

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA**  
**APLICADAS**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

**VINÍCIUS LOPES DIAS**

**INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS  
MULTIRRESISTENTES EM UTI DE ADULTOS MISTA DE UM HOSPITAL  
TERCIÁRIO DE ENSINO NO BRASIL**

**UBERLÂNDIA**

**2019**

**VINÍCIUS LOPES DIAS**

**INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS  
MULTIRRESISTENTES EM UTI DE ADULTOS MISTA DE UM HOSPITAL  
TERCIÁRIO DE ENSINO NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Rosineide Marques Ribas

**UBERLÂNDIA**

**2019**



Vinícius Lopes Dias

“Infecções de corrente sanguínea por bacilos gram-negativos multirresistentes em UTI de adultos mista de um hospital terciário de ensino no Brasil”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Banca Examinadora:

Uberlândia, 17 de julho de 2019.

Dra. Bruna Fuga Araújo – USP

Dra. Cristiane Silveira de Brito – ICBIM/UFU

Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho (orientador) – ICBIM/UFU

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

D541 Dias, Vinicius Lopes, 1992-  
2019 Infecções de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos  
multirresistentes em UTI de adultos mista de um Hospital terciário  
de ensino no Brasil [recurso eletrônico] / Vinicius Lopes Dias. -  
2019.

Orientador: Paulo Pinto Gontijo Filho.  
Coorientadora: Rosineide Marques Ribas.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.  
Modo de acesso: Internet.  
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2221>  
Inclui bibliografia.

1. Imunologia. I. Pinto Gontijo Filho, Paulo, 1941-, (Orient.). II.  
Marques Ribas, Rosineide, 1974-, (Coorient.). III. Universidade  
Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Imunologia e  
Parasitologia Aplicadas. IV. Título.

CDU: 612.017

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:  
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

*Aos meus pais, **Ariovaldo** e **Maria Cristina** e irmã **Luiza**,  
exemplos de força e dedicação, base da minha educação,  
que semearam e cuidaram com atenção e carinho do meu  
crescimento pessoal e profissional e, mesmo longe, sempre  
apoiam minhas decisões e acreditaram em minha capacidade.  
Dedico toda esta trajetória com amor.*

*Aos meus **amigos**, por sempre me acompanharem em momentos  
bons e ruins, além de sempre se disporem a ouvir minhas  
frustações e alegrias, além de entenderem a minha ausência.*

*Aos meus **Professores**, mestres queridos,  
que souberam ensinar a direção correta para que  
este crescimento fosse possível.*

## AGRADECIMENTOS

A meus pais, Ariovaldo e Maria Cristina e minha irmã Luiza, meu infinito agradecimento. Sempre me motivaram, entenderam as minhas faltas e momentos de afastamento e reclusão e me mostraram o quanto era importante estudar, além de sempre acreditarem em minha capacidade e me acharam o melhor de todos, mesmo não sendo. Isso só me fortaleceu e me fez tentar, não ser o melhor, mas a fazer o melhor de mim. Obrigado pelo amor incondicional!

A todos os meus familiares, primos e tios. Não citarei nomes, para não me esquecer de ninguém. Mas há aquelas pessoas especiais que diretamente me incentivaram, apoiaram e compreenderam o meu isolamento em inúmeras vezes.

Aos meus amigos de longa data Merillyn, Rafael e Dayane, que mesmo com a distância física estiveram presentes de alguma forma, além de me motivarem a tentar ser uma pessoa melhor.

À equipe do Laboratório de Microbiologia Molecular da UFU e amigos, Bruna, Daiane, Deivid, Iara, Luiz Gustavo, Melina, Sabrina e Paola, por toda colaboração, apoio, atenção e amizade.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, em especial Núbia, Jeane e Eleen, pelo apoio e compreensão em diversos momentos.

Desejo igualmente agradecer a todos os meus colegas do Mestrado, cujo apoio e amizade estiveram presentes em todos os momentos.

Agradeço também a banca de minha qualificação, Prof. Dr. Jonny Yokosawa, Dr<sup>a</sup>. Paola Amaral de Campos e Dr<sup>a</sup>. Raquel Cristina Cavalcanti Dantas que com suas críticas e sugestões me ajudaram a melhorar meu trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho, que, apesar de seus inúmeros afazeres, sempre estava pronto para me atender, orientar e esclarecer dúvidas. À minha Co-orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosineide Marques Ribas, pelo auxílio na melhora de meu trabalho.

À Sebastiana e todos os colaboradores do CCIH do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pelo fornecimento e disponibilização das fichas para consultas, sem a cooperação de vocês, o desenvolvimento deste estudo não seria possível.

A todos os servidores da Universidade, sem o auxílio direto e indireto o desenvolvimento deste não seria possível.

Aos integrantes da minha banca de defesa, Dr<sup>a</sup>. Bruna Fuga Araújo, Dr<sup>a</sup>. Cristiane Silveira Brito e Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho, muito obrigado por terem aceitado participar da minha banca de defesa.

Enfim, meu muito obrigado a todos!

## RESUMO

**Introdução:** As infecções de corrente sanguínea (ICS) representam uma grande ameaça para os pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) além de um desafio em hospitais de países de baixa e média renda como o Brasil, principalmente pela participação expressiva de microrganismos resistentes aos antimicrobianos com destaque para os bacilos Gram-negativos (BGN). **Objetivo:** Avaliar os fatores de risco associados a mortalidade e terapêutica inapropriada em casos de primeiro episódio de ICS causados por microrganismos Gram-negativos multirresistentes ou susceptíveis aos antimicrobianos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte, realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. **Resultados:** Foi obtido através da consulta de prontuários, um número de 238 pacientes que apresentaram primeiro episódio de ICS na UTI, sendo que 110 (42,6%) destes eram causadas por BGN. Dos 110 pacientes que desenvolveram primeiro episódio de ICS na UTI, a maioria era do gênero masculino (74,6%), com uma média de idade de 55,5 anos e com um tempo médio de internação de 15,78 dias. 70,0% destes pacientes eram imunossuprimidos e 36,7% desenvolveram choque séptico. A maioria dos pacientes incluídos na coorte faziam uso de procedimentos invasivos e de antimicrobianos (98,2% e 95,4% respectivamente). Quanto a topografia da infecção, 70,9% das ICS foram classificadas como secundárias, sendo que a principal origem foi o trato respiratório. Os principais microrganismos envolvidos com a etiologia destas infecções foi *Klebsiella pneumoniae* (20,9%), *Acinetobacter baumannii* (20,0%) e *Pseudomonas aeruginosa* (19,1%). Quanto as taxas de resistências, 51,3% dos isolados foram resistentes a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração, 23,5% resistentes a carbapenêmicos e 48,7% do total de microrganismos isolados foram classificados como multirresistentes. Quanto aos fatores de risco, o desenvolvimento de choque séptico foi estatisticamente significante como preditor independente de morte. Em relação aos fatores de risco associados com o envolvimento de ICS por BGN multirresistentes, o uso prévio de antimicrobianos, principalmente de carbapenêmicos, bem como uma terapia antimicrobiana inadequada foram estatisticamente significantes. **Conclusão:** Nossos dados apontam a importância das ICS no tocante da evolução para o óbito independente do tempo de internação refletindo na gravidade dos pacientes internados na unidade.

**Palavras-chave:** Bacteremia, Bactérias Gram-Negativas, Unidades de Terapia Intensiva, Sepse, Epidemiologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bloodstream infections (BSI) represent a major threat for Intensive Care Unit (ICU) patients and a challenge in hospitals in low- and middle-income countries such as Brazil, especially due to the expressive participation of antimicrobial resistant microorganisms, Gram-negative bacilli (GNB). **Objective:** In this context, the aim of this study was determine the risk factors associated with mortality and the identification of first-episode cases of BSI due to multi-resistant or antimicrobial susceptible Gram-negative microorganisms. **Methods:** The study consisted in an observational, cohort-type study conducted at the Intensive Care Unit of the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia, from January 2012 to December 2014. **Results:** A total of 238 patients presented their first BSI episode in the ICU, and 110 (42.6%) were caused by GNB. Of the 110 patients who developed a first BSI episode in the ICU, most were male (74.6%), with a mean age of 55.5 years and an average hospitalization time of 15.78 days. A total of 70.0% of these patients were immunosuppressed and 36.7% developed septic shock. Most of the patients included in the cohort underwent invasive procedures and antimicrobial therapy (98.2% and 95.4% respectively). Regarding topography, 70.9% os BSI cases were classified as secondary, located mostly in the respiratory tract. The main detected microorganisms were *Klebsiella pneumoniae* (20.9%), *Acinetobacter baumannii* (20.0%) and *Pseudomonas aeruginosa* (19.1%). Regarding resistance rates, 51.3% were resistant to 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation cephalosporins, 23.5% displayed resistance to carbapenems and 48.7% of all microorganisms were classified as multiresistant. Regarding risk factors, septic shock was statistically significant as an independent death predictor. Regarding risk factors associated to the use of antimicrobials in BSI, antimicrobial therapy, mainly carbapenems are indicated as inappropriate, due to a statistically significant association. **Conclusions:** These findings point to the importance of BSI in relation to death evolution, regardless of the length of hospital stay and the severity of hospitalized patients.

**Keywords:** Bacteremia, Gram-Negative Bacteria, Intensive Care Units, Sepsis, Epidemiology.

## **LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1 – Organograma de infecções de corrente sanguínea adquiridas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e sua distribuição no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014.....23
- Figura 2 – Análise de sobrevivência cumulativa para pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos *versus* outros microrganismos isolados de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014 .....35
- Figura 3 – Análise de sobrevivência cumulativa para pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes *versus* pacientes com infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos não multirresistentes na Unidade Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014....40

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Índice ponderado de comorbidade.....21

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea, incluindo aquelas causadas por bacilos Gram-negativos, internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014.....25
- Tabela 2 – Classificação das infecções quanto ao foco em pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea causadas por Bacilos Gram-negativos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014.....28
- Tabela 3 – Etiologia monomicrobiana, polimicrobiana e principais microrganismos associados ao primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea causadas por bacilos Gram-negativos em pacientes internados na UTI do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (MG), no período de 2012 – 2014.....29
- Tabela 4 – Perfil de resistência e multirresistência dos microrganismos isolados de sangue de pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea causada por bacilos Gram-negativos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2014.....31
- Tabela 5 – Microrganismos epidemiologicamente importantes isolados de amostras de sangue de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva com primeiro episódio de Infecção de corrente sanguínea causada por bacilos Gram-negativos e fenótipos de resistência aos antimicrobianos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de 2012-2014.....32
- Tabela 6 – Características e preditores de mortalidade em 30 dias em pacientes com primeiro episódio de infecção da corrente sanguínea causados por Bacilos

Gram-negativos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014.....33

Tabela 7 – Fatores de risco associado com o envolvimento de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes em pacientes com primeiro episódio de infecção da corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014.....36

Tabela 8 – Terapia antimicrobiana e evolução clínica em pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014.....39

