

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

**Vigilância epidemiológica e mortalidade de pacientes críticos com bacteremia por
bacilos Gram-Negativos internados em Hospital terciário de grande porte no
Brasil**

Maria Clara Bisaio Quillici

Uberlândia
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

**Vigilância epidemiológica e mortalidade de pacientes críticos com bacteremia por
Bacilos Gram-Negativos internados em Hospital terciário de grande porte no
Brasil**

Dissertação apresentada ao Colegiado do
Programa de Pós-Graduação em
Imunologia e Parasitologia Aplicadas como
requisito parcial para obtenção do título de
Mestre.

Maria Clara Bisaio Quillici

Orientador: Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Rosineide Marques Ribas

Uberlândia

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicada
 Av. Amazonas, s/n, Bloco 4C, Sala 4C218 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8672 - www.imunoparasito.ufu.br - coipa@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado número 267 do PPIPA				
Data:	Vinte e dois de outubro de dois mil e vinte	Hora de início:	09h00	Hora de encerramento:	10 h 45 min
Matrícula do Discente:	11822IPA003				
Nome do Discente:	Maria Clara Bisaio Quillici				
Título do Trabalho:	Vigilância epidemiológica e mortalidade de pacientes críticos com bacteremia por <i>bacilos Gram-Negativos</i> internados em Hospital terciário de grande porte no Brasil				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Epidemiologia das doenças infecciosas e crônico-degenerativas				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Epidemiologia molecular de patógenos virulentos e interação bactéria-hospedeiro				

Reuniu-se, por vídeo conferência web, a Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelos Titulares: Dra. Bruna Fuga Araújo - ICB/USP; Profa. Dra. Juliana Pena Porto - FAMED/UFU; e o Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho - ICBIM-UFU (Presidente) e Orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da discente, o tempo de arguição e de resposta foram conforme as normas do programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Pinto Gontijo Filho, Usuário Externo**, em 23/10/2020, às 09:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruna Fuga Araujo, Usuário Externo**, em 23/10/2020, às 10:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Pena Porto, Professor(a) do Magistério Superior**, em 23/10/2020, às 14:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2285442** e o código CRC **9EEE2A79**.

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

Q6 2020	<p>Quillici, Maria Clara Bisaio, 1994- Vigilância Epidemiológica e mortalidade de pacientes críticos com bacteremia por Bacilos Gram-Negativos internados em Hospital terciário de grande porte no Brasil [recurso eletrônico] / Maria Clara Bisaio Quillici. - 2020.</p> <p>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://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.646 Inclui bibliografia.</p> <p>1. Imunologia. I. Gontijo Filho, Paulo Pinto ,1941-, (Orient.). II. , Rosineide Marques Ribas,1974-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. IV. Título.</p> <p>CDU: 612.017</p>
------------	---

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a **Deus** por sempre me abençoar e guiar meus passos em todos os momentos.

A meus pais, **Armindo e Nilva**, pelos valores e ensinamentos, pelo amor, incentivo e confiança ao longo de meus estudos.

À minha irmã, **Mariana**, pelo apoio, paciência, companheirismo e auxílios e sugestões técnicas.

A meu namorado, **Flávio**, por todo suporte, incentivo e amor, tornando os desafios mais leves.

A meu orientador, Prof. Dr. **Paulo P. Gontijo Filho**, pela disponibilidade, dedicação, incentivo e ensino durante a pesquisa e por acreditar em minha capacidade de desenvolver este projeto.

À minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a. **Rosineide Marques Ribas**, fundamental no desenvolvimento do trabalho.

Ao MSc. **Vinícius Lopes Dias**, MSc. **Sebastiana Silva Sabino** e Dr.^a **Simone Franco Osme** por gentilmente cederem dados à pesquisa.

À MSc. **Iara Rossi Gonçalves** e à Dr.^a. **Sabrina Royer** pelas contribuições nas análises estatísticas.

Ao **Setor de Arquivo de Prontuário e Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (HCUFU)** pelas fichas e prontuários dos pacientes.

Aos colegas do Laboratório de Microbiologia Molecular (UFU), **Alexia, Cristiane, Daiane, Deivid, Iara, Luiz Gustavo, Melina, Paola, Raquel, Vinícius e Vitelhe** pelo apoio, parceria e companheirismo.

Ao Prof. Dr. **Jonny Yokosawa**, Prof^a. Dr^a **Helisângela de Almeida Silva** e Dr^a **Iolanda Alves Braga** pela amabilidade quanto às preciosas contribuições no exame de qualificação.

Às Doutoradas **Bruna Fuga**, **Juliana Pena Porto** e **Melina Lorraine Ferreira** pela gentileza em aceitarem participar da banca e enriquecerem meu trabalho com seus valiosos apontamentos.

À Prof^a. MSc. **Edetilde Mendes de Paula** pela carinhosa revisão textual.

À CAPES pela bolsa a qual me permitiu total dedicação.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Organograma do delineamento do estudo.....	23
Figura 2	Curva endêmica do primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos de 270 pacientes internados na UTI de adultos do HCUFU no período de 2012 a 2018.....	33
Figura 3	Relação entre a dose diária definida dos antimicrobianos por 1000 pacientes-dia e o número de pacientes com bacteremia por bacilos Gram-negativos multirresistentes aos antibióticos por 1000 pacientes-dia da UTI de adultos do HCUFU.....	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Escore de comorbidade de Charlson.....	27
Quadro 2	Escore de gravidade aguda (<i>Average Severity Index Score</i> - ASIS).....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Taxas de infecção da corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva no HCUFU, entre janeiro/12 e dezembro/18.....	31
Tabela 2	Distribuição dos bacilos Gram-negativos e perfil de resistência a antibióticos.....	35
Tabela 3	Análise uni- e multivariada dos fatores associados com a mortalidade de 270 pacientes internados na UTI de adultos do HCUFU com infecção de corrente sanguínea causada por bacilos Gram-negativos.....	37
Tabela 4	Distribuição de microrganismo por paciente por evolução do quadro clínico.....	40
Tabela 5	Terapia antibiótica empírica inicial inapropriada em virtude da ausência de atividade contra o agente etiológico ou demora ≥ 48 hs no início do tratamento da ICS.....	41
Tabela 6	Relação entre a etiologia e a terapia antibiótica empírica inicial inapropriada.....	41
Tabela 7	Análise uni- e multivariada dos fatores de risco para 270 pacientes internados na UTI de adultos do HCUFU com infecções de corrente sanguínea por bacilo Gram-negativo, os quais receberam terapia antibiótica empírica inicial inapropriada.....	43
Tabela 8	Análise uni- e multivariada de fatores associados com a infecção de corrente sanguínea devido a amostras de bacilos Gram-negativos multirresistentes em 270 pacientes internados na UTI de adultos do HCUFU.....	47
Tabela 9	Média da somatória do consumo de antibióticos em DDD/1000 pacientes-dia na UTI de adulto do HCUFU, no período de janeiro/2012 a dezembro/2018.....	52
Tabela 10	Correlação entre o consumo de antibióticos em DDD/1000 pacientes-dia e número de pacientes com bacteremia por bacilos Gram-negativos multirresistentes aos antibióticos por 1000 pacientes-dia na UTI de adulto	

do HCUFU, no período de janeiro/2012 a dezembro/2018.....	52
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLA

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AM	Amazônia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASIS	<i>Average Severity of Illness Score</i>
BGN	Bacilo Gram-negativo
CA	Califórnia
CARB-R	Resistência a carbapenêmicos
CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
CEF	Cefepime
CFT	Ceftriaxona
CIP	Ciprofloxacino
CVC	Cateter venoso central
DDD	Dose diária definida
DP	Desvio padrão
ERT	Ertapenem
ESBL	Beta-Lactamase de espectro estendido
et al.	E colaboradores
EUA	Estados Unidos da América
HCUFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
ICS	Infecção da Corrente Sanguínea
IC	Intervalo de confiança
IMI	Imipenem
IRAS	Infecção relacionada à assistência de saúde
LEV	Levofloxacino
MDR	Multirresistente
MER	Meropenem
MO	Missouri
N	Número
NA	Não se aplica
OMS	Organização Mundial de Saúde

OR	<i>Odds ratio</i>
<i>p</i>	Probabilidade de significância
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
POL	Polimixina
<i>r</i>	Correlação de Spearman
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
<i>sp.</i>	Espécie
<i>spp.</i>	Espécies
SUS	Sistema Único de Saúde
SVD	Sonda Vesical de Demora
TAEIA	Terapia antibiótica empírica inicial apropriada
TAEII	Terapia antibiótica empírica inicial inapropriada
TIG	Tigeciclina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
<i>vs.</i>	<i>Versus</i>
χ^2	Qui-quadrado
\bar{x}	Média
σ	Desvio padrão
\geq	Maior ou igual
$>$	Maior
$<$	Menor
$+$	Mais
\pm	Mais ou menos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
3. MATERIAL E MÉTODO	22
3.1 Hospital e Unidade de Terapia Intensiva	22
3.2 Delineamento do estudo	22
3.3 Modelo de estudo	23
3.4 Definições	24
3.5 Cálculo das taxas e densidade de incidência	25
3.6 Dados clínicos dos pacientes	26
3.7 Escore de comorbidade de Charlson	26
3.8 Escore de gravidade aguda (<i>Average Severity Index Score</i> - ASIS)	27
3.9 Técnicas microbiológicas	28
3.10 Aprovação pelo Comitê de Ética	29
3.11 Análise estatística	29
4. RESULTADOS	30
5. DISCUSSÃO	53
6. CONCLUSÃO	57
7. REFERÊNCIAS	58
APÊNDICE	73

RESUMO

Introdução - As infecções de corrente sanguínea (ICS) estão entre as infecções hospitalares mais frequentes, particularmente em pacientes críticos, com indicadores epidemiológicos de morbidade, mortalidade e custos elevados. O impacto da etiologia das ICS por bacilos Gram-negativos (BGN) multirresistentes (MDR) e sua relação com a terapêutica antibiótica empírica inicial inapropriada (TAEII) e com a mortalidade são pouco conhecidos no Brasil pela escassez de dados. **Objetivos** - Determinar os fatores de risco e o prognóstico, bem como o impacto da TAEII no tratamento e na evolução de pacientes com ICS por BGN MDR. **Material e método** - Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo com pacientes internados numa unidade de terapia intensiva (UTI) de adultos, clínico-cirúrgica, em um hospital terciário, no período de janeiro/2012 a dezembro/2018, o que resultou numa coorte de 270 pacientes, com o primeiro episódio dessa infecção, com hemocultura positiva por BGN. A busca de dados demográficos, clínicos e microbiológicos, incluindo o perfil de resistência aos antimicrobianos, foi realizada através de pesquisa nas fichas do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e prontuários de pacientes. Foram realizadas análises estatísticas uni- e multivariada para avaliação dos preditores de mortalidade quando de ICS por microrganismos MDR e de TAEII. **Resultados** – No total, 145 (53,7%) dos 270 pacientes incluídos no estudo não sobreviveram à hospitalização na unidade. Nesse grupo sobressaíram, em relação aos que tiveram alta hospitalar, os mais velhos (58,8 anos vs. 46,9 anos) e mais gravemente enfermos (100,0% vs. 93,6%, $p \geq 0,05$), mas sem diferenças estatísticas. Por outro lado, mostraram como preditores de mortalidade: choque séptico (OR= 2,5; IC= 1,3-4,9; $p= 0,0051$), imunocomprometimento (OR= 2,6; IC= 1,3-5,2; $p= 0,0066$) e utilização de ventilação mecânica (OR= 28,0; IC= 6,3-123,6; $p= <0,0001$). Entretanto, as infecções por microrganismos MDR (68,2% vs. 64,8%), assim como a prescrição de TAEII (67,5% vs. 74,4%) não foram preditores da não sobrevivência desses pacientes. Na análise multivariada, a infecção causada por fenótipos MDR apresentou como preditores: uso prévio de antibióticos (OR= 2,8; IC= 1,2-6,6; $p= 0,0155$), destacando-se carbapenêmicos (OR= 2,1; IC= 1,0-4,3; $p= 0,0409$), assim como a TAEII (OR= 3,8; IC= 2,2-6,5; $p= <0,0001$). Em contrapartida, a exposição prévia aos antibióticos (OR= 2,2; IC= 1,0-4,9; $p= 0,0370$), a etiologia por amostras de BGN não fermentadores MDR (OR=5,3; IC= 1,7-16,1; $p= 0,0030$) e a

traqueostomia (OR=2,0; IC= 1,0-3,7; $p= 0,0280$) foram fatores preditores da TAEII. Em relação ao uso prévio de antibióticos, houve um alto consumo de carbapenêmicos (68,1%) e de polimixinas (33,7%), além do ertapenem ($r= -0,2520$ e $p= 0,0207$) e da polimixina ($r= 0,3815$ e $p= 0,0003$) apresentarem correlação com o aumento na incidência de isolados de BGN MDR. **Conclusões** – A etiologia de ICS por amostras de BGN MDR, destacando-se os não fermentadores, foram fatores de risco para TAEII, assim como o uso prévio de antibióticos, embora não fossem preditores de mortalidade hospitalar, a qual apresentou uma associação significativa com a gravidade da doença do paciente e do emprego de ventilação mecânica como procedimento invasivo. Em decorrência da escassez de opções terapêuticas nas terapias dessas infecções, medidas de prevenção e controle e o desenvolvimento de novos antibióticos, são aspectos críticos a serem considerados.

