de acompanhamento ao paciente voluntário sem alterações nas prescrições e cuidados com o paciente (isto é papel da equipe de profissionais onde o paciente está internado), não há riscos de experimentação, ou seja, o voluntário não será uma cobaia. Há apenas o risco mínimo de quebra de confidencialidade e risco de constrangimento dos pacientes envolvidos no estudo. Mesmo mínimos, garantimos aos voluntários que seus dados serão divulgados sem identificação, apenas em reuniões e artigos científicos, de modo a não ser possível saber nessas divulgações que os dados são de determinado voluntário. Além disso, os dados ficarão de posse apenas do investigador e sua equipe, que assumem o compromisso expresso e assinado de confidencialidade e sigilo junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPE.

➤ **BENEFÍCIOS DIRETOS E INDIRETOS PARA OS VOLUNTÁRIOS:**

Pesquisar os possíveis fatores que podem agravar ou proteger os pacientes de UTI infectados por super-bactérias ou super-fungos ajuda a prevenir os surtos e a combater estas infecções graves, em que praticamente não existem antibióticos “fortes” o suficiente para resolverem o problema sozinhos. Durante o período de trinta dias em que o senhor (a) estiver participando, vai haver mais pessoas cuidando do senhor (a), com mais olhares vigilantes. Há

na ficha de acompanhamento dos voluntários, por exemplo, uma parte voltada ao tempo de esquema antibiótico usado pelo paciente, ajudando a evitar o uso desnecessário ou equivocado destes remédios no tratamento das difíceis infecções por MDRO. Acompanharemos também os dias de uso de sondas, cateteres e outros dispositivos invasivos utilizados nos pacientes voluntários, auxiliando as equipes de plantonistas dos centros de terapia intensiva nas decisões sobre a necessidade de manter estes dispositivos, o que diminui os riscos das Infecções Relacionadas a Assistência em Saúde (IRAS).

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa, ficarão armazenados em pasta de arquivo de computador, sob a responsabilidade do Pesquisador Principal, no endereço Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar-Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, pelo período de mínimo 5 anos.

O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC/UFPE no endereço: **(Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar-Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cephcufpe@gmail.com).**

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado pela pessoa por mim designada, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo FATORES FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS INFECTADOS COM ORGANISMOS MULTI-DROGA RESISTENTES como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

Como responsável legal de _____

_____ que é está impossibilitado de assinar, eu
_____, CPF: _____ assino o
presente documento que autoriza a sua participação neste estudo.

Local e data _____

Telefone de Contato: (____) _____

Assinatura

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

ANEXO A - PONTUAÇÃO DO ESCORE APACHE II

Puntuación APACHE II																																	
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4																								
Temperatura rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30																								
Pres. art. media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50																								
Frec. cardíaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40																								
Frec. respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6																								
Oxigenación																																	
Si FiO ₂ ≥ 0.5 (AaDO ₂)	499	350-499	200-349		>200																												
Si FiO ₂ ≤ 0.5 (PaO ₂)					<70	61-70		56-70	<56																								
pH arterial	>7,9	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15																								
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111																								
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5																								
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6																										
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20																								
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1																								
Suma de puntos																																	
Total APS																																	
15- GSC																																	
Enfermedad crónica <table border="1"> <tr> <td>Preoperatorio programado</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Preoperatorio urgente o médico</td> <td>5</td> </tr> </table>	Preoperatorio programado	2	Preoperatorio urgente o médico	5	Edad <table border="1"> <tr> <td>≤ 44</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>45-64</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>55-64</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>65-74</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>≥75</td> <td>6</td> </tr> </table>		≤ 44	0	45-64	2	55-64	3	65-74	5	≥75	6	<table border="1"> <tr> <td>Puntos APS (A)</td> <td>Puntos GCS (B)</td> <td>Puntos edad (C)</td> <td>Puntos enf. previa (D)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Total de puntos APACHE II A+B+C+D =</td> <td></td> </tr> </table>							Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)					Total de puntos APACHE II A+B+C+D =	
Preoperatorio programado	2																																
Preoperatorio urgente o médico	5																																
≤ 44	0																																
45-64	2																																
55-64	3																																
65-74	5																																
≥75	6																																
Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)																														
Total de puntos APACHE II A+B+C+D =																																	