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLA

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AGA	Aminoglicosídeos
ASIS	<i>Average Severity of Illness Score</i>
BGN	Bacilo Gram-negativo
CBP	Carbapenêmicos
CEF	Cefalosporinas
CVC	Cateter vascular central
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EPIC	<i>Extended Prevalence of Infection in Intensive Care</i>
ESBL	<i>Extended-spectrum beta-lactamase</i>
et al.	E colaboradores
FLQ	Fluorquinolonas
h	Horas
HC	Hospital de Clínicas
IC	Intervalo de confiança
ICS	Infecção de corrente sanguínea
IRAS	Infecção relacionada a assistência à saúde
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de carbapenemase
MDR	Microrganismo com resistência múltipla aos antimicrobianos
MG	Minas Gerais
min	Minutos
N	Número
OR	<i>Odds ratio</i>
P	Probabilidade de significância
PEN	Penicilinas
PIB	Produto Interno Bruto
ssp.	Espécie
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
XDR	Microrganismo extensivamente resistente aos antimicrobianos

## LISTA DE SÍMBOLOS

dL	Decilitro
°C	Graus Celsius
=	Igual
L	Litros
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
≤	Menor ou igual
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol	Milimol
PaCO <sub>2</sub>	Pressão de dióxido de carbono arterial

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>16</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1 Hospital e Unidade de Terapia Intensiva (UTI).....</b>	<b>17</b>
<b>3.2 Desenho do estudo.....</b>	<b>17</b>
<b>3.3 Coleta de Dados de pacientes.....</b>	<b>17</b>
<b>3.4 Definições.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4.1 Infecção hospitalar.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4.2 Infecção de corrente sanguínea.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4.3 Sepse grave.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4.4 Choque séptico.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4.5 Imunocomprometimento.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4.6 Etiologia polimicrobiana.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4.7 Terapia antimicrobiana inapropriada.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4.8 Microrganismo multirresistente.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4.9 Uso prévio de antimicrobianos.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4.10 Hospitalização prolongada.....</b>	<b>19</b>
<b>3.5 Análise microbiológica.....</b>	<b>20</b>
<b>3.6 Escores de comorbidade e gravidade.....</b>	<b>20</b>
<b>3.7 Análise estatística.....</b>	<b>22</b>
<b>3.8 Aspectos éticos.....</b>	<b>22</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>46</b>
<b>ANEXO A.....</b>	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções adquiridas em instituições de saúde representam o evento adverso mais frequente, ameaçando a saúde dos pacientes de países que possuem poucos recursos, nos quais menos do que 5% do produto interno bruto (PIB) é gasto com saúde, onde as evidências apontam que essas infecções são substancialmente maiores em países em desenvolvimento em relação a países desenvolvidos (15,5% *versus* 7,0%) (ALLEGRANZI, 2011; FORTALEZA et al., 2017; PONCE-DE-LEON et al., 2017).

A diferença entre países desenvolvidos e em desenvolvimento é ainda mais pronunciada quando se considera a prevalência/incidência dessas infecções, que são estimadas em 47,9/1000 pacientes/dia nos países em desenvolvimento e 13,6/1000 pacientes/dia nos Estados Unidos da América (KLEVENS et al., 2007).

Em um estudo multicêntrico incluindo 1265 unidades de terapia intensiva (UTI) em 75 países, evidenciou que unidades localizadas nas Américas do Sul e Central apresentavam taxas mais elevadas de infecção (60,0%), enquanto as taxas de infecções na América do Norte foram de 48,4%, sendo importante assinalar que infecções em pacientes críticos é um preditor importante de mortalidade (VINCENT, 2009).

Vários fatores contribuem para a alta frequência destas infecções UTIs, uma vez que os pacientes internados nestas unidades apresentam mais comorbidades crônicas e *scores* de gravidade clínicas mais elevadas, sendo estes mais propensos a essas infecções em decorrência de: imunocomprometimento, baixa adesão em prevenção e controle destas infecções, intensa atividade e deficiência qualitativa e quantitativa no *staff*, facilitando uma infecção cruzada entre pacientes além de serem usualmente submetidos a procedimentos invasivos que operam como uma porta de entrada para microrganismos (HYNES-GAY et al., 2002; ALP, DAMANI, 2015). Adicionalmente, o agravamento da presença do microrganismo na corrente sanguínea pode levar ao desenvolvimento de sepse, sepse grave e choque séptico (SINGER et al., 2016).

Outro fator de risco importante é a utilização de antimicrobianos antes e durante a admissão do paciente na unidade, sobretudo o uso de antimicrobianos de amplo espectro, onde uma pressão seletiva pode resultar na emergência de microrganismos resistentes ou multirresistentes, levando a uma maior colonização nestas unidades (HYNES-GAY et al., 2002; BONTEN, 2012).

Em relação a localização anatômica, as infecções mais frequentes são as respiratórias (64%), seguindo-se as infecções pós-cirúrgicas (19,6%) e as de corrente sanguínea (15,1%) (VINCENT, 2009). Deve ser assinalado que nas definições destas infecções, apenas em 70% dos pacientes infectados foram utilizados critérios microbiológicos (VINCENT, 2009). Na investigação de Silva e colaboradores (2012), que contemplou 90 unidades de UTIs brasileiras, a taxa de prevalência infecção hospitalar foi de 61,6%, sendo o pulmão o principal sítio de infecção.

As infecções de corrente sanguínea (ICS) estão entre as mais graves e são comumente associadas à presença de cateter vascular central (CVC) (bacteremias primárias), onde a utilização e manutenção destes dispositivos necessitam do contato frequente com o profissional da saúde. Assim, os pacientes são predispostos à colonização e infecção por patógenos hospitalares de tal forma que eles atuem como reservatórios, podendo estar relacionados a uma transmissão cruzadas destes microrganismos (KAYE et al., 2010; RUSSOTO et al., 2015). Contudo, estas infecções também podem estar associadas com infecções de outros sítios, tais como o pulmão, trato geniturinário e abdômen (PELEG, HOOPER, 2010; MAYER, et al., 2012). Entretanto há pacientes nos quais não se consegue definir o foco da infecção, ou seja, a origem do agente etiológico, sendo estas consideradas como primárias (PELEG, HOOPER, 2010). Globalmente, aproximadamente 70% das ICS são secundárias, enquanto os 30% restantes são primárias associadas ao uso de CVC ou de origem desconhecida (LAUPLAND et al., 2002; VALLÉS, FERRER, 2009; VALLÉS et al., 2011; ZARKOTOU et al., 2011).

No estudo EPIC II (*Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*), que incluiu um estudo multicêntrico no país, 10,1% corresponderam a ICS (SILVA et al., 2012). Estudos internacionais relataram índices elevados de morbidade e mortalidade (28,6%), resultando em custos elevados (HOTCHKISS, KARL, 2003; VINCENT et al., 2006). No Brasil, o estudo EPIC II relatou uma mortalidade total de 43,8% entre os pacientes com ICS (SOGAYAR et al., 2008).

No total das ICS, os microrganismos isolados de bacteremias primárias associadas ao CVC, os cocos Gram-positivos são predominantes sobretudo por espécies de *Staphylococcus* coagulase negativa, como os agentes mais comuns e nas secundárias os bacilos Gram-negativos (BGN) prevalecem, destacando-se *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (DIEKEMA et al., 2004; DOYLE et al., 2011).

Nas últimas décadas houve aumento expressivo na frequência de patógenos resistentes e multirresistentes recuperados de pacientes hospitalizados, particularmente naqueles pacientes internados em UTIs. Destaca-se entre os BGN os seguintes fenótipos: Enterobacteriaceae resistentes à cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração, *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos e *P. aeruginosa* resistente as fluorquinolonas (HIDRON et al., 2008). As infecções causadas por estes microrganismos são mais difíceis de tratar, resultando em altas taxas de morbidade, mortalidade, além de custos mais elevados para o tratamento de pacientes com infecções causadas por estes microrganismos (GISKE et al., 2008; SCHWABER, CARMELI, 2009). Estes microrganismos foram detectados em 50,7% dos pacientes com ICS em estudos observacionais e internacionais, com taxas de resistência aos carbapenêmicos de 69% nas amostras de *Acinetobacter* spp., em 38% nos isolados de *K. pneumoniae* e em 37% nas cepas de *Pseudomonas* spp. (RUSSOTO et al., 2015).

Inúmeros estudos vem destacando o papel importante e complexo que o uso abusivo e indiscriminado de antimicrobianos, particularmente em hospitais, representam para a ocorrência de microrganismos com resistência múltipla aos antimicrobianos (DORON, DAVIDSON, 2011; RUIZ, 2018).

A emergência desses microrganismos multirresistentes entre os Gram-negativos é particularmente importante, principalmente quando as opções terapêuticas são poucas e muitas vezes não há disponibilidade de agentes antimicrobianos alternativos (BOUCHER et al., 2012). Pacientes com infecções por microrganismos resistentes, como foi referido anteriormente, apresentam taxa de mortalidade maior, o que pode ser explicado por uma maior incidência de terapia empírica inadequada, associada a uma demora na prescrição do tratamento adequado, sendo incompatível com o antimicrobiano utilizado (VALLÉS et al., 2011; RETAMAR et al., 2017).

Dentre os fatores de risco para desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos citados na literatura, destacam-se a internação na UTI, uso de procedimentos invasivos, transferência de paciente de entre unidades, colonização por microrganismos resistentes, tempo prolongado de hospitalização, além da baixa adesão dos profissionais de saúde as medidas de controle de infecção hospitalar (FILIUS et al., 2005; VINCENT, 2003).

No estudo multicêntrico realizado por Rosenthal e colaboradores (2012), foi feita a comparação de resistência dos principais microrganismos epidemiologicamente importantes entre países em desenvolvimento do continente americano e dados dos Estados Unidos da

América, revelando que as frequências de resistência foram mais elevadas no primeiro grupo, correspondendo a *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> geração (76,3% *versus* 27,1%), *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (9,9% *versus* 10,8%), *P. aeruginosa* resistente a fluorquinolonas (47,2% *versus* 12,6%) e *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos (55% *versus* 29%).

No Brasil, a resistência antimicrobiana de patógenos hospitalares representa no momento, um desafio terapêutico expressivo. Nas infecções hospitalares em geral, 54% dos isolados de *K. pneumoniae* foram do fenótipo de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e 81,1% resistentes a fluorquinolonas, enquanto 40,1% dos isolados de *P. aeruginosa* apresentaram resistência a carbapenêmicos e para cepas de *A. baumannii*, a resistência a carbapenêmicos oscilou entre 25-45% (ROSSI, 2011).

Em estudo desenvolvido por Braga e colaboradores (2019), avaliando diferentes UTIs do estado de Minas Gerais, os microrganismos Gram-negativos foram os principais (52,9%) causadores de infecção hospitalares, com *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli* e *K. pneumoniae* os principais isolados no estudo.

Ferreira e colaboradores (2018), relataram que a incidência global de infecção e colonização por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) foi de 2,3 e 4,3/1.000 pacientes-dia, respectivamente, enquanto que a incidência de KPC resistente à colistina foi alta (0,8/1.000 pacientes-dia) no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFG). Neste mesmo hospital, Dantas e colaboradores (2017) relataram 157 pacientes não repetitivos com bactеремia por *P. aeruginosa*, onde 67 (42,7%) destes foram classificados como microrganismos com resistência múltipla aos antimicrobianos (MDR) e 35 (22,3%) microrganismos extensivamente resistentes aos antimicrobianos (XDR).