ABSTRACT

Introduction - Bloodstream infections (BSI) are among the most frequent hospital infections, particularly in critically ill patients, with high epidemiological indicators of morbidity, mortality, and costs. The impact of the etiology of ICS by Gram-negative bacilli (GNB) multidrug-resistance (MDR) and its relationship with inappropriate initial empirical antibiotic therapy (IIEAT) and mortality are little known in Brazil due to the lack of data. **Objectives** - To determine the risk factors and prognosis, as well as the impact of IIEAT on the treatment and evolution of patients with BSI by GNB MDR. **Material and methods** - An observational, retrospective study was carried out with patients admitted to an adult intensive care unit (ICU), clinical-surgical, in a tertiary hospital, from January/2012 to December/2018, which resulted in a cohort of 270 patients, with the first episode of this infection, with positive blood culture by GNB. The search for demographic, clinical, and microbiological data, including the profile of resistance to antimicrobials, was carried out thorough research in the files of the Hospital Infection Control Service and patient records. Univariate and multivariate statistical analyzes were performed to assess mortality predictors for BSIs by MDR and IIEAT microorganisms. **Results** - In total, 145 (53.7%) of the 270 patients included in the study did not survive hospitalization at the unit. In this group, the oldest (58.8 years vs. 46.9 years) and the most severely ill (100.0% vs. 93.6%, $p \geq 0.05$) stood out about those discharged, but without statistical differences. On the other hand, they showed as predictors of mortality: septic shock (OR= 2.5; CI= 1.3-4.9; $p= 0.0051$), immunocompromise (OR= 2.6; CI= 1.3- 5.2; $p= 0.0066$) and use of mechanical ventilation (OR= 28.0; CI= 6.3-123.6; $p= <0.0001$). However, infections by MDR microorganisms (68.2% vs. 64.8%), as well as the IIEAT prescription (67.5% vs. 74.4%) were not predictors of these patient's non-survival. In the multivariate analysis, infection caused by MDR phenotypes presented as predictors: previous use of antibiotics (OR= 2.8; CI= 1.2-6.6; $p= 0.0155$), with emphasis on carbapenems (OR= 2.1; CI= 1.0-4.3; $p= 0.0409$), as well as the IIEAT (OR= 3.8; CI= 2.2-6.5; $p= <0.0001$). In contrast, previous exposure to antibiotics (OR= 2.2; CI= 1.0-4.9; $p= 0.0370$), etiology by non-fermenting MDR GNB samples (OR= 5.3; CI= 1.7-16.1; $p= 0.0030$) and tracheostomy (OR= 2.0; CI= 1.0-3.7; $p= 0.0280$) were predictive factors for IIEAT. **Conclusions** - The etiology of ICS by GNB MDR samples, especially non-fermenters,

were risk factors for HIEAT, as well as previous use of antibiotics, although they were not predictors of hospital mortality, which is significantly associated with the severity of the disease of the patient and the use of mechanical ventilation as an invasive procedure. Due to the scarcity of therapeutic options in the therapies of these infections, prevention and control measures and the development of new antibiotics are critical aspects to be considered.

1. INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência de Saúde (IRAS) são um grave risco para o paciente e representam o evento adverso hospitalar mais frequente em todo o mundo (ANVISA, 2007; EVANS et al., 2007; WHO, 2010; CASSINI et al., 2016). Segundo a “Aliança Mundial para Segurança do Paciente” (*World Alliance for Patient Safety*), criada no ano de 2004, as IRAS atingem de 5,0 a 10,0% dos pacientes internados nos países desenvolvidos, enquanto sua prevalência é mais alta nos países em desenvolvimento, os quais apresentam menos recursos humanos e financeiros, com taxas de 8,5 a 15,5% (PITTET et al., 2006; PITTET et al., 2008; WHO, 2010; ALLEGIANZI et al., 2011; CDC, 2016; WHO, 2017). Nos Estados Unidos da América (EUA), esse índice é de 4,5% e cerca de 7,0% nos países da Europa, com aumento de 20,0% dos custos hospitalares. Por outro lado, a prevalência no Brasil sobe para 10,8%, com custos ainda maiores, principalmente quando associadas à procedimentos invasivos (SOGAYAR et al., 2008; ALLEGIANZI et al., 2011; SYDNOR; PERL, 2011; FORTALEZA et al., 2017).

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), a sua frequência é ainda mais significativa, com cerca de metade dos pacientes afetados por essas infecções (TOUFEN et al., 2003; VICENT et al., 2009; ZARB et al., 2012; HANBERGER, et al., 2014), uma vez que concentram aqueles mais graves, imunocomprometidos e submetidos a procedimentos invasivos (AMARAL; RUBENFELD, 2009). Além disso, há contato profissional-paciente intenso e sobrecarga de trabalho, o que resulta em maior probabilidade de disseminação de patógenos, infecções cruzadas e uso mais frequente de antimicrobianos, que favorecem uma maior pressão seletiva, com efeito no crescimento e na emergência de microrganismos resistentes e multirresistentes (OLIVEIRA; KOVNER; SILVA, 2006; ROSSI, 2011; ANVISA, 2017).

Globalmente, as IRAS afetam de 25,0 a 30,0% dos pacientes em UTIs (TRILLA, 1994; VICENT, 2003). No Brasil, essa taxa sobe para 35,5 a 71,0%, além de aumentar o tempo de internação em torno de 10 a 15 dias e em cerca de nove vezes os gastos do tratamento, quando comparados a pacientes sem infecção (LISBOA et al., 2007; MOURA et al., 2007; OLIVEIRA; KOVNER; SILVA, 2010; NANGINO et al., 2012; SILVA et al., 2012; SINÉSIO et al., 2018). Em estudo multicêntrico, realizado em 28 UTIs clínico-cirúrgicas de 10 regiões de planejamento do estado de Minas Gerais, a sua prevalência foi de 51,2% e a maioria dos pacientes internados (79,4%)

apresentaram pelo menos um episódio de infecção (taxa de infecções/pacientes) adquirida na UTI, sendo as mais frequentes: pneumonia (53,0%) e infecções de corrente sanguínea (27,6%) (BRAGA et al., 2018).

Os procedimentos invasivos aumentam a susceptibilidade dos pacientes críticos aos patógenos, o que se constitui em um fator de risco. Isso é ainda maior nos países com poucos recursos, especialmente quando do uso de prótese ventilatória e de cateter intravascular, os quais apresentam risco de, respectivamente, 16 e 19 vezes mais elevados para aquisição de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e de infecção de corrente sanguínea (ICS) relacionada ao uso de cateter vascular central (NNIS SYSTEM, 2003; GASTMEIER et al., 2006; EDWARDS et al., 2009; KISS, 2010).

As ICSs estão entre as complicações mais frequentes e mais graves, decorrentes da hospitalização e cuidados médicos (MITT, et al. 2009), e estão associadas a altas taxas de mortalidade e tempo de hospitalização prolongado, principalmente em pacientes críticos (GOTO; AL-HASAN, 2013; BATTLE et al., 2017). Nas UTIs, essas infecções são comuns por envolverem a utilização de cateteres venosos e arteriais, sobretudo os centrais, devido à necessidade de terapia intravenosa, alimentação parenteral e monitoramento hemodinâmico (O'GRADY et al., 2002).

A frequência das infecções de corrente sanguínea, sua epidemiologia e os microrganismos responsáveis têm mudado em função do surgimento de novas técnicas utilizadas nas unidades intensivas (ZANON et al., 2008; SILVA et al., 2012; ROSENTHAL et al., 2014), mas ainda estão associadas a taxas de mortalidade significativas e cerca de 40,0% das despesas nessas áreas (KARCHMER et al., 2000; VINCENT et al., 2009; CAIN et al., 2015; BATTLE et al., 2017). As ICSs, sobretudo aquelas que evoluem para choque séptico, estão entre as principais causas de morte nas UTIs, tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento (CECCONI et al., 2018; LOBO et al., 2019). Os fatores de risco relacionados aos pacientes críticos tem como destaque a idade avançada e o imunocomprometimento, somados ao uso de suporte ventilatório, à realização de hemodiálise, à prescrição de terapia antibiótica empírica inicial inapropriada (TAEII) e à etiologia por patógenos resistentes aos carbapenêmicos (ESTERLY et al., 2012; TABAH et al., 2012; AL-HASAN et al., 2013; KARAKOC et al., 2013; PATEL et al., 2014; WU et al., 2015; DELLE ROSE et al., 2019).

As ICSs são classificadas em primárias e secundárias, com o primeiro grupo representado por aquelas associadas a utilização de cateteres vasculares, além das sem foco de infecção conhecido (CHILLER; SELKIN; MURAKAWA, 2001; DAROUICHE, 2001). Enquanto o segundo grupo, que representa cerca de metade das ICSs, corresponde àquelas com foco de infecção fora do sistema vascular, com predominância no pulmão e no sítio cirúrgico (MUNFORD, 2006). Na etiologia das duas classificações se destacam os cocos Gram-positivos e os bacilos Gram-negativos (BGN), contudo, esse último grupo, que engloba a família Enterobacteriaceae e não fermentadores, representa a principal causa das infecções secundárias, com destaque para os patógenos *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (CHILLER; SELKIN; MURAKAWA, 2001; DAROUICHE et al., 2001; MAYR; YEND; ANGUS, 2014; SABINO, 2018).

Em um trabalho incluindo 1265 UTIs em 75 países, Vincent et al. (2009) relataram que, nas unidades localizadas na América do Norte, os Gram-positivos predominaram (75,3%), enquanto os bacilos Gram-negativos foram os agentes de aproximadamente metade dessas infecções, já os fungos, corresponderam por 18,2%. Em um estudo multicêntrico brasileiro, num total de 119 amostras bacterianas recuperadas de pacientes internados em UTIs de adultos, a maior frequência foi de *S. aureus* (39,1%), *A. baumannii* (27,0%) e *P. aeruginosa* (27,0%), além de microrganismos identificados como da família Enterobacteriaceae representaram 23,4% das infecções da corrente sanguínea. (BRAGA et al., 2018).

Em outro estudo multicêntrico em UTIs brasileiras, Silva et al. (2012) relataram que apenas 50,7% dos casos de ICS tinham critério microbiológico, com a etiologia por bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos leveduriformes de, respectivamente, 33,9%, 7,4% e 14,6%. No Brasil, os patógenos mais prevalentes na etiologia de ICSs são: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Klebsiella* spp. e *Acinetobacter* spp. (MARRA et al., 2011; SIQUEIRA et al., 2018). Em relação ao grupo dos BGNs, sobressaem as espécies *Pseudomonas aeruginosa* (24,6%), *K. pneumoniae* (18,7%) e *Acinetobacter baumannii* (18,3%) (MAYR; YEND; ANGUS, 2014; SABINO, 2018).

A emergência da resistência à antibióticos de amplo espectro entre BGNs é particularmente preocupante, pois as opções terapêuticas são escassas e, em alguns casos, não há disponibilidade de agentes antimicrobianos disponíveis (BOUCHER et al., 2009; MARCHAIM; KAYE, 2017). Esses microrganismos são capazes de adquirir

vários mecanismos de resistência através de: mutações e aquisição de genes exógenos, que favorecem a resistência no ambiente cuja pressão seletiva desses fármacos é elevada, como nas UTIs (HAWKEY, 1998; KONEMAN et al., 2001; MACEDO et al., 2005; FORBES; SAHM; WEISSFELD, 2007; PELEG; HOOPER, 2010; POLOTTO et al., 2012; LOUREIRO et al., 2016). Adicionalmente, a demora na administração de antibióticos em pacientes com infecções graves, como nos quadros clínicos de choque séptico, está associada a um maior risco de mortalidade (IBRAHIM et al., 2000; CAIN et al., 2015).

A resistência e a multirresistência (MDR) bacterianas têm sido um fator importante no aumento dos índices de mortalidade nos pacientes criticamente doentes (AZEVEDO et al., 2005; SARAVU et al., 2015). Atualmente, a presença de microrganismos MDR como agentes de infecções comunitárias e de IRAS representa um problema importante de saúde pública, que exige atenção de órgãos e agências governamentais, como Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Organização Mundial de Saúde (OMS), Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos, associações de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde nos hospitais de grande porte e indústria farmacêutica (HAMBRAEUS, 2006).

Essas infecções são tratadas por antibióticos de largo espectro, que fazem parte de agentes de “segunda linha”, que acarretam evolução adversa para o paciente e custos mais elevados para o hospital, além de favorecer a capacidade das bactérias MDR se tornarem endêmicas (KOLLEF; FRASER, 2001; GALES et al., 2003; MARTIN-LOECHES; DIAZ; VALLÉS, 2014; CHMIELARCZYK et al., 2018; MARCHAI; KAYE, 2017). O aumento na incidência de amostras de BGN multirresistentes, com destaque para *K. pneumoniae* e *E. coli* resistentes às cefalosporinas de terceira e quarta geração, e *P. aeruginosa* e *A. baumannii* também resistentes a essas cefalosporinas, além dos carbapenêmicos e das fluorquinolonas, é um problema global, pois esses microrganismos têm a capacidade de desenvolver resistência a quase todos os antimicrobianos disponíveis para tratamento (NNIS, 2000; HIDRON et al., 2008; GOOTZ, 2010; TANWAR et al., 2014; HOU et al., 2015; MARCHAI; KAYE, 2018).

Nos países com poucos recursos, a situação é ainda mais sombria em decorrência dos seguintes fatores: taxas mais altas de infecções hospitalares, bem como daquelas causadas por patógenos multirresistentes, uso de antibióticos de largo espectro de forma empírica ou não judiciosa, usualmente na ausência de culturas, e recursos

humanos e financeiros escassos (ARABI et al., 2008; VILAR-COMPTE; CAMACHO-ORTIZ; PONCE-DE-LEON, 2017).