Como infecções hospitalares são uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em hospitais, medidas de controle destas infecções são necessárias, incluindo a observação de pacientes de risco, higienização das mãos, seguindo as precauções e estratégias padrão para reduzir a transmissão cruzada de microrganismos, além de uma eficiente vigilância de controle de infecção hospitalar (MEHTA et al., 2014).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar os fatores de risco associados a mortalidade e terapêutica inapropriada em casos de infecção de corrente sanguínea primária e secundária, causados por bacilos Gram-negativos multirresistentes ou susceptíveis aos antimicrobianos.

### 2.2 Objetivos específicos:

- a) Determinar a participação dos bacilos Gram-negativos e seu perfil de resistência em infecção de corrente sanguínea primárias e secundárias;
- b) Avaliar os fatores de risco para mortalidade, bem como a terapia inapropriada na evolução de pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos internados na UTI do HC-UFG;
- c) Determinar os fatores de risco para o desenvolvimento de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes e não multirresistentes.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Hospital e Unidade de Terapia Intensiva (UTI)**

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia é um complexo hospitalar público universitário, de assistência terciária e com capacidade para 530 leitos, possuindo clínicas de várias especialidades, e que devido a sua alta complexidade, atua como referência regional atendendo aproximadamente dois milhões de habitantes, oriundos de Uberlândia e outros 81 municípios das regiões do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba. Atualmente, a UTI do HC-UFGD possui 30 leitos, contudo no período de 2012 e início de 2013 a UTI apresentava 15 leitos.

#### **3.2 Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo incluindo os pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea definida por critérios microbiológicos internados no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 na UTI mista de adultos do HC-UFGD, com dados disponíveis em um banco de dados existente e fornecido pelo CCIH.

Foram incluídos neste estudo todos os pacientes que deram entrada na UTI do HC-UFGD, e que após 72 horas de sua entrada na unidade apresentaram exame microbiológico de cultura de sangue positiva. Pacientes que apresentaram resultado de hemocultura positiva em tempo inferior a 72 horas à sua internação na UTI e que já foram diagnosticados com a infecção de corrente sanguínea prévia na UTI no período do estudo foram excluídos do mesmo.

#### **3.3 Coleta de dados e das amostras bacterianas dos pacientes**

As características dos pacientes incluídos no estudo bem como as variáveis associadas aos cuidados dos pacientes, foram coletadas a partir dos respectivos prontuários, incluindo: idade, gênero, procedência, comorbidades do paciente, procedimentos invasivos, situação imunológica do indivíduo, dias de permanência na unidade, evolução clínica, infecções prévias e terapia antimicrobiana administrada. Foram coletados também dados referentes aos microrganismos causadores destas infecções nestes pacientes tais como: espécie, perfil de resistência, bem como se eram causadores de uma infecção em um sítio prévio naquele paciente. Os dados coletados através de um banco de dados disponíveis pelo CCIH do HC-UFGD e foram

computados em uma planilha no programa Microsoft Excel® versão 2013 (*Microsoft Corporation*, Estados Unidos da América).

### **3.4 Definições**

#### *3.4.1 Infecção hospitalar*

Infecção adquirida na unidade em que sinais e sintomas da infecção apareceram após 48 horas de internação (KAYE et al., 2010).

#### *3.4.2 Infecção de Corrente Sanguínea*

Infecção decorrente da difusão do microrganismo na corrente sanguínea, classificando-se em primária, sendo esta definida pelo uso de cateter vascular central, cultura de ponta de cateter positiva ou aquelas de origem desconhecida, e as denominadas secundárias, onde o foco da infecção se localiza em outros sítios que não o sistema vascular-circulatório (pulmão, trato urinário, sítio cirúrgico e outros) (MAYER et al., 2012).

#### *3.4.3 Sepse grave*

Presença dos seguintes sintomas ou sinais sem outra causa documentada: temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  ou  $<36^{\circ}\text{C}$ , frequência cardíaca  $>90$  batimentos/min, contagem de leucócitos  $>12.000$  células/ $\text{mm}^3$  ou  $<4.000$  células/ $\text{mm}^3$ , frequência respiratória  $>20/\text{min}$  ou  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg (SHANKAR-HARI, SINGER, 2016).

#### *3.4.4 Choque séptico*

Pacientes com choque séptico podem ser identificados por apresentarem hipotensão persistente que requer vasopressores para manter a pressão arterial sanguínea  $\geq 65$  mmHg e ter um nível de lactato sérico  $>2$  mmol/L (18mg/dL) (SHANKAR-HARI, SINGER, 2016). No estudo, a classificação de sepse grave e choque séptico foi dada pelo clínico durante o preenchimento do prontuário do paciente.

### *3.4.5 Imunocomprometimento*

O paciente foi considerado imunocomprometido quando apresentava uma das características relacionadas a seguir: idade igual ou superior a 65 anos, presença de neoplasia metastática, paciente portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e utilização de corticosteróides (HARPAZ, DAHL, DOOLING, 2016).

### *3.4.6 Etiologia polimicrobiana*

É classificada como etiologia polimicrobiana quando ocorreu a recuperação de mais de um microrganismo na cultura sangue (VALLÉS et al., 2011).

### *3.4.7 Terapia antimicrobiana inapropriada*

Foi considerada inapropriada quando a prescrição da antibioticoterapia foi superior a 48 horas após o diagnóstico, quando o antimicrobiano foi inativo contra o patógeno identificado e quando o microrganismo isolado da hemocultura apresentou resistência *in vitro* contra o antimicrobiano administrado no paciente (VALLÉS et al., 2003).

### *3.4.8 Microrganismo multirresistente*

Foi definido como multirresistente quando um microrganismo é resistente a três ou mais categorias de antibióticos (MAGIORAKOS et al., 2012).

### *3.4.9 Uso prévio de antimicrobiano*

Foi considerado uso prévio de antimicrobiano, aqueles pacientes que foram administrados antibióticos até 72 horas anteriores ao diagnóstico microbiológico.

### *3.4.10 Hospitalização prolongada*

Foi considerado como hospitalização prolongada, quando o tempo de internação na unidade foi superior a média do tempo de internação na unidade no estudo, ou seja  $\geq 15$  dias.

### **3.5 Análise Microbiológica**

O material foi coletado quando o paciente esteve internado na UTI do HC-UFG, e as culturas foram realizadas no laboratório de Análises Clínicas no setor de Microbiologia do mesmo hospital.

A identificação do microrganismo foi realizada pelo sistema automatizado VITEK® 2 (bioMérieux France), através de uma suspensão das amostras bacterianas com solução salina 0,45%, no propósito de obter uma suspensão com uma turbidez de 0,50 a 0,63 na escala de McFarland utilizando um turbidímetro. Em seguida, os cartões foram inseridos no aparelho e cada teste bioquímico foi preenchido, selado e incubado automaticamente. Os cartões ficaram incubados de 7-10 horas, e foram lidos a cada 15 minutos através de um sistema óptico. Os resultados foram analisados pelo software do aparelho através de algoritmos e reportados automaticamente.

Os resultados além de serem reportados no prontuário dos pacientes, também ficou disponível no sistema informatizado do laboratório de Análises Clínicas do Hospital, permitindo então a utilização destes dados no estudo em questão.

### **3.6 Escores de Comorbidade e Gravidade**

O escore de comorbidades de Charlson foi determinado para todos pacientes com infecção de corrente sanguínea confirmados microbiologicamente por microrganismos Gram-negativos, e calculado com base em pontos atribuídos de acordo com a presença de doenças crônicas, como descrito na Quadro 1 (CHARLSON et al., 1987).

Quadro 1 - Índice ponderado de comorbidade

Peso atribuído	Condições
1	Infarto do miocárdio Falha cardíaca congestiva Doença vascular periférica Doença cerebrovascular Demência Doença crônica pulmonar Doença do tecido conjuntivo Úlcera Doença hepática suave Diabetes
2	Hemiplegia Doença renal moderada ou severa Diabetes com órgão danificado Qualquer tumor Leucemia Linfoma
3	Doença hepática moderada ou severa
6	Tumor metastático Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)

Foi calculado também a pontuação média de gravidade da doença (do inglês: *Average Severity of Illness Score* - ASIS), para todos pacientes com diagnóstico microbiológico de infecção de corrente sanguínea por BGN. Os pontos foram totalizados conforme referido a seguir: um ponto para pacientes cirúrgicos que necessitassem de uma observação de rotina pós-operatória; dois pontos para pacientes estáveis fisiologicamente, não cirúrgicos e que necessitassem de observação *overnight*; três pontos para aqueles que era necessário cuidados e monitoramento constante da equipe hospitalar; quatro pontos para pacientes instáveis fisiologicamente e que necessitavam de cuidados intensivos médicos; e cinco pontos para os fisiologicamente instáveis, em coma ou choque e que necessitassem de ressuscitação cardiopulmonar ou cuidados intensivos da equipe hospitalar (ROSENTHAL et al., 2012).

### **3.7 Análise estatística**

O teste *t* de *Student* foi utilizado para comparar variáveis contínuas, enquanto o teste de qui-quadrado para determinar fatores de risco independentes para mortalidade. Um modelo de regressão logística múltipla com  $P \leq 0,05$  na análise univariada e que possuísse um número amostral maior que 5 foram candidatos à análise multivariada. Foi realizado também a análise de sobrevivência pelo teste de *Kaplan-Meier*. Os dados foram analisados através dos programas GraphPad Prism®, versão 6.0 (La Jolla, CA, EUA) e BioEstat®, versão 5.0 (Tefé, AM, Brasil).