Os patógenos MDR são mais frequentemente resistentes aos esquemas terapêuticos empíricos, quando comparados àqueles microrganismos susceptíveis aos antimicrobianos, e tem como resultado o atraso no início da terapia antibiótica efetiva (KU et al., 2012; MARCHAI; KAYE, 2017), além de constituir um preditor para a mortalidade nos casos de sepse grave, principalmente quando da etiologia por esses microrganismos (KUMAR et al., 2009; PAUL et al., 2010; PELEG; HOOPER, 2010; MARCHAI; KAYE, 2017). Essa situação é agravada pela redução na disponibilidade de novos antimicrobianos pela indústria farmacêutica (BOUCHER et al., 2009), o que gera um grave problema, devido ao aumento na resistência a antibióticos na ausência do surgimento de novos fármacos (PELEG; HOOPER, 2010).

A terapêutica antibiótica empírica inicial apropriada (TAEIA) é essencial para redução dos óbitos de pacientes críticos acometidos pelas ICSs (PAUL et al., 2010; GOTO; AL-HASAN, 2013; CAIN et al., 2015). Estudo de preditores de mortalidade em pacientes com infecções hospitalares, particularmente ICSs devidas a BGN MDR, apresenta que, além da gravidade clínica manifestada pelo paciente, a etiologia por essas amostras e a TAEII foram identificadas como fatores de risco (VARDARKAS et al., 2013). Além disso, estudos realizados em países desenvolvidos relatam que o atraso em poucas horas nesse tratamento está associado com o aumento das taxas de pior prognóstico (IREGUI et al., 2002; ZILBERBERG et al., 2008). Adicionalmente, essa terapia se relaciona com o aumento no tempo de hospitalização de pacientes com bacteremia por BGN (SHORR et al., 2011; MICEK et al., 2012; BATTLE et al., 2017).

Sendo assim, considerando a complexidade das ICSs causadas por BGN MDR e os impactos na morbimortalidade, estudos de vigilância epidemiológica tornam-se essenciais, apontando considerações que os profissionais possam eleger para o controle dessas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar o impacto e os fatores de risco na evolução de pacientes com ICSs causadas por bacilos Gram-negativos multirresistentes aos antibióticos.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a epidemiologia de ICSs causadas por BGN na UTI de adultos durante o período de vigilância;
- Determinar os fatores de risco para TAEII, bem como os preditores de morte em 30 dias na população estudada;
- Determinar a etiologia por BGN e o seu perfil de resistência, bem como os fatores de risco associados ao desenvolvimento de infecção por esse fenótipo.

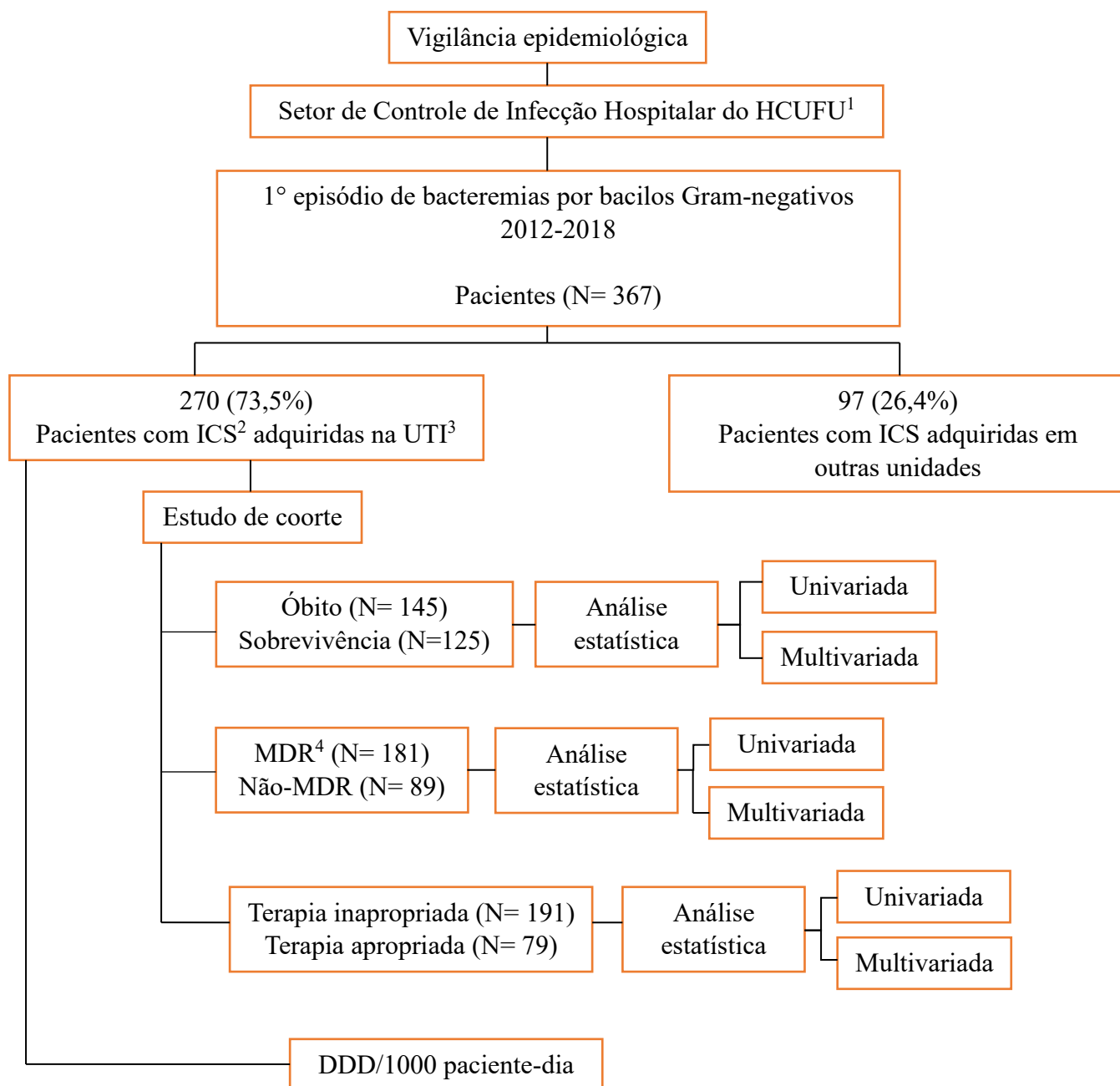
3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Hospital e Unidade de Terapia Intensiva

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU) é um complexo hospitalar público de assistência terciária, com 530 leitos, referência para uma população estimada em mais de dois milhões de habitantes, moradores de Uberlândia e de 81 municípios das regiões do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba. Nos últimos anos, é responsável pelo atendimento hospitalar vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Uberlândia. Essa instituição possui clínicas de várias especialidades e grande parte de seus pacientes exige cuidados complexos. Ela apresenta uma UTI-Adulto mista, clínico-cirúrgica, do tipo III, com 30 leitos, mas que no período de 2012 e início de 2013, possuía apenas 15 leitos.

3.2 Delineamento do estudo

A estratégia experimental está representada na Figura 1 e descrita detalhadamente a seguir.



¹Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia; ²Infecções de Corrente Sanguínea; ³Unidade de Terapia Intensiva; ⁴Multidroga resistente.

Figura 1: Organograma do delineamento do estudo.

3.3 Modelo de estudo

Foi realizado um estudo observacional, modelo coorte retrospectiva, de todos os pacientes internados na UTI-Adulto do HCUFU do período de janeiro de 2012 a

dezembro de 2018 com infecções de corrente sanguínea por BGN. Os pacientes foram comparados quanto aos seguintes aspectos: (I) entre os pacientes que morreram e os que sobreviveram durante a internação na unidade, (II) pela terapia antibiótica empírica inicial utilizada, se apropriada ou não, e (III) pela etiologia da ICS, por microrganismos multirresistentes ou não.

Os fatores de risco para essas infecções foram coletados nas de fichas de controle epidemiológico do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do hospital, no sistema eletrônico hospitalar e nos prontuários. A presença da ICS, com hemocultura positiva, foi diagnosticada pelo médico assistente ou pelo médico do SCIH.

Foram incluídos no estudo pacientes com o primeiro episódio de bacteremia, com confirmação microbiológica para BGN, com infecção adquirida na UTI, excluindo-se aqueles cujos prontuários não estavam disponíveis ou não continham as informações necessárias.

3.4 Definições

Infecção de corrente sanguínea/ bacteremia: paciente com ICS, definida por critérios clínicos, cultura positiva, com etiologia por BGN. (CDC, 1994).

Microrganismo multirresistente: resistente a pelo menos três ou mais categorias de antimicrobianos, ou os seguintes fenótipos de resistência: amostras de BGN não fermentadores resistentes aos Carbapenêmicos e membros da família Enterobacteriaceae resistentes a Cefalosporinas de amplo espectro (terceira e quarta geração) (MAGIORAKOS et al., 2012; ANVISA, 2015).

Terapia antibiótica empírica inicial inapropriada: o primeiro regime antibiótico prescrito não era ativo *in vitro* contra o patógeno identificado e/ou foi administrado ≥ 48 horas após a coleta do espécime clínico (ZILBERBERG et al., 2014).

Descalonamento apropriado de antibióticos na terapêutica definitiva: a terapêutica inicial foi alterada após o resultado de cultura com a prescrição de antibiótico com atividade antimicrobiana *in vitro* (FISHMAN, 2006; DORON; DAVIDSON, 2011; ÁLVAREZ-LEMA; GRAU, 2012).

Exposição prévia a antibióticos: qualquer exposição a um antibiótico há até 60 dias anteriores à coleta do espécime clínico (ZILBERBERG et al., 2014).

Sepse grave: pacientes com necessidade de monitoramento cardíaco e uso de drogas vasopressoras (ACCP; SCCM, 1992).

Choque séptico: paciente com hipotensão arterial refratária à reposição volêmica e ao uso de drogas vasoativas (ILAS, 2018).

Imunocomprometimento: pacientes com pelo menos uma das seguintes características: idade ≥ 65 anos, uso de corticosteroide, presença de neoplasia metastática, portador do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) ou transplantado renal.

Mortalidade hospitalar em 30 dias: evolução para morte na unidade, no prazo de 30 dias, após o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea (LODISE et al., 2007).

3.5 Cálculo das taxas e densidade de incidência

$$\text{Infecção/1000 paciente-dia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ total de infecções}}{\text{N}^\circ \text{ pacientes-dia}^A} \times 1000$$

Dose Diária Definida de antimicrobiano por 1000/pacientes-dia (DDD/1000 pacientes-dia): foram selecionados para cálculos de uso por 1000 pacientes-dia os seguintes antibióticos: cefalosporinas (cefepime e ceftriaxona), cabapenêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem) fluorquinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina), polimixina B e tigeciclina. A densidade de uso (DDD por 1000 pacientes-dia) foi obtida pela fórmula:

$$\text{DDD} = \frac{\text{Consumo de antibióticos em gramas}}{\text{Dose Diária Definida (NNIS, 2004)}}$$

$$\text{DDD/1000 pacientes-dia} = \frac{\text{DDD}}{\text{N}^\circ \text{ pacientes-dia}} \times 1000$$

^A**Pacientes-dia:** $P \times L \times T$

P= Período de tempo em observação na unidade; L= Leitos disponíveis na unidade; T= índice de ocupação no tempo considerado (%).

Para o cálculo do DDD, o relatório do consumo dos antibióticos foi obtido na farmácia do HCUFU

3.6 Dados clínicos dos pacientes

As seguintes características foram consideradas: demográficas (sexo e idade), causa da internação (clínica, cirúrgica ou traumatismo), doença de base e comorbidades, escores de gravidade aguda (ASIS) e crônica (Charlson), tempo de hospitalização (dias), procedimentos cirúrgicos realizados, exposição à terapia antimicrobiana e presença de dispositivos invasivos. O diagnóstico de infecção foi realizado por critérios microbiológicos, considerando-se a etiologia e o espectro de resistência aos antimicrobianos (multirresistência).

As informações coletadas foram incluídas em banco de dados cuja análise permitiu obter a incidência de ICS na UTI e estratificadas quanto ao agente etiológico. Análises similares foram feitas em relação aos padrões de uso de antimicrobianos.

3.7 Escore de comorbidade crônica de Charlson

Para esse escore, foram utilizadas cumulativamente as enfermidades descritas no Quadro 1 (CHARLSON et al., 1987) e considerado o ponto de corte contagem ≥ 3 , como indicativo de maior gravidade.

Quadro 1: Escore de comorbidade de Charlson

Peso atribuído às doenças	Morbidade crônica
1	Cardíaca Renal Pulmonar Hepática Vascular (derrame) Colagenose Lesão cutânea por pressão Diabetes mellitus Neoplasia
2	Hemiplegia Doença renal moderada ou grave Diabetes mellitus com órgão danificado Tumor solido Leucemia Linfoma
3	Doença hepática moderada ou grave
6	Tumor metastático Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

3.8 Escore de gravidade aguda (*Average Severity Index Score - ASIS*)

Para esse escore, os aspectos clínicos foram totalizados, conforme o Quadro 2 (ROSENTHAL et al., 2006), considerando-se como ponto de corte a contagem ≥ 4 , como indicativo de maior gravidade.

Quadro 2: Escore de gravidade aguda (*Average Severity Index Score - ASIS*)

Peso atribuído ao estado clínico	Condição clínica
1	Pacientes em pós-operatório, que não requeriam cuidado médico ou de enfermagem intensivo; com previsão de alta da unidade, em até 48 horas.
2	Pacientes estáveis fisiologicamente, que requeriam observação profilática, porém não necessitavam de cuidado intensivo médico ou de enfermagem.
3	Pacientes fisiologicamente estáveis, que requeriam cuidado de enfermagem intensivo e monitorização.
4	Pacientes fisiologicamente instáveis, que requeriam cuidados médicos e de enfermagem intensivos com necessidade frequente de reavaliação e ajuste de terapia.
5	Pacientes fisiologicamente instáveis, em coma ou choque, ou que requeriam ressuscitação cardiopulmonar ou cuidados médico e de enfermagem intensivos, além de necessidade frequente de reavaliação.

3.9 Técnicas microbiológicas

A identificação de microrganismos e a susceptibilidade antimicrobiana *in vitro* foi realizada utilizando-se o sistema automatizado Vitek2® (bioMérieux Vitek Systems Inc., Hazelwood, MO), no Laboratório de Microbiologia do HCUFU. Em relação ao antibiograma, o inóculo das amostras foi suspenso em solução salina 0,45%

para obtenção de uma suspensão com turbidez compatível com a escala de 0,50 a 0,63 de McFarland, empregando-se um turbidímetro. Os cartões utilizados nos testes foram inseridos no aparelho, e cada teste bioquímico foi preenchido, selado e incubado automaticamente. Durante o período de incubação (7-10 horas), os cartões foram lidos a cada 15 minutos, através de um sistema óptico de transmitância, usando-se diferentes comprimentos de onda. Os resultados foram analisados pelo *software* do aparelho, através de algoritmos, e reportados automaticamente.

3.10 Aprovação pelo Comitê de Ética

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal sob o registro número 1.627.990.

3.11 Análise estatística

O teste de Student foi utilizado para comparar variáveis contínuas χ^2 , e os testes exatos de Fisher foram utilizados para comparar variáveis categóricas. Para determinar fatores de risco independentes para mortalidade em 30 dias, TAEII e resistência aos antibióticos, um modelo de regressão logística múltipla com $p < 0,05$ e *odds ratio* (OR) $\geq 1,0$, na análise univariada, foram candidatos à análise multivariada. O Coeficiente de correlação de Spearman foi empregado para análise da relação entre o consumo de antimicrobianos e a incidência de bacteremia por BGN MDR. Todos os valores de *p two-tailed* com valores $< 0,05$ e $OR \geq 1,0$ foram estatisticamente significantes. Os dados foram analisados através dos programas GraphPad Software®, versão 5.0 (San Diego, CA, EUA) e BioEstat®, versão 5.0 (Tefé, AM, Brasil).

4. RESULTADOS

Durante o período do estudo, as taxas de 1000 paciente-dia de bacteremia por BGN foi de 3,5 e, por BGN MDR, de 2,3, além de 3,3 para o uso de cateter venoso central (CVC), com aumento expressivo nesses indicadores epidemiológicos entre 2014 e 2015. Entretanto, a taxa de mortalidade por BGN MDR se manteve constante e alta de 2012 a 2018 (Tabela 1).

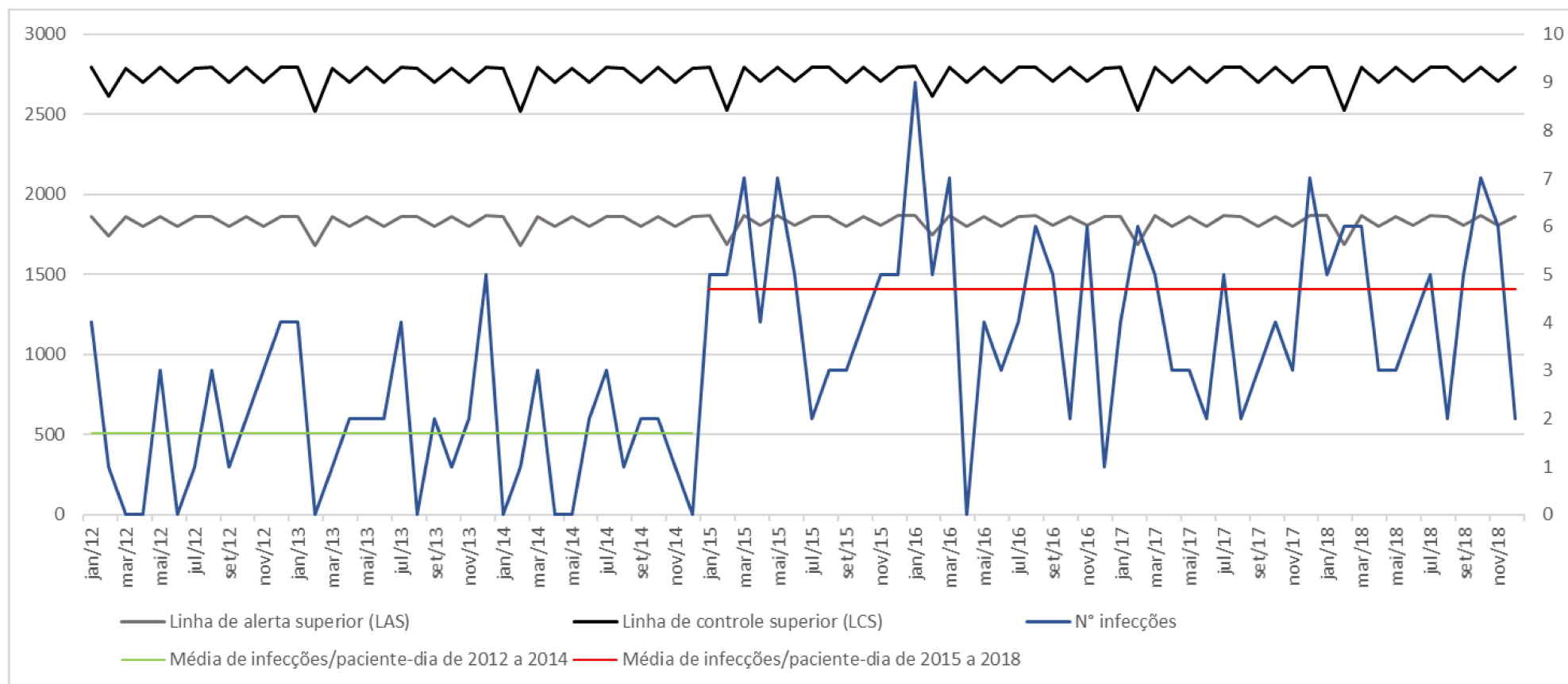
Tabela 1: Taxas de infecção da corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva no HCUFU, entre janeiro/12 e dezembro/18

Variáveis	Indicadores/Ano							Indicadores gerais
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Taxa de episódios de ICS ¹ por BGN ² (%)	8,8	8,5	5,5	20,7	19,2	17,7	19,2	270 (100,0)
Pacientes-dia	10,980	10,950	10,950	20,950	10,980	10,950	10,950	-
Bacteremia por BGN/1000 pacientes-dia	2,0	2,2	1,3	5,1	4,7	4,2	4,8	3,5
Bacteremia por BGN MDR/1000 pacientes-dia	1,3	1,3	0,7	3,5	3,0	2,6	3,8	2,3
Bacteremia por Enterobacteriaceae/1000 pacientes-dia	1,4	1,2	0,6	2,9	2,2	1,7	2,3	1,8
Bacteremia por Não fermentadores/1000 pacientes-dia	0,5	0,4	0,5	1,1	1,5	1,7	2,0	1,1
Bacteremia com CVC ³ /1000 pacientes-dia	2,0	1,8	1,3	4,9	4,7	4,2	4,4	3,3
Taxa de mortalidade total (%)	50,0	43,4	66,6	55,3	59,6	47,9	53,8	53,7
Taxa de mortalidade total em pacientes com BGN MDR ⁴	66,6	80,0	60,0	70,9	61,2	56,5	82,1	68,2

¹Infecção da corrente sanguínea; ²Bacilo Gram-negativo; ³Cateter venoso central; ⁴Multidroga resistente.

A taxa de bacteremia devido a BGN/1000 paciente-dia, no mês de janeiro de 2016, alcançou o limite de controle superior estabelecido em 3σ acima da média de incidência dos casos, o que pode ser interpretado como um surto. A taxa de BGN foi de 9,6/1000 pacientes-dia nesse mês e caiu para 5,7/1000 pacientes-dia no final de fevereiro de 2016, quando ocorreu o término do surto. Uma mudança drástica na endemicidade no hospital ocorreu no período de janeiro/2012 a dezembro/2014 (média de 1,7 BGN/1000 pacientes-dia) para janeiro/2015 a dezembro/2018 (média de 4,7 BGN/1000 pacientes-dia). Esses dados estão representados na figura 2.

Figura 2: Curva endêmica do primeiro episódio de infecção de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos de 270 pacientes internados na UTI de adultos do HCUFU no período de janeiro/12 a dezembro/18



No total, foram incluídos 270 pacientes com primeiro episódio de bacteremia por BGN, adquirido 48 horas após internação na UTI, com o isolamento de 300 amostras desse grupo de bactérias (Tabela 2).

Os resultados obtidos evidenciaram predomínio de infecções monomicrobianas (83,3%), com as de etiologia polimicrobiana respondendo por aproximadamente a um quinto das bacteremias (16,7%) (Tabela 3). Nessas últimas, não foi detectada a presença de fungos leveduriformes (*Candida* spp.) e verificou-se a ocorrência de 20 amostras de cocos Gram-positivos (20/45, 44,4%) (dados não incluídos na Tabela 3). Dentre os BGN isolados, os mais frequentes foram: representantes da família Enterobacteriaceae (57,3%), evidenciado por: *K. pneumoniae* (18,7%), *Enterobacter cloacae* (17,0%) e *Serratia marcescens* (11,7%), seguido pelo grupo dos BGN não fermentadores (42,7%), com destaque para: *A. baumannii* (23,7%) e *P. aeruginosa* (14,3%) (Tabela 2).

Adicionalmente, observou-se que a maioria das amostras de BGN eram MDR (65,6%) e fenótipos epidemiologicamente importantes, a saber, ESBL (beta-lactamase de espectro estendido) e CARB-R (resistência aos carbapenêmicos), o que correspondeu, respectivamente, a 95,5% (108/191) e 53,6% (90/191), sobressaindo-se as amostras de *E. cloacae* (100,0%), *S. marcescens* (100,0%) e *K. pneumoniae* (95,4%) resistentes às cefalosporinas de amplo espectro, e *A. baumannii* (87,9%), *P. aeruginosa* (88,8%) e *E. cloacae* (25,5%) resistentes aos carbapenêmicos (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos bacilos Gram-negativos e perfil de resistência a antibióticos

Microrganismos	Amostras	Multirresistência aos antibióticos		
		MDR ¹	Fenótipos ²	
			ESBL ³ N/Total= 108/191 (%)	CARB-R ⁴ N/Total= 90/191 (%)
	N= 300 (%)	N= 191 (%)		
Enterobacteriaceae	N= 172 (57,3)	N= 113 (65,6)	N= 108/113 (95,5)	N= 21/113 (18,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56 (18,7)	44 (78,5)	42/44 (95,4)	6/44 (13,6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	51 (17,0)	43 (84,3)	43/43 (100,0)	11/43 (25,5)
<i>Serratia marcescens</i>	35 (11,7)	11 (31,4)	11/11 (100,0)	0
<i>Escherichia coli</i>	13 (4,3)	9 (69,2)	7/9 (77,7)	2/9 (22,2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6 (2,0)	4 (66,6)	3/4 (75,0)	2/4 (50,0)
Outros ⁵	11 (3,6)	2 (18,1)	2/2 (100,0)	0
Não fermentadores	N= 128 (42,7)	N= 78 (60,9)	NA⁶	N= 69/78 (88,4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	71 (23,7)	58 (81,6)	NA	51/58 (87,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43 (14,3)	18 (41,8)	NA	16/18 (88,8)
Outros ⁶	14 (4,7)	2 (14,2)	NA	2/2 (100,0)

¹Multidroga resistente; ²Fenótipos epidemiologicamente importantes; ³Beta-Lactamase de espectro estendido; ⁴Resistente a carbapenêmicos; ⁵*Achromobacter xiloxidans*, *Citobacter freundii*, *Escherichia vulneris*, *Klebsiella oxytoca*, *Leclercia adecarboxylata*, *Morganella morganii* e *Proteus mirabilis*; ⁶Não se aplica; ⁷*Acinetobacter ursingii*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Ralstonia* sp. e *Stenotrophomonas maltophilia*.

Em relação as características demográficas e clínicas dos 270 pacientes da coorte, a maioria pertencia ao sexo masculino (70,7%), com idade média de 53,3 anos, cuja principal causa de internação foi de ordem clínica (48,9%), com predomínio de cardiopatia como comorbidade (46,6%), mas com várias outras doenças crônicas (Charlson ≥ 3 , 31,8%), com tempos de internação total e após diagnóstico de ICS longos de, respectivamente, 24,4 dias e 12,1 dias. Cerca da metade (42,9%) dos pacientes evoluíram para sepse grave e 40,3% para choque séptico, que contribuiu para um escore de ASIS ≥ 4 muito elevado (97,0%). Esses dados são apresentados na tabela 3.