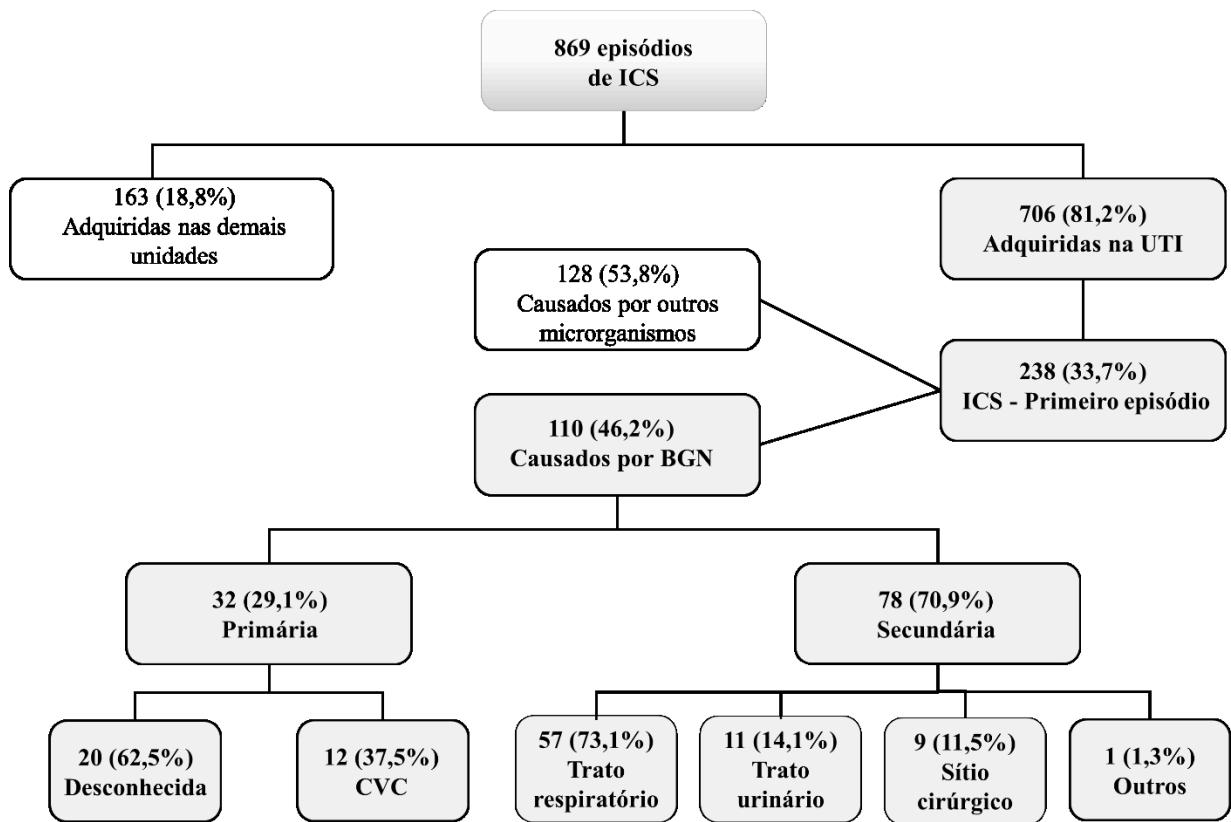
### **3.8 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais (87882318.2.0000.5152) (**ANEXO A**). Em todas as etapas da realização, foram seguidos fielmente os princípios da confidencialidade e não maleficência. A identidade dos pacientes foi confidencial de acordo com o projeto proposto.

## 4 RESULTADOS

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 foram observados 869 episódios de infecção hospitalar na UTI de adultos do HC-UFU, dos quais 706 (81,2%) foram adquiridas na UTI e 163 (18,8%) adquiridas no hospital. 238 corresponderam ao primeiro episódio de sepse, das quais 110 (46,2%) foram causados por BGN. O estudo realizado pode ser observado na figura 1.

Figura 1 - Organograma de infecções de corrente sanguínea adquiridas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e sua distribuição no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014



Um total de 110 pacientes apresentaram ICS confirmada microbiologicamente, atribuída à BGN, com a média da idade da população foi de 55 anos (18-95 anos), principalmente do gênero masculino (74,5%). A maioria (80,9%) dos pacientes incluídos na coorte apresentaram um escore mais grave de doença fisiológica aguda (ASIS  $\geq 4$ ), onde 70,0% destes eram imunossuprimidos, além de o tempo de internação médio na unidade ser de 15,78 dias (Tabela 1).

A maioria dos pacientes foi exposta a dispositivos invasivos, principalmente cateteres centrais (98,2%) e cateteres do trato urinário (90,9%). Quase todos os pacientes (95,4%) utilizaram antimicrobianos de última geração, mas a maioria recebeu antibioticoterapia empírica inapropriada (63,6%) e terapia antimicrobiana definitiva inadequada (50,0%), considerando-se administrados em mais de  $\geq 48$ h após a coleta de hemoculturas positivas e também quando o patógeno apresentou resistência *in vitro* ao antimicrobiano prescrito. Por fim, foi relatada uma taxa de mortalidade nos 238 pacientes da coorte de 39,5%, e quando esta é avaliada somente em pacientes com ICS por BGN, ela se torna mais expressiva (45,4%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea, incluindo aquelas causadas por bacilos Gram-negativos, internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014

<b>Características</b>	<b>Total</b>	<b>Sepse causada por BGN<sup>2</sup></b>	<b>Sepse causada por outros microrganismos</b>
	<b>N<sup>1</sup>=238 (%)</b>	<b>N=110 (%)</b>	<b>N=128 (%)</b>
Masculino/Feminino	173/65 (72,7/27,3)	82/28 (74,5/25,5)	91 (71,1)/37 (28,9)
Idade (média ± DP <sup>3</sup> )	53,74 ±19,92	55,5 ±19,88	52,2 ±19,96
Total de dias na Unidade (média ± DP)	14,47 ±9,12	15,78 ±8,96	13,34±9,01
<b>Procedência</b>			
Cirúrgico	118 (49,6)	58 (52,7)	60 (46,9)
Clínica Médica	60 (25,2)	27 (24,5)	33 (25,8)
Traumatologia	60 (25,2)	25 (22,7)	35 (27,3)
<b>Comorbidades</b>			
Cardíaco	97 (40,7)	45 (40,9)	52 (40,6)
Renal crônico	76 (31,9)	38 (34,5)	38 (29,7)
Diabetes mellitus	44 (18,5)	26 (23,6)	18 (14,1)
DPOC <sup>4</sup>	37 (15,5)	11 (10,0)	26 (20,3)
Câncer	30 (12,6)	9 (8,2)	21 (16,4)
AIDS <sup>5</sup>	4 (1,7)	4 (3,6)	0 (0,0)

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea, incluindo aquelas causadas por bacilos Gram-negativos, internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014 (*Continuação*)

Características	Total	Sepse causada por BGN	Sepse causada por outros microrganismos
	N=238 (%)	N=110 (%)	N=128 (%)
<b>Condição clínica e Scores de gravidade</b>			
Imunossupressão	164 (68,9)	77 (70,0)	87 (68,0)
Sepse e Sepse grave	164 (68,9)	70 (63,3)	94 (73,4)
Choque séptico	74 (31,1)	40 (36,7)	34 (26,6)
ASIS <sup>6</sup> ≥ 4	182 (76,5)	89 (80,9)	93 (72,6)
CHARLSON ≥ 3	92 (38,6)	44 (40,0)	48 (37,5)
<b>Procedimentos invasivos</b>			
CVC <sup>7</sup>	234 (98,3)	108 (98,2)	126 (98,4)
Sonda vesical	215 (90,3)	100 (90,9)	115 (89,8)
Ventilação mecânica	193 (81,1)	90 (81,8)	103 (80,5)
Dreno cirúrgico	23 (9,7)	2 (1,8)	21 (16,4)
Catéter de hemodiálise	24 (10,1)	12 (10,9)	12 (9,4)
<b>Antibioticoterapia</b>			
Uso de antibióticos de última geração <sup>8</sup>	122 (51,3)	105 (95,4)	17 (13,3)
Terapia antimicrobiana empírica inadequada	135 (56,7)	70 (63,6)	65 (50,8)

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea, incluindo aquelas causadas por bacilos Gram-negativos, internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014 (*Continuação*)

Características	Total	Sepse causada por BGN	Sepse causada por outros microrganismos
	N=238 (%)	N=110 (%)	N=128 (%)
Terapia antimicrobiana definitiva inadequada	105 (44,1)	55 (50,0)	50 (39,1)
Mortalidade em 30 dias	94 (39,5)	50 (45,4)	44 (34,4)

<sup>1</sup>Número; <sup>2</sup>Bacilos Gram-negativos; <sup>3</sup>Desvio padrão; <sup>4</sup>Doença pulmonar obstrutiva crônica; <sup>5</sup>Síndrome da imunodeficiência adquirida; <sup>6</sup>Average Severity Index Score; <sup>7</sup>Cateter vascular central; <sup>8</sup>Ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem e ertapenem.

Na coorte de 110 pacientes com ICS confirmadas por hemocultura positiva atribuídas por BGN internados na UTI de adultos do HC-UFG, verificou-se predominância de bacteremias secundárias (70,9%), em que a principal origem do microrganismo foi o trato respiratório (73,1%), seguido por trato urinário e sítio cirúrgico (14,1% e 11,5%, respectivamente). Entre as bacteremias primárias (29,1%) a maioria foi de origem desconhecida (62,5%) e 37,5% foram oriundas do CVC (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação das infecções quanto ao foco em pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea causadas por Bacilos Gram-negativos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014

Origem	Sepse causada por BGN <sup>1</sup>
	N <sup>2</sup> =110 (%)
<b>Primária</b>	<b>32 (29,1)</b>
Desconhecida	20 (62,5)
CVC <sup>3</sup>	12 (37,5)
<b>Secundária</b>	<b>78 (70,9)</b>
Trato respiratório	57 (73,1)
Trato urinário	11 (14,1)
Sítio cirúrgico	9 (11,5)
Outros	1 (1,3)

<sup>1</sup>Bacilos Gram-negativos; <sup>2</sup>Número; <sup>3</sup>CVC: cateter vascular central.

No total de pacientes com o primeiro episódio de ICS por BGN, somente 6,4% foram de etiologia polimicrobiana. Entre os episódios verificou-se predominância de bactérias da família Enterobacteriaceae (58,3%), em que os agentes etiológicos mais frequentes dentro deste grupo foram *K. pneumoniae* (35,8%), *Serratia marcescens* (23,9%) e *Enterobacter cloacae* (20,9%). Já entre os BGN não fermentadores, observou-se frequência de 41,7%, sendo que 47,9% destes foram representados por *A. baumannii* e 45,8% por *P. aeruginosa* (Tabela 3).

Tabela 3 - Etiologia monomicrobiana, polimicrobiana e principais microrganismos associados ao primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea causadas por bacilos Gram-negativos em pacientes internados na UTI do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (MG), no período de 2012 – 2014

<b>Etiologia</b>	<b>Pacientes com sepse causados por BGN<sup>1</sup></b>
	<b>N<sup>2</sup>=110 (%)</b>
Monomicrobiana	103 (93,6)
Polimicrobiana	7 (6,4)
<b>Microrganismos</b>	<b>Episódios de sepse causados por BGN</b>
	<b>N=115 (%)</b>
<b>Família Enterobacteriaceae</b>	<b>67 (58,3)</b>
<i>K. pneumoniae</i>	24 (35,8)
<i>S. marcescens</i>	16 (23,9)
<i>E. cloacae</i>	14 (20,9)
<i>E. coli</i>	9 (13,4)
<i>E. aerogenes</i>	2 (3,0)
<i>M. morganii</i>	1 (1,5)
<i>P. mirabilis</i>	1 (1,5)
<b>BGN Não fermentadores</b>	<b>48 (41,7)</b>
<i>A. baumannii</i>	23 (47,9)
<i>P. aeruginosa</i>	22 (45,8)
<i>P. fluorescens</i>	2 (4,2)
<i>S. maltophilia</i>	1 (2,1)

<sup>1</sup>Bacilos Gram-negativo; <sup>2</sup>Número.

Quanto a taxas de resistência a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração, *A. baumannii* e *K. pneumoniae* apresentaram taxas de 25,4% cada, além destes microrganismos citados serem resistentes a fluorquinolonas e penicilinas de amplo espectro. Quanto a resistência para carbapenêmicos, *P. aeruginosa* e *A. baumannii* apresentaram taxas de 44,5% e 40,7%, respectivamente (TABELA 4). Nesta mesma tabela, verifica-se ainda que as frequências de amostras multirresistentes, ou seja, resistentes a 3 ou mais categorias de antimicrobianos, com

*K. pneumoniae* (25,0%), *A. baumannii* (25,0%), *E. cloacae* (19,6%) e *P. aeruginosa* (16,1%) sendo os mais frequentes no grupo de microrganismos multirresistentes.