O uso de procedimentos invasivos foi frequente entre os pacientes, com destaque para o uso de CVC (96,2%), sonda vesical de demora (SVD) (96,2%) e prótese ventilatória (94,4%), além de cirurgia (60,3%). Adicionalmente, a maioria dos pacientes (84,8%) fez uso prévio de antibiótico e a terapia antibiótica inicial empírica foi inapropriada (70,7%). A distribuição das infecções de corrente sanguínea quanto à classificação evidenciou distribuição equânime entre primária (51,9%) e secundária (48,1%), com predomínio de foco pulmonar nessas últimas (93/130, 34,4%) (Tabela 3).

A análise univariada evidenciou as seguintes variáveis estatisticamente significantes como fatores de risco para o óbito: idade ($p = <0,0001$), internação por questões clínica ($p = <0,0001$; OR= 2,6; IC= 1,6-4,3), cardiopatia ($p = 0,0415$; OR= 1,6; IC= 1,0-2,6), doença vascular ($p = 0,0415$; OR= 2,1; IC= 1,0-4,5), neoplasia ($p = 0,0296$; OR= 2,2; IC= 1,0-4,7), imunocomprometimento ($p = <0,0001$; OR= 4,6; IC=2,7-7,8), os escores de gravidade de doenças crônicas e agudas, respectivamente, Charlson ≥ 3 ($p = 0,0020$; OR= 2,3; IC= 1,3-3,9) e ASIS ≥ 4 ($p = 0,0020$; OR= 21,0; IC= 1,2-368,8), choque séptico ($p = >0,001$; OR= 4,3; IC= 2,5-7,4), ventilação mecânica ($p = 0,0013$; OR= 8,2; IC= 1,8-37,5), hemodiálise ($p = <0,0001$; OR= 3,8; IC= 2,2-6,6) e BGN não fermentadores MDR como etiologia ($p = 0,0466$; OR= 1,8; IC= 1,0-3,3) (Tabela 3).

Já os fatores preditores de um pior prognóstico, quando da análise multivariada, foram: imunocomprometimento ($p = 0,0066$; OR= 2,6; IC= 1,3-5,2); choque séptico ($p = 0,0051$; OR= 2,5; IC= 1,3-4,9) e uso de prótese ventilatória ($p = <0,0001$; OR= 28,0; IC=6,3-123,6) (Tabela 3).

Tabela 3: Análise uni- e multivariada dos fatores associados com a mortalidade nos 270 pacientes internados na UTI de adultos do HCUFU com infecção de corrente sanguínea causada por bacilos Gram-negativos

Características	Evolução			Análise estatística			
	Total	Óbito	Alta	Univariada		Multivariada	
	N=270(%)	N=145(%)	N=125(%)	OR ¹ (IC ² 95%)	p ³	OR (IC 95%)	p
Sexo:							
Masculino	191 (70,7)	98 (67,6)	93 (74,4)	0,71 (0,4-1,2)	0,2198	-	-
Feminino	79 (29,2)	47 (32,4)	32 (25,6)	1,39 (0,8-2,3)	0,2198	-	-
Idade ($\bar{x}^4 \pm DP^5$) anos	53,3 ($\pm 18,6$)	58,8 ($\pm 17,1$)	46,9 ($\pm 18,2$)	-	< 0,0001	1,3 (0,6-2,6)	0,4015
Tempo de internação na unidade ($\bar{x} \pm DP$) dias	24,4 ($\pm 24,5$)	24,3 ($\pm 25,1$)	24,5 ($\pm 23,9$)	-	0,2702	-	-
Tempo de internação após diagnóstico ($\bar{x} \pm DP$) dias	12,1 ($\pm 19,8$)	12,2 ($\pm 19,1$)	12,1 ($\pm 20,6$)	-	0,2617	-	-
Causa da internação:							
Clínica	132 (48,9)	87 (60,0)	45 (36,0)	2,6 (1,6-4,3)	< 0,0001	1,3 (0,6-2,6)	0,4405
Cirúrgica	15 (5,6)	8 (5,6)	7 (5,6)	0,9 (0,3-2,7)	0,9764	-	-
Trauma	123 (45,5)	50 (34,4)	73 (58,4)	0,3 (0,2-0,6)	< 0,0001	-	-
Comorbidades/ Doença de base:							
Cardiopatia	126 (46,6)	76 (52,4)	50 (40,0)	1,6 (1,0-2,6)	0,0415	-	-
Diabetes mellitus	43 (15,9)	28 (19,3)	15 (12,0)	1,7 (0,8-3,4)	0,1017	-	-
Neoplasia	37 (13,7)	26 (17,9)	11 (8,8)	2,2 (1,0-4,7)	0,0296	-	-
Doença vascular	36 (13,3)	25 (17,2)	11 (8,8)	2,1 (1,0-4,5)	0,0415	-	-
Hepatopatia	27 (10,0)	16 (11,0)	11 (8,8)	1,2 (0,5-2,8)	0,5417	-	-

Nefropatia	26 (9,6)	14 (9,6)	12 (9,6)	1,0 (0,4-2,2)	0,9878	-	-
Pneumopatia	16 (5,9)	11 (7,5)	5 (4,0)	1,9 (0,6-5,8)	0,3020	-	-
AIDS ⁶	5 (1,8)	4 (2,7)	1 (0,8)	3,5 (0,3-31,9)	0,3773	-	-
Imunocomprometimento	154 (57,0)	107 (73,7)	47 (37,6)	4,6 (2,7-7,8)	< 0,0001	2,6 (1,3-5,2)	0,0066
Escore clínico:							
Charlson ≥ 3	86 (31,8)	58 (40,0)	28 (22,4)	2,3 (1,3-3,9)	0,0020	1,2 (0,5-2,5)	0,6281
ASIS ⁷ ≥ 4	262 (97,0)	145 (100,0)	117 (93,6)	21,0 (1,2-368,8)	0,0020	5724,1 (0,0- ∞)	0,8718
Evolução das bacteremias:							
Sepse grave	116 (42,9)	51 (35,1)	65 (52)	0,5 (0,3-0,8)	0,0053	-	-
Choque séptico	109 (40,3)	81 (55,8)	28 (22,4)	4,3 (2,5-7,4)	< 0,0001	2,5 (1,3-4,9)	0,0051
Procedimentos invasivos:							
CVC ⁸	260 (96,2)	141 (97,2)	119 (95,2)	1,7 (0,4-6,4)	0,3758	-	-
SVD ⁹	260 (96,2)	141 (97,2)	119 (95,2)	1,7 (0,4-6,4)	0,3758	-	-
Ventilação mecânica	255 (94,4)	143 (98,6)	112 (89,6)	8,2 (1,8-37,5)	0,0013	28,0 (6,3-123,6)	<0,0001
Dreno	74 (27,4)	39 (26,8)	35 (28,0)	0,9 (0,5-1,6)	0,8394	-	-
Traqueostomia	145 (53,7)	71 (48,9)	74 (59,2)	0,6 (0,4-1,0)	0,0926	-	-
Hemodiálise	99 (36,6)	73 (50,3)	26 (20,8)	3,8 (2,2-6,6)	< 0,0001	1,8 (0,9-3,7)	0,0910
Cirurgia	163 (60,3)	83 (57,2)	80 (64,0)	0,7 (0,4-1,2)	0,2576	-	-
Uso de antibiótico prévio	229 (84,8)	118 (81,3)	111 (88,8)	0,5 (0,2-1,1)	0,0902	-	-
TAEII ¹⁰	191 (70,7)	98 (67,6)	93 (74,4)	0,7 (0,4-1,2)	0,2198	-	-
Classificação das bacteremias:							

Primárias	140 (51,9)	74 (51,0)	66 (52,8)	0,9 (0,5-1,5)	0,7722	-	-
Secundárias	130 (48,1)	71 (49,0)	59 (47,2)	1,0 (0,6-1,7)	0,7722	-	-
Pulmão	93 (34,4)	47 (50,5)	46 (49,5)	0,8 (0,4-1,3)	0,4495	-	-
Urina	30 (11,1)	19 (63,3)	11 (36,7)	1,5 (0,7-3,4)	0,2619	-	-
Outros ¹¹	7 (2,6)	5 (71,4)	2 (28,6)	2,1 (0,4-11,5)	0,4561	-	-
Microrganismos:							
Enterobacteriaceae	137 (50,7)	77 (53,1)	60 (48,0)	1,2 (0,7-1,9)	0,4029	-	-
MDR ¹²	92 (67,1)	49 (63,6)	43 (71,6)	0,9 (0,5-1,6)	0,9164	-	-
Não fermentadores	88 (32,6)	51 (35,2)	37 (29,6)	1,2 (0,7-2,1)	0,3300	-	-
MDR	60 (68,1)	39 (76,4)	21 (56,7)	1,8 (1,0-3,3)	0,0466	1,7 (0,8-3,5)	0,1319
Etiologia polimicrobiana	45 (16,7)	17 (11,7)	28 (22,4)	0,4 (0,2-0,8)	0,0189	-	-
MDR	28 (62,2)	11 (64,7)	17 (60,7)	0,5 (0,2-1,1)	0,1061	-	-

¹Odds ratio; ²Intervalo de confiança; ³Teste exato de Fisher e teste t de Student; ⁴Média; ⁵Desvio padrão; ⁶Síndrome da imunodeficiência adquirida; ⁷Average Severity Index Score; ⁸Cateter Venoso Central; ⁹Sonda Vesical de Demora; ¹⁰Terapia antibiótica empírica inicial inapropriada; ¹¹Abcesso, fragmento de tecido, líquido peritoneal, líquido e secreção; ¹²Multidroga resistente.

As frequências mais elevadas de microrganismos associados à mortalidade foram observadas em pacientes com infecção por *E. coli* (92,3%), *S. marcescens* (63,0%), *P. aeruginosa* (61,5%) e *A. baumannii* (60,8%). Esses resultados estão na tabela 4.

Tabela 4: Distribuição de microrganismo por paciente por evolução do quadro clínico

Microrganismo/Etiologia	Total N=270 (%)	Evolução	
		Morte N= 145 (%)	Sobrevivência N= 125 (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	51 (18,9)	31 (60,8)	20 (39,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	33 (12,2)	15 (45,5)	18 (54,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46 (17,0)	22 (47,8)	24 (52,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (9,7)	16 (61,5)	10 (38,5)
<i>Serratia marcescens</i>	27 (10,0)	17 (63,0)	10 (37,0)
<i>Escherichia coli</i>	13 (4,8)	12 (92,3)	1 (7,7)
Outros*	28 (10,4)	14 (50,0)	14 (50,0)
Etiologia polimicrobiana	46 (17,0)	18 (39,1)	28 (60,7)

**Achromobacter xilasoxidans*, *Acinetobacter ursiing*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia cepacia*, *Citobacter freundii*, *Escherichia vulneris*, *Klebsiella oxytoca*, *Leclercia adecarboxylata*, *Morganela morganii*, *Proteus mirabillis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida* e *Ralstonia* sp.

A maioria (70,7%) da coorte de pacientes foi submetida à TAEII, resultante principalmente da resistência do agente etiológico *in vitro* (81,7%), enquanto a demora na instituição do tratamento (≥ 48 horas) foi observada em cerca de um quinto dos pacientes (11,5%), sendo que em 13 (6,8%) deles foram observadas a participação dos dois itens (Tabela 5).

Tabela 5: Terapia antibiótica empírica inicial inapropriada em virtude da ausência de atividade contra o agente etiológico ou demora ≥ 48 hs no início do tratamento da ICS

Terapia antibiótica empírica inicial inapropriada	N= 191(%)
<i>Timing</i> *	22 (11,5)
Resistência <i>in vitro</i>	156 (81,7)
<i>Timing</i> + Resistência <i>in vitro</i>	13 (6,8)
Terapia definitiva inapropriada	123 (64,3)
Terapia definitiva apropriada	68 (35,6)

*Início da terapia antibiótica empírica ≥ 48 hrs após a coleta da hemocultura.

O uso inapropriado de antibióticos e sua relação com a etiologia estão descritos na Tabela 6. Observou-se maior uso dessa terapia entre as infecções causadas por *E. cloacae* (68,6%), *A. baumannii* (67,6%) e *P. aeruginosa* (58,1%). Ainda, 77,6% da terapia inapropriada foi observada entre as infecções causadas por microrganismo MDR.

Tabela 6: Relação entre a etiologia e a terapia antibiótica empírica inicial inapropriada

Microrganismo/Etiologia	Total N=300 (%)	Terapia antibiótica empírica inicial	
		Inapropriada N= 162	Apropriada N= 138
<i>Acinetobacter baumannii</i>	71 (23,7)	48 (67,6)	23 (32,4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	51 (17,0)	35 (68,6)	16 (31,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56 (18,7)	29 (51,8)	27 (48,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43 (14,3)	25 (58,1)	18 (41,9)
<i>Serratia marcescens</i>	35 (11,7)	13 (37,1)	22 (62,9)
<i>Escherichia coli</i>	13 (4,3)	3 (23,0)	10 (77,0)
Outros ¹	31 (10,3)	9 (29,0)	22 (71,0)
MDR ²	192 (64,0)	149 (77,6)	43 (22,4)

¹*Achromobacter xilasoxidans*, *Acinetobacter ursiing*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia cepacia*, *Citobacter freundii*, *Escherichia vulneris*, *Klebsiella oxytoca*, *Leclercia adecarboxylata*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabillis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida* e *Ralstonia* sp.;

²Multidroga resistente.