Tabela 4 - Perfil de resistência e multirresistência dos microrganismos isolados de sangue de pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea causada por bacilos Gram-negativos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2014

Microrganismos	Total de episódios	Categorias de Antimicrobianos						MDR <sup>6</sup>
		CEF <sup>1</sup> (1 <sup>a</sup> e 2 <sup>a</sup> geração)	CEF (3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> geração)	CBP <sup>2</sup>	AGA <sup>3</sup>	FLQ <sup>4</sup>	PEN <sup>5</sup>	
<i>Enterobacteriaceae</i>	<b>67 (58,3)</b>	<b>46 (85,2)</b>	<b>38 (64,4)</b>	<b>3 (11,1)</b>	<b>17 (56,7)</b>	<b>20 (45,5)</b>	<b>52 (82,5)</b>	<b>32 (57,1)</b>
<i>K. pneumoniae</i>	24 (20,9)	17 (31,5)	15 (25,4)	2 (7,4)	7 (23,3)	8 (18,2)	21 (33,3)	14 (25,0)
<i>S. marcescens</i>	16 (13,9)	8 (14,8)	3 (5,1)	0 (0,0)	1 (3,3)	3 (6,8)	12 (19,0)	3 (5,4)
<i>E. cloacae</i>	14 (12,2)	14 (25,9)	14 (23,7)	0 (0,0)	8 (26,8)	6 (13,6)	12 (19,0)	11 (19,6)
<i>E. coli</i>	9 (7,8)	4 (7,4)	4 (6,8)	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (4,6)	5 (7,9)	4 (7,1)
Outros <sup>7</sup>	4 (3,5)	3 (5,6)	2 (3,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (2,3)	2 (3,3)	0 (0,0)
<b>BGN<sup>8</sup> não fermentadores</b>	<b>48 (41,7)</b>	<b>8 (14,8)</b>	<b>21 (35,6)</b>	<b>24 (88,9)</b>	<b>13 (43,3)</b>	<b>24 (54,5)</b>	<b>11 (17,5)</b>	<b>24 (42,9)</b>
<i>P. aeruginosa</i>	22 (19,1)	8 (14,8)	6 (10,2)	12 (44,5)	7 (23,3)	7 (15,9)	4 (6,4)	9 (16,1)
<i>A. baumannii</i>	23 (20,0)	0 (0,0)	15 (25,4)	11 (40,7)	6 (20,0)	17 (38,6)	7 (11,1)	14 (25,0)
Outros <sup>9</sup>	3 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
<b>Total</b>	<b>115 (100,0)</b>	<b>54 (46,9)</b>	<b>59 (51,3)</b>	<b>27 (23,5)</b>	<b>30 (26,1)</b>	<b>44 (38,3)</b>	<b>63 (54,8)</b>	<b>56 (48,7)</b>

<sup>1</sup>Cefalosporinas; <sup>2</sup>Carbapenêmicos; <sup>3</sup>Aminoglicosídeos; <sup>4</sup>Fluorquinolonas; <sup>5</sup>Penicilinas; <sup>6</sup>Microrganismo com resistência múltipla aos antimicrobianos; <sup>7</sup>*E. aerogenes*, *M. morganii* e *P. mirabili*; <sup>8</sup>Bacilo Gram-negativo; <sup>9</sup>*P. Fluorescens* e *S. Maltophilia*.

Entre os microrganismos epidemiologicamente importantes, a resistência contra a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração foi destaque entre *E. cloacae* (100,0%), seguido de *K. pneumoniae* (65,2%) e *Escherichia coli* (44,4%). A resistência aos carbapenêmicos foi comum entre *P. aeruginosa* (54,5%) e *A. baumannii* (47,8%). Estes dados estão evidenciados na tabela 5.

Tabela 5 - Microrganismos epidemiologicamente importantes isolados de amostras de sangue de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva com primeiro episódio de Infecção de corrente sanguínea causada por bacilos Gram-negativos e fenótipos de resistência aos antimicrobianos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de 2012-2014

Microrganismo / antimicrobiano	Total de microrganismos / fenótipo de resistência
	N <sup>1</sup> =115 (%) / N (%)
<i>K. pneumoniae</i> / Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> geração	24 (20,9) / 15 (62,5)
<i>K. pneumoniae</i> / Carbapenêmicos	24 (20,9) / 2 (8,3)
<i>E. coli</i> / Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> geração	9 (7,8) / 4 (44,4)
<i>S. marcescens</i> / Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> geração	16 (13,9) / 3 (18,7)
<i>E. cloacae</i> / Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> geração	14 (12,2) / 14 (100,0)
<i>P. aeruginosa</i> / Carbapenêmicos	22 (19,1) / 12 (54,5)
<i>A. baumannii</i> / Carbapenêmicos	23 (20,0) / 11 (47,8)

<sup>1</sup>Número.

A tabela 6 mostra preditores de mortalidade em 30 dias e características dos pacientes incluídos no estudo. Pela a análise univariada foi significativo: pacientes originários da traumatologia, renais crônicos, com imunossupressão, bem como aqueles que desenvolveram choque séptico. A presença de procedimentos invasivos como sonda vesical, ventilação mecânica e cateter de hemodiálise, bem como índice de comorbidade Charlson  $\geq 3$ , também se mostraram estatisticamente significantes ( $P \leq 0,05$ ). Na análise multivariada, o único preditor independente de morte, foi o desenvolvimento de choque séptico. A análise de sobrevivência de Kaplan Meier para pacientes com ICS por BGN *versus* outros microorganismos mostrou que o primeiro grupo tem menor probabilidade de sobrevivência ( $P \leq 0,05$ ) (Figura 2).

Tabela 6 - Características e preditores de mortalidade em 30 dias em pacientes com primeiro episódio de infecção da corrente sanguínea causados por Bacilos Gram-negativos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014

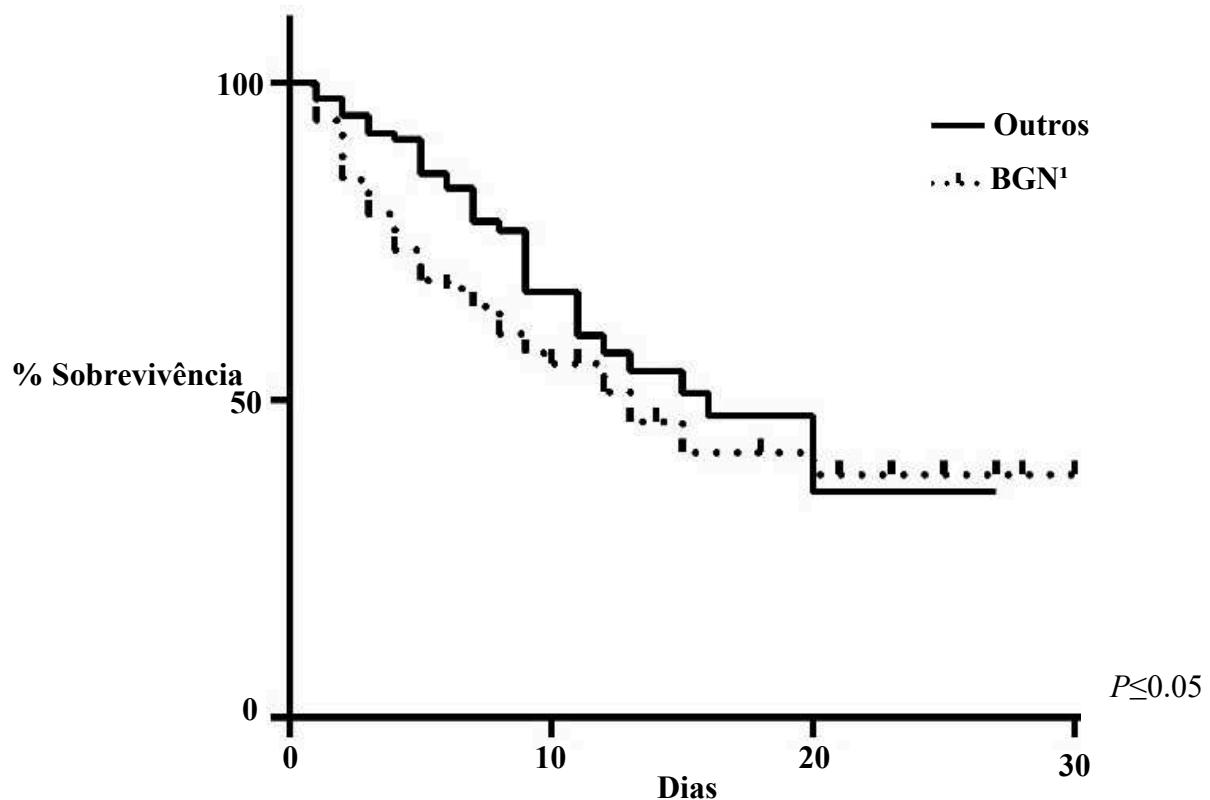
<b>Características</b>	<b>Alta</b>	<b>Óbito</b>	<b>Univariada</b>	<b>Multivariada</b>
	N <sup>1</sup> =60(%)	N=50 (%)	<i>P</i> <sup>2</sup> (OR <sup>3</sup> )	<i>P</i> (OR)
Masculino/Feminino	49/11 (81,6/18,4)	33/17 (66,0/34,0)	0.06 (2,29)	-
Idade (média ± DP <sup>4</sup> )	51,8 ±19,5	59,8 ±19,8	-	-
Total de dias na Unidade (média ± DP)	18,9 ± 12,1	12 ± 6,4	-	-
<b>Procedência</b>				
Cirúrgico	29 (48,3)	29 (58,0)	0.31 (1,47)	-
Clínica médica	11 (18,4)	16 (32,0)	0.09 (0,47)	-
Traumatologia	20 (33,3)	5 (10,0)	≤0.05 (4,50)*	0.40 (0,61)
<b>Comorbidades</b>				
Cardíaco	20 (33,3)	25 (50,0)	0.07 (2,00)	-
Renal crônico	12 (20,0)	26 (52,0)	≤0.05 (4,33)*	0.82 (1,16)
Diabetes mellitus	12 (20,0)	14 (28,0)	0.32 (1,55)	-
DPOC <sup>5</sup>	3 (5,0)	8 (16,0)	0.10 (3,61)	-
Câncer	2 (3,3)	7 (14,0)	0.07 (4,72)	-
AIDS <sup>6</sup>	1 (1,7)	3 (6,0)	0.32 (3,76)	-

Tabela 6 - Características e preditores de mortalidade em 30 dias em pacientes com primeiro episódio de infecção da corrente sanguínea causados por Bacilos Gram-negativos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014 (*Continuação*)

Características	Alta	Óbito	Univariada	Multivariada
	N=60(%)	N=50(%)	P (OR)	P (OR)
<b>Condição clínica e escores de gravidade</b>				
Imunossupressão	36 (60,0)	41 (82,0)	0.01 (3,03)*	0.17 (2,09)
Sepse e sepse grave	43 (71,7)	27 (54,0)	≤0.05 (2,15)*	0.23 (0,41)
Choque séptico	17 (28,3)	23 (46,0)	≤0.05 (0,46)*	≥0.05 (5,59)*
ASIS <sup>7</sup> ≥ 4	45 (75,0)	44 (88,0)	0.09 (2,44)	-
CHARLSON ≥ 3	15 (25,0)	29 (58,0)	≤0.05 (4,14)*	0.15 (2,48)
<b>Procedimentos invasivos</b>				
CVC <sup>8</sup>	58 (96,7)	50 (100,0)	0.49 (4,31)	-
Sonda vesical	51 (85,0)	49 (98,0)	0.02 (8,64)*	0.45 (2,83)
Ventilação mecânica	43 (71,7)	47 (94,0)	≤0.05 (6,19)*	0.07 (4,77)
Dreno cirúrgico	1 (1,7)	1 (2,0)	0.89 (1,20)	-
Catéter de hemodiálise	1 (1,7)	11 (22,0)	≤0.05 (16,64)*	0.12 (6,64)
<b>Antibioticoterapia</b>				
Uso de antibióticos de última geração <sup>9</sup>	57 (95,0)	48 (96,0)	0.80 (1,26)	-
Terapia antimicrobiana inadequada	44 (73,3)	34 (68,0)	0.53 (1,29)	-

<sup>1</sup>Número; <sup>2</sup>Valor de P; <sup>3</sup>Odds Ratio; <sup>4</sup>Desvio padrão; <sup>5</sup>Doença pulmonar obstrutiva crônica; <sup>6</sup>Síndrome da imunodeficiência adquirida; <sup>7</sup>Average Severity Index Score; <sup>8</sup>Cateter vascular central; <sup>9</sup>Ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem e ertapenem; \*Estatisticamente significante.

Figura 2 - Análise de sobrevivência cumulativa para pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos *versus* outros microrganismos isolados de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014 ( $P \leq 0.05$ )



<sup>1</sup>Bacilos Gram-negativo.

Os fatores de risco associados com o envolvimento de ICS por BGN multirresistentes estão representados na tabela 7, avaliados através da análise multivariada foram identificados os seguintes fatores de risco associados a infecção por BGN multirresistentes: uso prévio de antimicrobianos ( $P=0.02$ ), uso prévio de carbapenêmicos ( $P=0.01$ ), e terapia antimicrobiana inadequada ( $P=0.02$ ).

Tabela 7 - Fatores de risco associado com o envolvimento de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes em pacientes com primeiro episódio de infecção da corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014

Variáveis	MDR <sup>1</sup>	Não MDR	Univariada	Multivariada
	N <sup>2</sup> =56 (%)	N=54 (%)	P <sup>3</sup> (OR <sup>4</sup> )	P (OR)
Masculino/Feminino	41 (73,2)/15 (26,8)	41 (75,9)/13 (24,1)	0.74 (0.86)	-
Idade (média ± DP <sup>5</sup> )	54,5 ± 2,5	56,4 ± 2,5	0.60	-
Total de hospitalização na UTI <sup>6</sup> (média ± DP)	13,7 ± 1,2	17,8 ± 1,5	0.04*	-
Total de hospitalização ≥15 dias prévio a infecção na UTI	8 (14,3)	10 (18,5)	0.54 (0.73)	-
<b>Condição clínica e escores de gravidade</b>				
Imunossupressão	36 (64,3)	41 (75,9)	0.18 (0.57)	-
ASIS <sup>7</sup> ≥ 4	46 (82,1)	43 (79,6)	0.73 (1.17)	-
CHARLSON ≥ 3	22 (39,3)	22 (40,7)	0.87 (0.94)	-
<b>Procedimentos invasivos</b>				
CVC <sup>8</sup>	54 (96,4)	54 (100,0)	0.16 (0.20)	-
Sonda vesical	50 (89,3)	50 (92,6)	0.54 (0.66)	-
Ventilação mecânica	46 (82,1)	44 (81,5)	0.92 (1.04)	-
Hemodiálise	7 (12,5)	5 (9,2)	0.58 (1.40)	-

Tabela 7 - Fatores de risco associado com o envolvimento de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes em pacientes com primeiro episódio de infecção da corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014 (*continuação*)

Variáveis	MDR	Não MDR	Univariada	Multivariada
	N=56 (%)	N=54 (%)	P (OR)	P (OR)
<b>Uso prévio de antimicrobianos</b>				
Cefalosporinas de 3 <sup>a</sup> geração	18 (32,1)	12 (22,2)	0.24 (1.65)	
Cefepime	24 (42,8)	26 (48,1)	0.57 (0.80)	
Carbapenêmicos	23 (41,1)	13 (24,1)	≤0.05 (2.19)*	0.01 (4.63)*
Fluorquinolonas	5 (8,9)	4 (7,4)	0.77 (1.22)	
Terapia antimicrobiana empírica inadequada	43 (46,8)	27 (50,0)	≤0.05 (3.30)*	0.37 (2.15)
Terapia antimicrobiana inadequada	48 (85,7)	30 (55,5)	0.03 (2.80)*	0.02 (6.96)*

<sup>1</sup>Microrganismo com resistência múltipla aos antimicrobianos; <sup>2</sup>Número; <sup>3</sup>Valor de P; <sup>4</sup>Odds ratio; <sup>5</sup>Desvio padrão; <sup>6</sup>Unidade de Terapia Intensiva; <sup>7</sup>Average Severity Index Score; <sup>8</sup>Cateter vascular central; \*Estatisticamente significante.

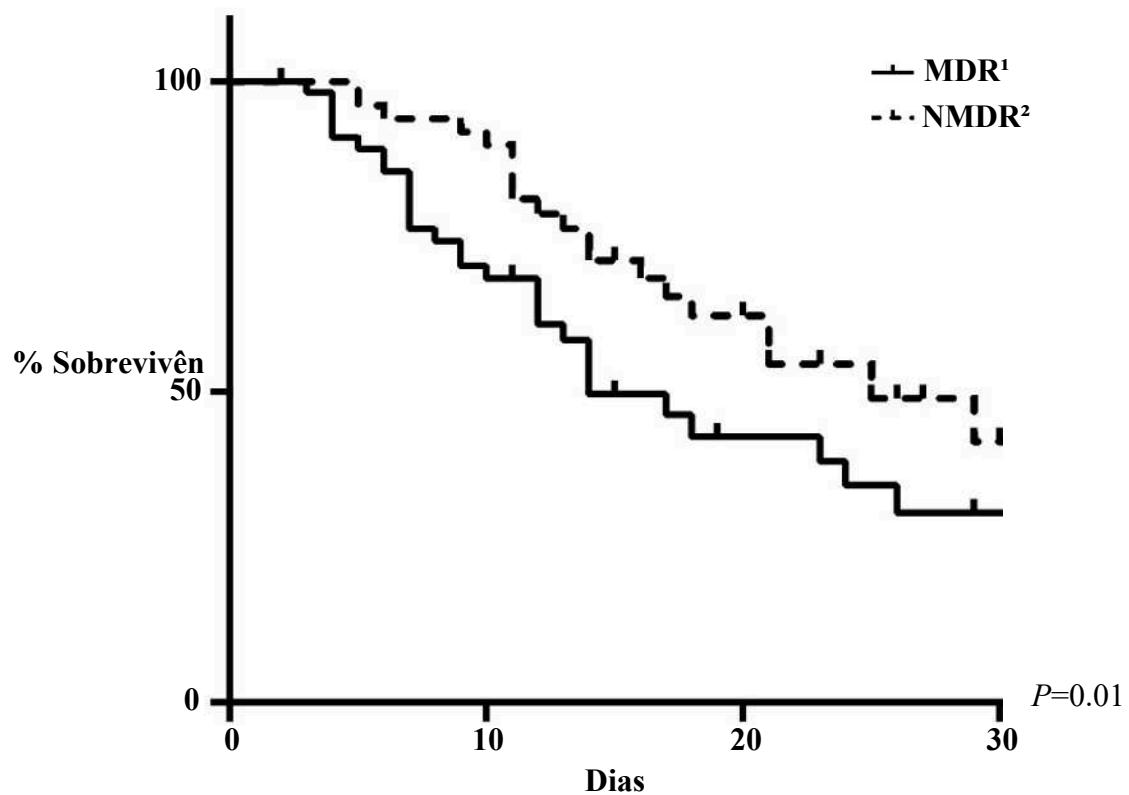
A evolução clínica, bem como a terapia antimicrobiana inadequada em pacientes com ICS por BGN multirresistentes e não multirresistentes foram avaliadas e descritas na tabela 8. Observou-se taxas significativas de terapia antimicrobiana inapropriada e mortalidade em 30 dias nas três classes de antimicrobianos avaliadas, revelando-se também estatisticamente significante quando comparando-se as variáveis entre os dois grupos. De acordo com a curva de sobrevivência de Kaplan Meier, o grupo com ICS por BGN MDR teve menor probabilidade de sobrevivência em relação aos não MDR ( $P=0.01$ ) (Figura 3).

Tabela 8 - Terapia antimicrobiana e evolução clínica em pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014

Classe de Antimicrobianos	Grupo MDR <sup>1</sup>	Grupo não-MDR	<i>P</i> <sup>3</sup> (OR <sup>4</sup> )
	N <sup>2</sup> /N (%)	N/N (%)	
<b>Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração</b>			
Terapia inapropriada	41/49 (83,7)	3/10 (30,0)	≤0.05 (11.96)*
Mortalidade 30 dias	27/49 (55,1)	1/10 (10,0)	≤0.05 (11.05)*
Hospitalização prolongada	14/49 (28,6)	4/10 (40,0)	0.47 (0.60)
<b>Carbapenêmicos</b>			
Terapia inapropriada	19/21 (90,5)	3/6 (50,0)	0.02 (9.50)*
Mortalidade 30 dias	12/21 (57,1)	2/6 (33,3)	0.30 (2.66)
Hospitalização prolongada	8/21 (38,1)	3/6 (50,0)	0.60 (0.61)
<b>Fluorquinolonas</b>			
Terapia inapropriada	30/37 (81,1)	1/7 (14,3)	≤0.05 (25.71)*
Mortalidade 30 dias	21/37 (56,7)	1/7 (14,3)	0.03 (7.87)*
Hospitalização prolongada	9/27 (33,3)	1/7 (14,3)	0.56 (1.92)

<sup>1</sup>Microrganismo com resistência múltipla aos antimicrobianos; <sup>2</sup>Número; <sup>3</sup>Valor de *P*; <sup>4</sup>*Odds ratio*; \*Estatisticamente significante.

Figura 3 - Análise de sobrevivência cumulativa para pacientes com primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes (MDR) *versus* pacientes com infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos não multirresistentes (NMDR) na Unidade Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014 ( $P=0.01$ )



<sup>1</sup>Microrganismo com resistência múltipla aos antimicrobianos; <sup>2</sup>Microrganismo não multirresistente.