A terapia antibiótica empírica inicial inapropriada, encontrada em 70,7% dos pacientes, apresentou entre as características demográficas, clínicas e microbiológicas com uma significância estatística, quando da análise univariada (Tabela 7): uso de CVC ($p= 0,0294$; OR= 3,8; IC= 1,0-14,2) e traqueostomia ($p= 0,0464$; OR= 1,7; IC= 1,0-2,8), uso de antibiótico prévio ($p= 0,0029$; OR= 2,7; IC= 1,3-5,4), etiologia por amostras de BGN não fermentadores MDR ($p= 0,0021$; OR= 3,3; IC= 1,4-7,3) e infecção polimicrobiana em geral ($p= 0,0107$; OR= 2,9; IC= 1,2-6,8), assim como aquelas por amostras MDR ($p= 0,0072$; OR= 6,0; IC=1,4-26,2) (Tabela 7).

Os preditores dessa terapia antibiótica inapropriada, quando da análise multivariada, foram: a presença de traqueostomia ($p= 0,0280$; OR= 2,0; IC= 1,0-3,7), o uso prévio de antibióticos na unidade ($p= 0,0370$; OR= 2,2; IC= 1,0-4,9) e a etiologia por BGN não fermentadores multirresistentes ($p= 0,0030$; OR=5,3; IC= 1,7-16,1) (Tabela 7).

Tabela 7: Análise uni- e multivariada dos fatores de risco para 270 pacientes internados na UTI de adultos do HCUFU com infecções de corrente sanguínea por bacilo Gram-negativo, os quais receberam terapia antibiótica empírica inicial inapropriada

Características	Terapia antibiótica empírica		Análise estatística			
	Inapropriada	Apropriada	Univariada		Multivariada	
	N= 191(%)	N= 79(%)	OR ¹ (IC ² 95%)	p ³	OR (IC 95%)	p
Sexo:						
Masculino	138 (72,3)	53 (67,1)	1,2 (0,7-2,2)	0,3963	-	-
Feminino	53 (27,7)	26 (32,9)	0,7 (0,4-1,3)	0,3963	-	-
Idade ($\bar{x}^4 \pm DP^5$) anos	53,6 ($\pm 18,2$)	52,4 ($\pm 19,6$)	-	0,6956	-	-
Tempo de internação na unidade ($\bar{x} \pm DP$) dias	24,9 ($\pm 26,6$)	23,2 ($\pm 18,3$)	-	0,8229	-	-
Tempo de internação após diagnóstico ($\bar{x} \pm DP$) dias	12,8 ($\pm 21,4$)	10,6 ($\pm 15,1$)	-	0,3498	-	-
Causa da internação:						
Clínica	91 (47,7)	41 (51,9)	0,8 (0,4-1,4)	0,5246	-	-
Cirúrgica	14 (7,3)	1 (1,3)	6,1 (0,7-47,7)	0,0751	-	-
Trauma	86 (45,0)	37 (46,8)	0,9 (0,5-1,5)	0,7859	-	-
Comorbidades/ Doença de base:						
Cardiopatía	92 (48,1)	34 (43,0)	1,2 (0,7-2,0)	0,4421	-	-
Diabetes mellitus	28 (14,6)	15 (18,9)	0,7 (0,3-1,4)	0,3766	-	-
Neoplasia	28 (14,6)	7 (8,8)	1,7 (0,7-4,2)	0,1968	-	-
Doença vascular	28 (14,6)	8 (10,1)	1,5 (0,6-3,5)	0,3188	-	-
Hepatopatía	21 (10,9)	6 (7,5)	1,5 (0,5-3,8)	0,3969	-	-

Nefropatia	19 (9,9)	7 (8,8)	1,1 (0,4-2,8)	0,7830	-	-
Pneumopatia	13 (6,8)	3 (3,7)	1,8 (0,5-6,6)	0,4104	-	-
AIDS ⁶	3 (1,5)	2 (2,5)	0,6 (0,1-3,7)	0,5941	-	-
Imunocomprometimento	107 (56,0)	47 (59,4)	0,8 (0,5-1,4)	0,6000	-	-
Escore clínico						
Charlson ≥ 3	64 (33,5)	22 (27,8)	1,3 (0,7-2,3)	0,3638	-	-
ASIS ⁷ ≥ 4	186 (97,3)	76 (96,2)	1,4 (0,3-6,3)	0,6030	-	-
Gravidade das bacteremias						
Sepse grave	79 (41,3)	37 (46,8)	0,8 (0,4-1,3)	0,4084	-	-
Choque séptico	77 (40,3)	32 (40,5)	0,9 (0,5-1,6)	0,9766	-	-
Procedimentos invasivos						
CVC ⁸	187 (97,9)	73 (92,4)	3,8 (1,0-14,2)	0,0294	3,5 (0,8-14,9)	0,0884
SVD ⁹	186 (97,3)	74 (93,6)	2,5 (0,7-8,9)	0,1418	-	-
Ventilação mecânica	181 (94,7)	74 (93,6)	1,2 (0,4-3,7)	0,7212	-	-
Dreno	56 (29,3)	18 (22,7)	1,4 (0,7-2,5)	0,2734	-	-
Traqueostomia	110 (57,5)	35 (44,3)	1,7 (1,0-2,8)	0,0464	2,0 (1,0-3,7)	0,0280
Hemodiálise	63 (32,9)	36 (45,5)	0,5 (0,3-1,0)	0,0509	-	-
Cirurgia	119 (62,3)	44 (55,6)	1,3 (0,7-2,2)	0,3126	-	-
Uso de antibiótico prévio	170 (89,0)	59 (74,6)	2,7 (1,3-5,4)	0,0029	2,2 (1,0-4,9)	0,0370
Carbapenêmicos	123 (64,3)	61 (77,2)	0,5 (0,2-0,9)	0,0397	-	-
Cefalosporinas de amplo espectro	133 (69,6)	63 (79,7)	0,5 (0,3-1,0)	0,0901	-	-

Polimixina	64 (33,5)	27 (34,1)	0,9 (0,5-1,6)	0,9157	-	-
Tigeciclina	42 (21,9)	12 (15,1)	1,5 (0,7-3,1)	0,2038	-	-
Classificação das bacteremias						
Primárias	102 (53,4)	38 (48,1)	1,2 (0,7-2,0)	0,4276	-	-
Secundárias	89 (46,6)	41 (51,9)	0,8 (0,4-1,3)	0,4276	-	-
Pulmão	64 (33,5)	29 (36,7)	0,8 (0,5-1,5)	0,6146	-	-
Urina	18 (9,4)	12 (15,2)	0,5 (0,2-1,2)	0,1702	-	-
Outros ¹⁰	7 (3,7)	0	6,4 (0,3-114,6)	0,1100	-	-
Evolução óbito	98 (51,3)	47 (59,4)	0,7 (0,4-1,2)	0,2198	-	-
Microrganismos						
Enterobacteriaceae	86 (45,0)	51 (64,5)	0,3 (0,2-0,6)	0,0002	-	-
MDR ¹¹	59 (30,8)	33 (41,7)	0,6 (0,3-1,07)	0,0861	-	-
Não fermentadores	67 (35,1)	21 (26,6)	1,4 (0,8-2,6)	0,1754	-	-
MDR	52 (27,2)	8 (10,1)	3,3 (1,4-7,3)	0,0021	5,3 (1,7-16,1)	0,0030
Etiologia polimicrobiana	38 (19,9)	7 (8,7)	2,9 (1,2-6,8)	0,0107	1,6 (0,4-6,0)	0,4449
MDR	26 (13,6)	2 (2,5)	6,0 (1,4-26,2)	0,0072	3,4 (0,6-17,3)	0,1343

¹Odds ratio; ²Intervalo de confiança; ³Teste exato de Fisher e teste t de Student; ⁴Média; ⁵Desvio padrão; ⁶Síndrome da imunodeficiência adquirida; ⁷Average Severity Index Score;

⁸Cateter Venoso Central; ⁹Sonda Vesical de Demora; ¹⁰Abcesso, fragmento de tecido, líquido peritoneal, líquido e secreção; ¹¹Multidroga resistente.

A maioria dos pacientes (67,0%) foi infectada por microrganismos multirresistentes aos antibióticos, como etiologia da infecção. Os fatores de risco associados a essas ICSs incluíram: tempo de internação da unidade ($p= 0,0468$), utilização prévia de antibióticos ($p= 0,0193$; OR= 2,2; IC= 1,1-4,3), uso de carbapenêmicos ($p= <0,0001$; OR= 9,5; IC= 5,4-16,9), de polimixinas ($p= 0,0001$; OR= 3,2; IC= 1,7-5,9) e de tigeciclina ($p= <0,0001$; OR= 6,2; IC= 2,7-14,0) e uso de TAEII ($p= 0,0007$; OR= 2,5; IC= 1,4-4,3) (Tabela 8).

Entretanto, na análise multivariada, foram fatores de risco independentes para infecção por BGN MDR: uso prévio de antibióticos ($p= 0,0155$; OR= 2,8; IC= 1,2-6,6), incluindo a classe dos carbapenêmicos ($p= 0,0409$; OR= 2,1; IC= 1,0-4,3), além do uso de terapia antibiótica empírica inapropriada ($p= <0,0001$; OR= 3,8; IC= 2,2-6,5) (Tabela 8).

Tabela 8: Análise uni- e multivariada de fatores associados com a infecção de corrente sanguínea devido a amostras de bacilos Gram-negativos multirresistentes em 270 pacientes internados na UTI de adultos do HCUFU

Características	ICS por amostras:		Análise estatística			
	MDR ¹	Não MDR	Univariada		Multivariada	
	N=181(%)	N=89(%)	OR ² (IC ³ 95%)	p ⁴	OR (IC 95%)	p
Tempo de internação na unidade ($\bar{x}^5 \pm DP^6$) dias	24,8 ($\pm 22,9$)	23,6 ($\pm 27,5$)	-	0,0468	0,3 (0,1-0,7)	0,0069
Tempo de internação após diagnóstico ($\bar{x} \pm DP$) dias	12,7 ($\pm 20,1$)	10,9 ($\pm 19,2$)	-	0,5800	-	-
Causa da internação						
Clínica	94 (51,9)	38 (42,7)	1,4 (0,8-2,4)	0.1535	-	-
Cirúrgica	13 (7,2)	2 (2,2)	3,3 (0,7-15,2)	0.1551	-	-
Trauma	74 (40,9)	49 (55,1)	0,5 (0,3-0,9)	0.0279	0,7 (0,4-1,4)	0,3874
Imunocomprometimento	106 (58,5)	48 (53,9)	1,2 (0,7-2,0)	0.4699	-	-
Escore clínico						
Charlson ≥ 3	60 (33,1)	26 (29,2)	1,2 (0,6-2,0)	0.5141	-	-
ASIS ⁷ ≥ 4	175 (96,6)	87 (97,7)	0,6 (0,1-3,3)	0.6267	-	-
Gravidade das bacteremias						
Sepse grave	74 (40,8)	42 (47,1)	0,5 (0,3-0,9)	0,0344	1,08 (0,6-1,9)	0,7840
Choque séptico	77 (42,5)	32 (35,9)	1,3 (0,7-2,2)	0,2998	-	-
Procedimentos invasivos						
CVC ⁸	172 (95,0)	88 (98,8)	0,2 (0,02-1,7)	0.1154	-	-

SVD ⁹	171 (94,4)	89 (100,0)	0,09 (0,005-1,5)	0.0238	0,4 (0,1-2,0)	0,3165
Ventilação mecânica	172 (95,0)	83 (93,2)	1,3 (0,4-4,0)	0.5508	-	-
Dreno	47 (25,9)	27 (30,3)	0,8 (0,4-1,4)	0.4492	-	-
Traqueostomia	103 (56,9)	42 (47,1)	1,4 (0,8-2,4)	0.1323	-	-
Hemodiálise	69 (38,1)	30 (33,7)	1,2 (0,7-2,0)	0.4793	-	-
Cirurgia	111 (61,3)	52 (58,4)	1,1 (0,6-1,8)	0.6471	-	-
Uso de antibiótico prévio	160 (88,3)	69 (77,5)	2,2 (1,1-4,3)	0,0193	2,8 (1,2-6,6)	0,0155
Carbapenêmicos	135 (74,5)	49 (55,0)	9,5 (5,4-16,9)	< 0,0001	2,1 (1,0-4,3)	0,0409
Cefalosporinas de amplo espectro	128 (70,7)	68 (76,4)	0,7 (0,4-1,3)	0,3248	-	-
Polimixinas	75 (41,4)	16 (17,9)	3,2 (1,7-5,9)	0,0001	2,2 (0,9-4,9)	0,0521
Tigeciclina	46 (17,0)	8 (8,9)	6,2 (2,7-14,0)	< 0,0001	1,9 (0,7-5,0)	0,1973
TAEII ¹⁰	140 (77,3)	51 (57,3)	2,5 (1,4-4,3)	0,0007	3,8 (2,2-6,5)	< 0,0001
Evolução óbito	99 (54,6)	46 (51,6)	1,1 (0,6-1,8)	0.6409	-	-
Classificação das bacteremias						
Primárias	90 (49,8)	50 (56,2)	0,5 (0,3-0,9)	0.0419	0,7 (0,4-1,2)	0,2793
Secundárias	91 (50,2)	39 (43,8)	1,0 (0,6-1,7)	0.8253	-	-
Pulmão	63 (34,8)	30 (33,7)	0,9 (0,5-1,5)	0.7141	-	-
Urina	22 (12,1)	8 (9,0)	1,1 (0,5-2,6)	0.7142	-	-
Outros ¹¹	6 (3,3)	1 (1,1)	3,0 (0,3-25,4)	0.4316	-	-
Microrganismos						
Enterobacteriaceae	93 (51,4)	44 (50,5)	1,0 (0,6-1,6)	0.9671	-	-

Não fermentadores	60 (33,1)	28 (31,5)	1,0 (0,6-1,8)	0.7808	-	-
Etiologia polimicrobiana	28 (15,5)	17 (19,1)	0,7 (0,3-1,5)	0.4516	-	-

¹Multidroga resistente; ²*Odds ratio*; ³Intervalo de confiança; ⁴Teste exato de Fisher e teste t de Student; ⁵Média; ⁶Desvio padrão; ⁷*Average Severity Index Score*; ⁸Cateter Venoso Central; ⁹Sonda Vesical de Demora; ¹⁰Terapia antibiótica empírica inicial inapropriada; ¹¹Abcesso, fragmento de tecido, líquido peritoneal, líquido e secreção.