## 5 DISCUSSÃO

As infecções hospitalares graves, com destaque para as ICS e pneumonias particularmente aquelas associadas a procedimentos invasivos (WHO, 2011), sobressaindo-se nas UTIs tanto de países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, são causadas principalmente por BGN, incluindo aquelas de corrente sanguínea, excetuando-se as associadas ao CVC (GUDIOL et al., 2013). Em um estudo multicêntrico realizado por Vincent e colaboradores (2009) incluindo 75 países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil, totalizando 1265 UTIs, mostrou taxa de infecção hospitalar de 51% com diagnóstico microbiológico em 70% dos pacientes, sendo 62% atribuídos aos BGN. Há um predomínio de BGN em países com poucos recursos, em particular, devido à falta de recursos humanos e financeiros adequados, destacando-se a baixa adesão a higiene das mãos entre os profissionais de saúde, além de falhas em outras medidas básicas de prevenção e controle.

Entre as diferentes infecções hospitalares, as ICS estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade (WISPLINGHOFF et al., 2004), tornando-se motivo de grande preocupação, principalmente em pacientes críticos (SYDNOR, PERL, 2011). No Brasil, bem como nos países em desenvolvimento há poucos relatos sobre a epidemiologia dessas infecções. Silva e colaboradores (2012) verificaram que 57,6% dos microrganismos causadores de ICS tiveram os BGN como agente etiológico. As bacteremias por bacilos Gram-negativos estão associadas com alta mortalidade, comparada com aquelas devido a microrganismos Gram-positivos, segundo um estudo de meta-análise envolvendo 510 publicações (COHEN et al., 2004). Atualmente, as ICS por bacilos Gram-negativos apresentam os patógenos mais frequentes: *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa* (RUSSOTO et al., 2015), situação semelhante aos resultados verificados na nossa investigação, onde esses patógenos responderam por 20,9%, 20,0% e 19,1% das ICS, respectivamente.

O tratamento dessas infecções é difícil, em função das taxas elevadas de resistência desses microrganismos a maioria dos antimicrobianos, situação causada principalmente pela inexistência de novas alternativas de tratamento (QUEIROZ et al., 2012). Na nossa coorte, a taxa de mortalidade total dos pacientes foi alta, mas compatível com os dados relatados em países de baixa e média renda, onde as taxas oscilam entre 35,0% - 53,0% em UTI de adultos mista (DIGIOVINE et al, 1999; WARREN et al., 2001). Essas infecções são relacionadas a presença de CVC e focos pulmonares, sendo essas últimas mais associadas a pior evolução (RUSSOTO et al., 2015).

Apesar dos avanços na medicina moderna, a incidência de ICS em UTIs continua a aumentar, destacando a sua associação a resistência antimicrobiana dos agentes infecciosos, gravidade de doença e fatores de risco (WHO, 2011). Os dados foram ajustados quanto a gravidade da doença e comorbidades através dos escores de ASIS e Charlson, e nossos resultados mostraram taxa elevada na mortalidade dos pacientes em 30 dias, revelando um fator de risco independentemente associado apenas a presença de choque séptico.

Nosso estudo confirmou ainda que pacientes com infecções por microrganismos multirresistentes tiveram pior evolução clínica, além da associação com terapia antimicrobiana inapropriada. Os pacientes com ICS por BGN MDR estão mais propensos e terapia antimicrobiana inapropriada e a uma pior evolução (TALBOT et al., 2006). Esses pacientes são submetidos a terapia antimicrobiana empírica considerada inadequada, com demora no seu início da terapia adequada quanto ao escalonamento associado etiologia do microrganismo, representando um importante preditor de mortalidade em pacientes com sepse grave (KU et al., 2012; NEIDELL et al., 2012).

Na coorte de 110 pacientes com bacteremia por BGN analisada nessa investigação, uma proporção expressiva foi de amostras resistentes aos carbapenêmicos (23,5%), a cefalosporinas de amplo espectro (51,3%), além de apresentarem um perfil multirresistente (48,7%). A resistência aos carbapenêmicos foi maior em BGN não fermentadores, particularmente em *P. aeruginosa*. No Brasil, estudos de vigilância e grupos de pesquisas independentes nas diferentes regiões, tem mostrado uma tendência ascendente nas taxas de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos nos últimos anos (TALBOT et al., 2006).

A antibioticoterapia nessas infecções apresenta poucas alternativas terapêuticas, com fármacos considerados problemáticos devido a sua alta toxicidade, como as polimixinas. Os nossos resultados não evidenciaram resistência a polimixina, porém a emergência de BGN com resistência a esse antibiótico vem sendo descrita na literatura (FERREIRA et al., 2018; PAPADOPOULOS et al., 2019). De modo geral, nós observamos também que os BGN apresentaram frequências elevadas de resistência a cefalosporinas de amplo espectro e fluorquinolonas, sugerindo a existência de vários mecanismo de resistência nestas amostras. O impacto da resistência/multirresistência de patógenos hospitalares, particularmente entre os BGN sobre a mortalidade, tempo de internação e custos é bem documentada, além de estar fortemente associada a terapêutica antimicrobiana empírica inadequada (GISKE et al., 2008; ZILBERBERG et al., 2014). Nos países em desenvolvimento, a situação é mais grave devido à maior prevalência desses patógenos (ALP, DAMANI, 2015). Nessa investigação, a maioria dos pacientes da coorte apresentaram terapia empírica inadequada.

Entre os patógenos Gram-negativos sobressaem-se os membros da família Enterobacteriaceae e os bacilos Gram-negativos não fermentadores, como foi referido anteriormente, com importância epidemiológica os seguintes fenótipos: resistentes a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração (ESBL), resistentes a carbapenêmicos e fluorquinolonas (HIDRON et al., 2008).

Os riscos de infecção de natureza hospitalar por esses fenótipos aumentam o tempo de permanência nas UTIs, resultando em um aumento na morbidade, mortalidade e custos (SABINO, 2017), relacionando as seguintes características: presença de doenças crônicas e de doença aguda mais grave evidenciado por scores clínicos, bem como o imunocomprometimento dos pacientes (HYNES-GAY et al., 2008). Além disso, a alta frequência de procedimentos invasivos atuam como portas de entrada para os microrganismos em sítios e órgãos vitais do organismo, onde a manutenção inadequada desses procedimentos pode propiciar a transmissão cruzada de microrganismos entre os pacientes através de profissionais da saúde (KAYE et al., 2010). Certas características em particular intensificam os riscos por patógenos resistentes em UTIs, contribuindo para um aumento na pressão seletiva que resulta na emergência de microrganismos resistentes (ZIAKAS et al., 2014).

Infecções por microrganismos multirresistentes, como a maioria daquelas observadas na nossa casuística, estão associadas com uma maior mortalidade, tempo de internação e custos hospitalares (NEIDELL et al., 2012). Os nossos dados, oriundos de uma casuística onde a maioria das ICS foram causadas por microrganismos resistentes e multirresistentes, foram observadas diferenças no tocante a resistência aos antimicrobianos. É importante assinalar que os fatores de risco considerados acima estiveram presentes na maioria dos casos reportados nesses estudos, tais como: gravidade do paciente, com mais de dois terços apresentando sepse grave e/ou choque, somado a terapêutica empírica possivelmente inapropriadas.

A possibilidade de uma demora no diagnóstico dessas infecções pode ter retardado o início do tratamento da terapia antimicrobiana, podendo levar ao agravamento clínico do paciente acometido por esta. Apesar dos avanços na medicina moderna e nos cuidados intensivos, de modo geral a incidência de infecções continua a aumentar, incluindo infecções graves como as ICS e mais uma vez vários fatores contribuem para a alta incidência dessas infecções e sua associação com resultados desfavoráveis ao pacientes (VINCENT, 2003). Esses pacientes apresentam vários dispositivos invasivos como ventilação mecânica e CVC, tem mais comorbidades e doenças de base mais graves e geralmente são imunossuprimidos (POUTSIAKA et al., 2009). A presença de comorbidades, e dispositivos invasivos como ventilação mecânica e CVC, foram prevalentes na nossa casuística, evidenciados em 98,2%,

90,9%, respectivamente. A alta frequência de dispositivos invasivos entre pacientes internados em UTIs favorecem a infecção por microrganismos multirresistentes, tornando-se um grande problema nessas unidades, como referido anteriormente.

Observamos que os pacientes com ICS causados por BGN, principalmente MDR, evoluíram para o óbito dentro de 20 dias de internação. Essa evolução pode estar relacionada ao atraso no diagnóstico e início da terapia antimicrobiana, bem como à maior patogenicidade da BGN.

Estudos epidemiológicos como este, mas com casuística maior devem ser frequentemente incentivados com o propósito de fornecer suporte adicional a Comissão de controle de infecção hospitalar, aos profissionais de saúde, e aqueles que atuam nas UTIs e nos órgãos nacionais competentes no que diz respeito a epidemiologia local e nacional, necessária ao controle das infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS). O cenário atual, particularmente no Brasil mostra uma rápida disseminação de BGN com resistência múltipla aos antimicrobianos, com as opções terapêuticas disponíveis sejam significantemente limitadas.

## 6 CONCLUSÕES

Os nossos resultados evidenciaram clara relação entre infecção de corrente sanguínea por BGN, independente da resistência aos antimicrobianos, com a mortalidade hospitalar. A maioria das infecções por BGN foram classificadas como secundárias, observando-se uma maior frequência de patógenos da família Enterobacteriaceae, sobressaindo-se *K. pneumoniae*; e, entre os BGNs não fermentadores, o agente etiológico mais comum foi *A. baumannii*. Entre os esses últimos, apresentaram alta resistência aos carbapenêmicos, enquanto a maioria dos microrganismos da família Enterobacteriaceae apresentaram resistência a cefalosporinas de amplo espectro.

A presença desses microrganismos foi relacionada à força pressora da utilização prévia da prescrição de antimicrobianos. Adicionalmente, esse perfil de resistência dos patógenos contribuiu para a maioria dos pacientes fossem submetidos a terapêutica empírica antobiótica inapropriada, potencialmente contribuindo para uma pior evolução observada na coorte.

Na análise multivariada, ao contrário dos fatores extrínsecos, apenas a gravidade do quadro evidenciada por choque séptico foi independentemente associada com a não sobrevivência dos pacientes. A mortalidade quando da etiologia por BGN MDR foi mais precoce do que por aqueles susceptíveis aos antimicrobianos, com diferença estatisticamente significante quanto ao prognóstico entre esses dois grupos.

Os nossos resultados apontam a importância das infecções de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos na UTI do HC-UFG. A carga dessas infecções na unidade é expressiva e nossos achados apontam uma necessidade urgente de melhora na vigilância, terapêutica antimicrobiana mais racional e sobretudo de foco em estratégias de controle de infecção mais efetivas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEGRANZI, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 377, n. 9761, p. 228-241, jan. 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)
- ALP, E.; DAMANI, N. Healthcare-associated infections in intensive care units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 9, n. 10, p. 1040-1045, out. 2015. <https://doi.org/10.3855/jidc.6832>
- ARCHIBALD, L. et al. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, n. 2, p. 211-215, fev. 1997. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.2.211>
- BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, jun. 1992. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- BONTEN, M. J. Colonization pressure: a critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria. **Critical Care**, v. 16, n. 4, p. 142, jul. 2012. <https://doi.org/10.1186/cc11417>
- BOUCHER, H. W. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 1, p. 1-12, jan. 2012. <https://doi.org/10.1086/595011>
- CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373-83, jan. 1987. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- COHEN, J. et al. New method of classifying infections in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 7, p. 1510-1526, jul. 2004. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000129973.13104.2D>
- DANTAS, R. C. C. et al. Molecular epidemiological survey of bacteremia by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: the relevance of intrinsic resistance mechanisms. **PLoS One**, v. 12, n. 5, maio 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176774>
- DOYLE, J. S. et al. Epidemiology of infections acquired in intensive care units. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 32, n. 2, p. 115-138, 2011. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275525>
- DIEKEMA, D. J. et al. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 1, p. 78-85, jan. 2004. <https://doi.org/10.1086/380457>

DIGIOVINE, B. et al. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 160, n. 3, p. 976-981, set. 1999.