A figura 3 mostra a relação entre a dose diária definida dos antibióticos/1000 pacientes-dia e o número de pacientes com bacteremia por BGN MDR/1000 paciente-dia. Através da tabela 9, foi evidenciada uma variação no consumo de cefalosporinas de amplo espectro, fluorquinolonas, carbapenêmicos, polimixina e tigeciclina, durante o período estudado. Adicionalmente, verificou-se aumento no consumo de meropenem, bem como correlação positiva entre o aumento na incidência de isolados de BGN MDR e os consumos de ertapenem ($r = -0,2520$ e $p = 0,0207$) e de polimixina ($r = 0,3815$ e $p = 0,0003$) (Tabela 10). A partir de meados de 2016, o ertapenem não foi disponibilizado pela administração do hospital.

Figura 3: Relação entre a dose diária definida dos antimicrobianos por 1000 pacientes-dia e o número de pacientes com ICSs por BGN multirresistentes aos antibióticos por 1000 pacientes-dia da UTI de adultos do HCUFU

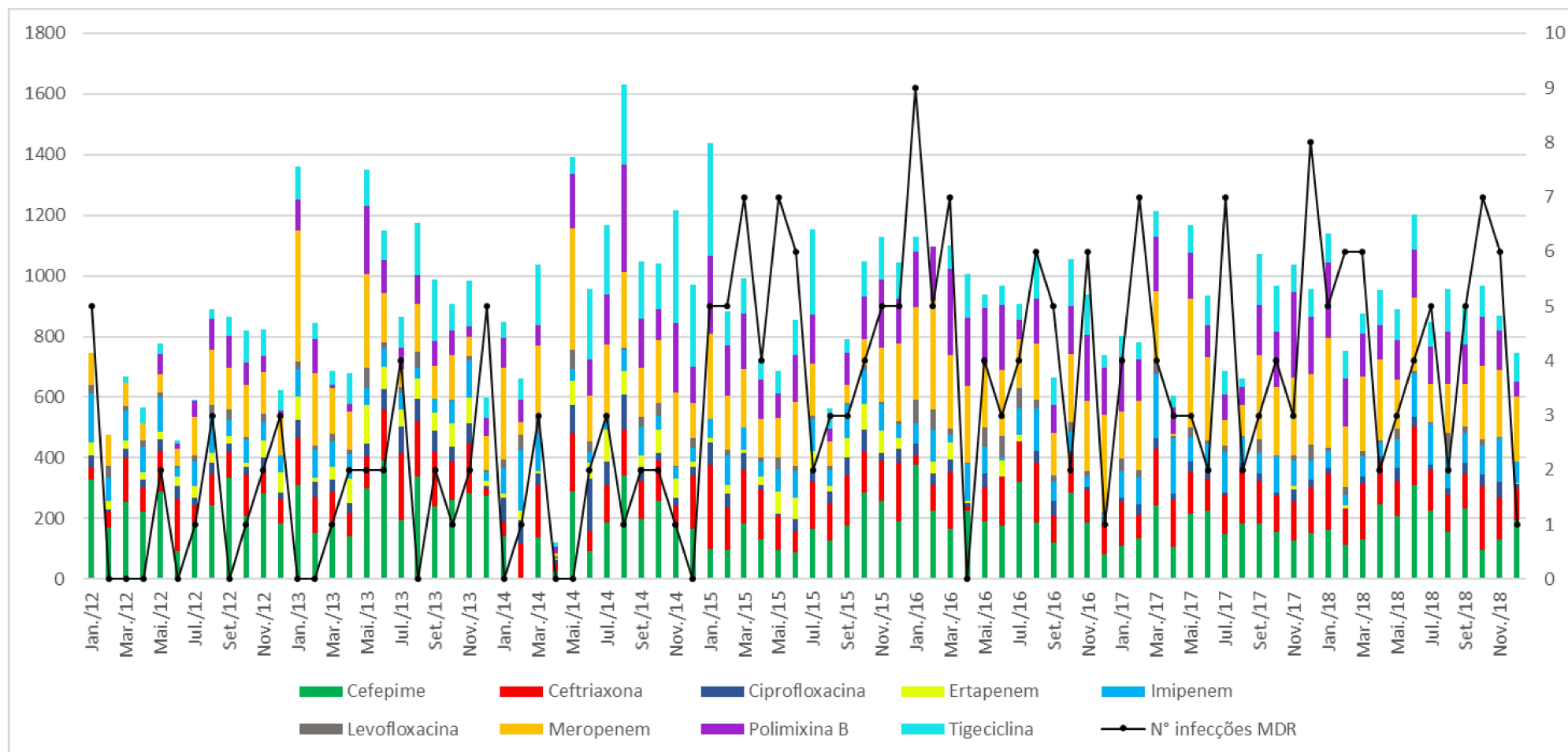


Tabela 9: Média da somatória do consumo de antibióticos em DDD/1000 pacientes-dia na UTI de adulto do HCUFU, no período de janeiro/2012 a dezembro/2018

Antibióticos	2012 - 2018							Média
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Cefepime	232,3	256,1	167,5	158,4	211,8	166,1	183,5	196,7
Ceftriaxona	97,9	135,0	117,2	153,3	113,1	136,8	147,2	128,4
Ciprofloxacina	30,0	54,0	65,4	43,1	24,2	25,7	26,1	38,5
Ertapenem	33,5	64,9	48,0	46,7	14,8	0,7	1,2	30,3
Imipenem	84,3	68,5	65,9	79,9	68,3	107,3	92,1	80,7
Levofloxacina	21,2	22,0	31,1	13,4	39,4	24,7	17,9	24,3
Meropenem	110,9	172,0	196,2	162,2	238,0	208,7	216,0	186,0
Polimixina	41,7	84,5	141,3	149,8	175,3	150,0	142,2	126,2
Tigeciclina	39,3	108,8	174,4	136,3	82,3	87,2	99,6	104,4

Tabela 10: Correlação entre o consumo de antibióticos em DDD/1000 pacientes-dia e número de pacientes com bacteremia por bacilos Gram-negativos multirresistente aos antibióticos por 1000 pacientes-dia na UTI de adulto do HCUFU, no período de janeiro/12 a dezembro/18

	Antibióticos								
	CEF	CFT	CIP	ERT	IMI	LEV	MER	POL	TIG
<i>r</i> *	-0,2049	0,1604	-0,1600	-0,2520	0,1302	0,0414	0,1633	0,3815	0,0405
<i>p</i> *	0,0615	0,1450	0,1460	0,0207	0,2377	0,7820	0,1378	0,0003	0,7139

CEF, Cefepime; CFT, Ceftriaxona; CIP, Ciprofloxacina; ERT, Ertapenem; IMI, Imipenem; LEV, Levofloxacina; MER, Meropenem; POL, Polimixina; TIG, Tigeciclina; ¹Correlação de Spearman; ²Teste exato de Fisher e teste t de Student.

5. DISCUSSÃO

Nesta investigação, foram identificados os preditores de ICS por BGN, usualmente por amostras MDR (67,0%), entre 270 pacientes críticos, além de determinar os fatores que influenciam o resultado dessas infecções. Foi encontrada uma taxa de mortalidade 53,7% entre os enfermos com características de gravidade clínica. Entretanto, os achados relativos à etiologia multirresistente aos antibióticos e a TAEII não foram significativos, quando da análise multivariada, em relação a um pior prognóstico nesta coorte. Por outro lado, a etiologia por BGN MDR, sobretudo os casos devidos a amostras dos não fermentadores, foi um preditor para a TAEII.

Na literatura, as taxas de mortalidade hospitalar total em pacientes críticos com ICSs graves por amostras de BGN variam de 40,0 a 95,0%, dependendo de fatores que incluem, entre outros, o microrganismo responsável e a gravidade do paciente (ZAVASCKI et al., 2006; TUMBARELLO et al., 2007; KOLLEF et al., 2008; SABUDA et al., 2008; CARMELI et al., 2010; GARCIN et al., 2010; POP-VICAS; OPAL, 2014; MICEK; HAMPTON; KOLLEF, 2017). Desde a última década, vários estudiosos têm identificado fatores de risco para esse desfecho clínico, que incluem: TEAIL, choque séptico, pneumonia, uso de ventilação mecânica, realização de cirurgia e gravidade do paciente (ZILBERBERG et al., 2014; LI et al., 2015; CAIN et al., 2015; BRITT et al., 2018; JIANG et al., 2019).

A incidência de bacteremias aumentou significativamente nos últimos anos, essa passou a ser a causa mais comum de óbitos nas UTIs dos EUA e Europa (WENZEL, 2007; GOTO; AL-HASAN, 2013). Os resultados da nossa investigação evidenciaram a importância dessa síndrome causada por BGN em pacientes adultos críticos, com alta taxa de incidência de episódios no Brasil, assim como foi salientado no estudo de Braga et al. (2018).

As ICSs contribuem para o agravamento do quadro clínico do paciente durante a internação nessa unidade (PROWLE et al., 2011). As ICSs são mais comuns em pacientes cirúrgicos, imunocomprometidos, com várias comorbidades, como diabetes mellitus, em uso de dispositivos invasivos, com destaque para prótese ventilatória (pneumonias associadas a ventilação mecânica), CVC (infecções primárias de corrente sanguínea) e SVD (infecções de trato urinário) (LAUPLAND et al., 2004; MAGNASON et al., 2008; PRATIKAKI et al., 2009; PROWLE et al., 2011).

Quanto à classificação das bacteremias, nossos dados estão de acordo com a literatura, que evidencia uma maior frequência de ICSs associadas ao cateter venoso central, principalmente em pacientes de UTIs, representando cerca de 30% dos casos (CORONA et al., 2010; VALLÉS et al., 2011; LIM et al., 2014; BASSETTI; RIGHI; CARNELUTTI, 2016; LIZY; AFONSO; BLOT, 2017; XIE et al., 2017), além da pneumonia, como origem secundária associada à maior mortalidade, apesar de que as infecções de trato urinário e as pós-cirúrgicas de trato gastrointestinal também são origens importantes dos microrganismos (ESPER et al., 2006; MAYR; YEND; ANGUS, 2014). Dados provenientes da mesma unidade mostraram uma distribuição das bacteremias equivalentes aos nossos. No trabalho de Dias (2019), a maioria (70,9%) das bacteremias foram secundárias, sendo o trato respiratório a principal origem dos patógenos responsáveis pelo episódio de ICS.

Atualmente, os cocos Gram-positivos, em especial, amostras de *Staphylococcus* coagulase negativa e *S. aureus*, são considerados os microrganismos mais frequentes das ICSs (KHODARE et al., 2020). Entretanto, a presença de BGN, bem como de *Candida albicans* e *Candida* spp., aumentaram significativamente nas últimas décadas e, sem dúvida, as bacteremias por BGN apresentam uma epidemiologia mais complexa do que aquelas devidas ao outro grupo de bactérias. (KHODARE et al., 2020; PFALLER et al., 2020). Os nossos resultados mostraram membros da família Enterobacteriaceae como os mais frequentes na etiologia da bacteremia entre amostras de BGN. Esses dados são semelhantes aos de Rosenthal et al. (2020), que relataram uma frequência elevada de ICSs causadas por esses microrganismos.

O uso frequente de antibióticos de amplo espectro em pacientes críticos internados por períodos mais longos na UTI resulta na emergência e aumento de amostras de patógenos multirresistentes ao longo do tempo (REACHER et al., 2000; CARLET; BEN ALI; CHALFINE, 2004; MAYR; YEND; ANGUS, 2014). Atualmente, a presença dos BGNs, tendo as UTIs como epicentro, tornou-se um problema mundial, que representa uma ameaça significativa à saúde pública, com graves implicações nos países desenvolvidos, mas com piores resultados naqueles em desenvolvimento, em virtude da existência de menos recursos humanos e financeiros, resultando numa falta de infraestrutura adequada, de laboratórios de microbiologia, de políticas e procedimentos claramente definidos, escassez de pessoal qualificado, de antibióticos e de suprimentos, uso excessivo e pouco judicioso de terapia antimicrobiana, além da baixa adesão às práticas de prevenção e controle de IRAS, particularmente quanto a

higiene das mãos (KIFFER et al., 2005; SOULI et al., 2008; BAUMGART; MOLINARI; SILVEIRA, 2010; HIRSCH; TAM, 2010; SCHEFFER et al., 2010).

O tratamento dessas infecções, sobretudo quando causadas por fenótipos resistentes epidemiologicamente importantes, como amostras de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, e *K. pneumoniae* e *E. coli* resistentes a cefalosporinas de amplo espectro, são cada vez mais frequentes e associados a maior dificuldade de tratamento, morbidade, mortalidade e custos hospitalares (GISKE et al., 2008; SCHWABEL; CARMELI, 2009; HARRIS et al., 2016; MARCHAIM; KAYE, 2017; BOSZCZOWSKI et al., 2019; LUO et al., 2020). A etiologia por esses microrganismos Gram-negativos MDR predominou na nossa investigação, sobretudo para aqueles não fermentadores, e essas taxas foram maiores que aquelas observadas na América Latina, incluindo o Brasil (YOKOTA et al., 2014; GOLÇALVES et al., 2016; SHORTRIDGE et al., 2019).