<https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9808145>

DORON, S.; DAVIDSON, L. E. Antimicrobial stewardship. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 11, p. 1113-1123, nov. 2011. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>

FERREIRA, M. L. et al. Association of Colistin-Resistant KPC Clonal Strains with Subsequent Infections and Colonization and Biofilm Production. **Microbial Drug Resistance**, maio 2018. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0043>

FILIUS, P. M. et al. Colonization and resistance dynamics of Gram-negative bacteria in patients during and after hospitalization. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49 n. 7, p. 2879-2886, jul. 2005. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2879-2886.2005>

FORTALEZA, C. M. C. B. et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. **Journal of Hospital Infection**, v. 96, n. 2, p. 139-144, jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.024>

GISKE, C. G. et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant Gram-negative bacilli. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 3, p. 813-821, mar. 2008. <https://doi.org/10.1128/AAC.01169-07>

GOLDMANN, D. A. et al. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. **JAMA**, v. 227, n. 3, p. 234-240, jan. 1996.

<https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530270074035>

GUDIOL, C. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 5, p. 474-479, maio 2013. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x>

HARPAZ R.; DAHL, R. M.; DOOLING, K. L. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults. **JAMA**, v. 316, n. 23, p. 2547-2548, dez. 2016.

<https://doi.org/10.1001/jama.2016.16477>

HIDRON, A. I. et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 29, n. 11, p. 996-1011, nov. 2008.

<https://doi.org/10.1086/591861>

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 2, p. 138-150, jan. 2003.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra021333>

HYNES-GAY, P. et al. Understanding sepsis: from SIRS to septic shock. **Dynamics**, v. 13, n. 1, p. 22-24, 2002.

KANG, C. I. et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 2, p. 760-766, fev. 2005. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.760-766.2005>

KAYE K. S. et al. Suction regulators: a potential vector for hospital-acquired pathogens. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 31, n. 7, p. 772-774, jul. 2010. <https://doi.org/10.1086/653820>

KLEVENS, R. M. et al. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. **Public Health Reports**, v. 122, n.2, p. 160-166, abr. 2007. <https://doi.org/10.1177/003335490712200205>

KU, K.; POGUE, J. M. et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **American Journal of Infection Control**, v. 40, n. 10, p. 983-987, dez. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.12.014>

LAUPLAND, K. B. et al. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 11, p. 2462-2467, nov. 2002. <https://doi.org/10.1097/00003246-200211000-00010>

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268-281, mar 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

MAYER, J. et al. Agreement in Classifying Bloodstream Infections Among Multiple Reviewers Conducting Surveillance. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 3, p. 364-370, ago. 2012. <https://doi.org/10.1093/cid/cis410>

MCDONALD, J. R. et al. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. **JAMA Internal Medicine**, v. 165, n. 3, p. 308-313, fev. 2005. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.3.308>

NEIDELL, M. J. et al. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 6, p. 807-815, set. 2012. <https://doi.org/10.1093/cid/cis552>

PAPADOPOULOS, A. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative prosthetic joint infections: Role of surgery and impact of colistin administration. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 53, n. 3, p. 294-301, mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.03.005>

PELEG, A. Y.; HOOPER, D. C. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. **The New England Journal Of Medicine**, v. 362, n. 19, p. 1804-1813, maio 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904124>

PONCE-DE-LEON, M. et al. Determinism and Contingency Shape Metabolic Complementation in an Endosymbiotic Consortium. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1-14, nov. 2017. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02290>

POUTSIAKA, D. D. et al. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 41, n. 6, p. 469-479, 2009. <https://doi.org/10.1080/00365540902962756>

QUEIROZ, G. M. et al. Microbial multi-resistance and available therapeutic options. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 2, p. 132-138, abr. 2012.

RETAMAR, P. et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 1, p. 472-478, out. 2017. <https://doi.org/10.1128/AAC.00462-11>

ROSENTHAL, V. D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. **American Journal of Infection Control**, v. 40, n. 5, p. 396-407, jun. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.05.020>

ROSSI F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. **Clinical Infectious Disease**, v. 52, n. 9, p. 1138-1143, maio 2011. <https://doi.org/10.1093/cid/cir120>

RUIZ, J. et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. **Medicina Intensiva**, v. 42, n. 5 p. 266-273, jun. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2017.07.004>

RUSSOTTO, V. et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. **Infection and Drug Resistance**, v. 8, p. 287-296, ago. 2015. <https://doi.org/10.2147/IDR.S48810>

SABINO, S. S. Infecções hospitalares por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de adultos de um hospital terciário de minas gerais: incidência, etiologia, fatores de riscos, evolução e custos. 2017. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia. <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.703>

SCHWABER, M. J.; CARMELI, Y. The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy. **Critical Care**, v. 13, n. 1, jan. 2009. <https://doi.org/10.1186/cc7136>

SHANKAR-HARI, M.; SINGER, M. Defining Septic Shock. **JAMA**, v. 316, n. 4, p. 456, jul. 2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6145>

SOGAYAR, A. M. et al. multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 5, p. 425-434, maio 2008. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826050-00006>

SINGER, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801-810, fev. 2016.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

SILVA, E. et al. Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: a subanalysis of EPIC II study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 2, p. 143-150, jun. 2012.  
<https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000200008>

SYDNOR, E. R.; PERL, T. M. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 1, p. 141-173, jan. 2011.  
<https://doi.org/10.1128/CMR.00027-10>

TALBOT, G. H. et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases**, v. 42, n. 5, p. 657-668, mar 2006.<https://doi.org/10.1086/499819>

VALLÉS, J.; FERRER, R. Bloodstream Infection in the ICU. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 23, n. 3, p. 557-569, set. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.04.005>

VALLÉS, J. et al. Health-care-associated bloodstream infections at admission to the ICU. **Chest**, v. 139, n 4, p. 810-815, abr. 2011. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1715>

VALLÉS, J. et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. **Chest**, v. 123, n. 5, p. 1615-1624, maio, 2003. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1615>

VINCENT, J. L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. **Lancet**, v. 361, p. 2068-2077, jun. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13644-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13644-6)

VINCENT, J. L. et al. European intensive care units: results of the SOAP study. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 2, p. 344-353, fev. 2006.  
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A>

VINCENT, J. L. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. **JAMA**, v. 302, n. 21, p. 2323-2329, dez. 2009.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

WARREN, D. K. et al. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in anonteaching community medical center: a 21-month prospective study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 8, p. 1329-1335, set. 2001. <https://doi.org/10.1086/322483>

WISPLINGHOFF, H. et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n.3, p. 309-317, jul. 2004. <https://doi.org/10.1086/421946>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Medicines Situation 2011: Rational use of antibiotics. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. Disponível em:  
[https://www.who.int/medicines/areas/policy/world\\_medicines\\_situation/WMS\\_ch14\\_wRatio nal.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch14_wRatio nal.pdf). Acesso em: 13 nov. 2018.

ZARKOTOU, O. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 12, p. 1798-1803, dez. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03514.x>

ZIAKAS, P. D.; ANAGNOSTOU, T.; MYLONAKIS, E. The prevalence and significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission in the general ICU Setting: a meta-analysis of published studies. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 2, p. 433-444, fev. 2014. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66bb8>

ZILBERBERG, M. D. et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. **Critical Care Medicine**, v. 18, n. 6, nov. 2014. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>

## ANEXO A



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ETIOLOGIA DE INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS, RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS E MORTALIDADE: UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO NUMA UTI MISTA DE HOSPITAL DE ENSINO

**Pesquisador:** VINICIUS LOPES DIAS

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 87882318.2.0000.5152

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências Biomédicas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.696.676

#### Apresentação do Projeto:

O estudo em avaliação é uma "análise retrospectiva de fichas ou prontuários, onde será analisado todos os pacientes internados em UTI no período de 2012-2014 e selecionado todos aqueles que desenvolveram um episódio de sepse observando os fatores epidemiológicos, comorbidades (fatores de risco), evolução clínica do paciente, bem como aspectos microbiológicos do microrganismo e da infecção (infecção primária, secundária, aspectos de resistência".

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo segundo os autores é: "avaliar os fatores de risco/preditores associados a mortalidade e terapêutica inapropriada em casos de sepse primária e secundária, bacteraemia/candidemia positiva, por microrganismos resistentes/susceptíveis aos antibióticos".

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco apresentado é o de identificação mas serão tomadas medidas para redução do risco. Não há benefícios diretos aos participantes.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo em análise é retrospectivo analisando os episódios de sepse ocorridos em pacientes internados na UTI entre 2012 e 2014. É um estudo com base em dados secundários sem contato direto com o paciente por isso é solicitada dispensa do TCLE. O autor informa que o número de

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

**Bairro:** Santa Mônica

**CEP:** 38.408-144

**UF:** MG

**Município:** UBERLÂNDIA

**Telefone:** (34)3239-4131

**Fax:** (34)3239-4335

**E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.696.676

participantes do estudo no total é de 300 mas ao preencher o número no centro local colocam zero participantes.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos adequados. Solicitada dispensa de TCLE.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Abril de 2019.

**OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.**

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 ) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e

<b>Endereço:</b> Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica	<b>CEP:</b> 38.408-144
<b>Bairro:</b> Santa Mônica	
<b>UF:</b> MG	<b>Município:</b> UBERLÂNDIA
<b>Telefone:</b> (34)3239-4131	<b>Fax:</b> (34)3239-4335
	<b>E-mail:</b> cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.696.676

descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e succincta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_1107220.pdf	17/04/2018 07:36:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_v3.pdf	17/04/2018 07:35:41	VINICIUS LOPES DIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Instituicao_Coparticipante.jpg	12/04/2018 20:06:51	VINICIUS LOPES DIAS	Aceito
Outros	Pesquisadores_Envolvidos.pdf	12/04/2018 20:03:53	VINICIUS LOPES DIAS	Aceito
Outros	Ficha_Coleta_de_Dados.pdf	12/04/2018 20:03:21	VINICIUS LOPES DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_DA_EQUIPE_EXECUTORA.jpg	12/04/2018 20:01:35	VINICIUS LOPES DIAS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	05/04/2018 21:18:47	VINICIUS LOPES DIAS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço:	Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro:	Santa Mônica
UF:	MG
Telefone:	(34)3239-4131
Município:	UBERLÂNDIA
Fax:	(34)3239-4335
CEP:	38.408-144
E-mail:	cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.696.676

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

UBERLÂNDIA, 06 de Junho de 2018

---

**Assinado por:**  
**Karine Rezende de Oliveira**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica  
**UF:** MG                    **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131            **Fax:** (34)3239-4335            **E-mail:** cep@propp.ufu.br