Entretanto, ao contrário de muitas publicações nesse sentido, a etiologia por amostras de BGN MDR não foi um item preditor para uma pior evolução na nossa coorte. Estudos demonstram que a ocorrência de patógenos MDR como agentes de IRAS e TAEII são frequentes (ZILBERBERG et al., 2014), por isso, torna-se necessário o melhor conhecimento da ecologia de bactérias prevalentes nas diversas UTIs.

Os nossos dados evidenciaram que, pacientes gravemente enfermos necessitaram de tempo de hospitalização prolongado e mais cuidados na UTI, além de estarem mais propensos a infecções que exigiam administração múltipla de antibióticos, tornaram-se vulneráveis às bactérias MDR, o que dificultou a seleção de tratamento, contribuindo, assim, para um ciclo vicioso (uso de antibióticos de amplo espectro e emergência de patógenos MDR), que tem como resultado um pior prognóstico (VARDAKAS et al., 2013). A combinação de uma etiologia de IRAS por microrganismos MDR e TAEII está associada significativamente com um pior prognóstico para o paciente (VARDAKAS et al., 2013). Entretanto, observamos nesse estudo, a exemplo do relatado por Fitzpatrick et al. (2016) em UTIs de hospitais na Inglaterra, que a utilização inicial incorreta desses fármacos não foi um preditor para a evolução ao óbito.

Entretanto, é importante assinalar que a falta de associação estatisticamente significante entre TAEIA foi também encontrada em outros trabalhos, sendo justificada pelo modelo de estudo adotado, sobretudo quando de investigações que foram realizadas com o modelo de avaliação retrospectiva observacional, ao contrário daquela

prospectiva (THOM et al., 2008; PAUL et al., 2010; HORCAJADA et al., 2013; RAMAN et al., 2015; BATTLE et al., 2017).

A literatura mostra que a gravidade do paciente, a resistência e virulência dos patógenos, bem como a prescrição de antibióticos (PAUL et al., 2010, ZILBERBERG et al., 2014; BATTLE et al., 2017), influenciam na inadequada antibioticoterapia empírica. Além disso, a TAEII está também associada a um aumento no tempo de permanência hospitalar em pacientes com ICS por patógenos Gram-negativos (SHORR et al., 2011; MICEK et al., 2012; BATTLE et al., 2017). O tempo de permanência na unidade quando de antibioticoterapias apropriada e inapropriada, em nosso estudo, foi semelhante, de 23,2 dias e 24,9 dias, respectivamente. No momento, a utilização desses antibióticos em condições como as descritas nessa investigação é frequentemente passível de falhas, como foi observado por Zilberberg et al. (2014). Essa situação é alarmante, considerando a inexistência de opções terapêuticas pela política atual das indústrias farmacêuticas, de pouco interesse no desenvolvimento de novos fármacos (ZILBERBERG et al., 2014).

A questão preocupante da escassez de antibióticos para o tratamento de infecções graves por BGN ficou evidente nessa investigação, particularmente quando o uso de carbapenêmicos (68,1%) e polimixinas (33,7%), considerando que essas classes são os fármacos que constituem a última reserva de tratamento dessas infecções atualmente (MOEHRING; DYER; DOODS ASHLEY, 2020). O consumo de cefepime e ceftriaxona, predominou entre os antibióticos prescritos, seguido pelo meropenem. O ertapenem, junto com a polimixina, com o potencial de uma pressão seletiva, favoreceram a presença de patógenos Gram-negativos MDR. O consumo desses antibióticos foi alto e maior que em outros hospitais, ratificando resultados obtidos na mesma Unidade pelo nosso grupo (GONÇALVES et al., 2016; CAMPOS, 2017). De modo geral, as DDDs encontradas foram mais altas que as de países desenvolvidos (RUDNICK et al., 2020; FALCONE et al., 2020; PATRIER; TIMSIT, 2020).

6. CONCLUSÃO

O nosso estudo evidenciou que as ICSs causadas por BGN estão associadas com uma alta taxa de mortalidade tendo como preditores: a gravidade da doença (choque séptico), o imunocomprometimento e a ventilação mecânica. Entretanto, não estão inclusas infecções por amostras multirresistentes aos antibióticos e nem a utilização de TAEII. Em relação aos objetivos secundários, os fatores de risco estatisticamente significantes, quando da análise multivariada das demais variáveis consideradas foram: I) terapia antibiótica empírica inicial inapropriada - etiologia por BGN não fermentadores multirresistentes, utilização prévia de antibióticos e uso de traqueostomia; II) infecção por patógenos multirresistentes – uso prévio de antibióticos, com destaque para os carbapenêmicos, cefalosporinas de amplo espectro e polimixinas, e a prescrição de TAEII. Houve um predomínio de infecções de etiologia monomicrobiana, com as espécies mais frequentes: *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*. A incidência de ICSs por amostras MDR foi muito elevada, com destaque para os fenótipos ESBL e CARB-R. A alta taxa de prescrição de antibióticos antes do diagnóstico, evidenciou que o consumo de ertapenem e polimixina contribuiu para o aumento da taxa de ICS por BGN MDR.

7. REFERÊNCIAS

ACCP; SCCM - AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS; SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONSENSUS CONFERENCE. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Critical Care Medicine**, Estados Unidos, v. 20, n. 6, p. 864-874, junho, 1992. <https://doi.org/10.1097/00003246-199206000-00025>

ALLEGIANZI, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, Geneva, v. 377, p. 228-241, janeiro, 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)

AL-HANSAN, M. N. et al. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. **Clinical Microbiology and Infection**, Inglaterra, v. 19, p. 948-954, novembro, 2013. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12085>

ÁLVAREZ-LEMA, F.; GRAU, S. Management of antimicrobial use in the Intensive Care Unit. **Drugs**, Nova Zelândia, v. 72, n. 4, p. 447-70, março, 2012. <https://doi.org/10.2165/11599520-000000000-00000>

AMARAL, A. C. K. -B.; RUBENFELD, G. D. The future of critical care. **Current opinion in critical care**, Estados Unidos, v. 15, n. 4, p. 308-13, agosto, 2009. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32832e4550>

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). **Investigação e controle de bactérias multirresistentes**. Brasília: 2007. Disponível em: <
http://www.anvisa.gov.br/servicosau/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo5/vigilancia2.htm> Acessado em: setembro de 2018.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). **Orientações gerais para a implantação da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde**. Brasília: 2015. Disponível em: <
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+02+de+2015+-+GVIMS-GGTES-ANVISA/a776443f-22f8-4d30-902c-54a4c417ee0f?version=1.1>> Acessado em: setembro 2018.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Brasília: 2017. Disponível em: <
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionad>

[a+%C3%A0+Assist%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>](#) Acessado em: maio de 2018.

ARABI, Y. et al. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. **International Journal of Infectious Diseases**, Canadá, v. 12, n. 5, p. 505-512, setembro. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.02.010>

AZEVEDO, F. M. Microrganismos multirresistentes. In: Oliveira, A. C. Infecções Hospitalares: epidemiologia, prevenção e controle. 1º ed. Rio Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

BASSETTI, M.; RIGHI, E.; CARNELUTTI, A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. **Virulence**, Estados Unidos, v. 7, n. 3, p. 267-279, abril, 2016. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1134072>

BATTLE, S. E. et al. Association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and hospital length of stay in Gram-negative bloodstream infections: stratification by prognosis. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Inglaterra, v. 72, n. 1, p. 299-304, janeiro, 2017. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw402>

BAUMGART, A. M.; MOLINARI, M. A.; SILVEIRA, A. C. Prevalence of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in high complexity hospital. **The Brazilian Journal of Infection Diseases**, Salvador, v. 14, n. 5, p. 433-6, setembro, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000500002>

BOSZCZOWSKI, I. et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 61, p. e29, junho, 2019. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201961029>

BOUCHER, H. W. et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, Estados Unidos, v. 48, n. 1, p. 1-12, janeiro. 2009. <https://doi.org/10.1086/595011>

BRAGA, I.A. et al. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. **The Journal of Hospital Infection**, Inglaterra, v. 99, n. 3, p. 318-324, março, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.003>

BRITT, N. S. et al. Clinical epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative sepsis among hospitalized patients: shifting burden of disease? **American Journal of Infection Control**, Estados Unidos, v. 46, n. 10, p. 1092-1096, outubro, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.03.013>

CAIN, S. E. et al. Stratification of the Impact of Inappropriate Empirical Antimicrobial Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections by Predicted Prognosis.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Estados Unidos, v. 59, n. 1, p. 245-250, janeiro, 2015. <https://doi.org/10.1128/AAC.03935-14>

CAMPOS, Paola Amaral de. Disseminação de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente: produção de biofilme, avaliação da virulência e do fitness bacteriano em amostras clínicas produtoras de KPC. 2017. 97 f. Tese (Doutorado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017. <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2017.72>

CARLET, J.; BEN ALI, A.; CHALFINE, A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. **Current Opinion in Infectious Diseases**, Estados Unidos, v. 17, n. 4, p. 309-16, agosto, 2004. <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000136927.29802.68>

CARMELI, Y. et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. **Clinical Microbiology and Infection**, Inglaterra, v. 16, n. 2, p. 102–11, fevereiro, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03115.x>

CASSINI, A. et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. **PLoS medicine**, Estados Unidos, v. 13, n. 10, p. e1002150, outubro, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002150>

CECCONI, M. et al. Sepsis and septic shock. **The Lancet**, Inglaterra, v. 392, n. 10141, p. 75-87, julho, 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **National Nosocomial Infection Surveillance System Manual**. Department of Health & Human Services. Public Health Service, 1994. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/nhsn/faqs/faq-bis.html> > Acessado em: setembro de 2018.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **National and State Health Care Associated Infections Progress Report**. Atlanta: 2016. Disponível em: < <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/22160> > Acessado em: setembro de 2018.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, Inglaterra, v. 40, n. 5, p. 373-83, janeiro, 1987. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

CHILLER, K.; SELKIN, B. A.; MURAKAWA, G. J. Skin Microflora and Bacterial Infections of the Skin. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, Estados Unidos, v. 6, n. 3, p. 170-174, dezembro, 2001. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.00043.x>

CHMIELARCZYK, A. et al. Severe infections caused by multidrug-resistant non-fermentative southern Poland. **Advances in clinical and experimental medicine**, Polônia, v. 27, n. 3, p. 401-407, março, 2018. <https://doi.org/10.17219/acem/68545>

CORONA, A. et al. Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: The BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Inglaterra, v. 65, n. 6, p. 1276-85, junho, 2010. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq088>

DAROUICHE, R. O. Device-associated Infections: A Macroproblem That Stars with Microadherence. **Clinical infectious diseases**, Estados Unidos, v. 33, n. 9, p. 1567-72, novembro, 2001. <https://doi.org/10.1086/323130>

DELLE-ROSE, D. et al. An in-depth analysis of nosocomial bloodstream infections due to Gram-negative bacilli: clinical features, microbiological characteristics and predictors of mortality in a 1 year, prospective study in a large tertiary care Italian hospital. **Infectious Diseases**, Inglaterra v. 51, n. 1, p. 12-22, janeiro, 2019. <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1492149>

DIAS, V. L. Infecções de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes em UTI de adultos mista de um hospital terciário de ensino no Brasil. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) - Universidade Federal de Uberlândia; 2019. <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2221>

DORON, S.; DAVIDSON, L. E. Antimicrobial stewardship. **Mayo Clinic Proceedings**, Inglaterra, v. 86, n. 11, p. 1113-23, novembro, 2011. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>

EDWARDS, J. R. et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. **American Journal of Infection Control**, Estados Unidos, v. 37, n. 10, p. 783-805, dezembro, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.10.001>

ESPER, A. M. et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. **Critical Care Medicine**, Estados Unidos, v. 34, n. 10, p. 2576-82, outubro, 2006. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E>

ESTERLY, J. S. et al. Evaluation of clinical outcomes in patients with bloodstream infections due to Gram-negative bacteria according to carbapenem MIC stratification. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Estados Unidos v. 56, n. 9, p. 4885-4890, setembro, 2012. <https://doi.org/10.1128/AAC.06365-11>

EVANS, H. L. et al. Cost of Gram-negative resistance. **Critical Care Medicine**, Estados Unidos, v. 35, n. 1, p. 89-95, janeiro, 2007. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000251496.61520.75>

FALCONE, M. et al. Clinical Features and Outcomes of Bloodstream Infections Caused by New Delhi Metallo- β -Lactamase-Producing *Enterobacterales* During a Regional

Outbrak. **Open forum infectious diseases**, Estados Unidos, v. 7, n. 2, p. ofaa011, fevereiro, 2020. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa011>

FISHMAN, N. Antimicrobial stewardship. **The American Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 119, n. 6 Suppl 1, p. S53-70, junho, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.04.003>

FITZPATRICK, J. M. et al. Gram-negative Bacteremia; A Multi-Centre Prospective Evaluation of Empiric Antibiotic Therapy and outcome in English Acute Hospitals. **Clinical microbiology and Infection**, Inglaterra, v. 22, n. 3, p. 244-51, março, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.034>

FORBES, B. A.; SAHM, D. F.; WEISSFELD, A. S. Diagnostic microbiology. 12 ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, 2007.

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

GALES, A. C. et al. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM meralllo- β -lactamase. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Inglaterra, v. 52, n. 4, p. 699-702, outubro, 2003. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg416>

GARCIN, F. et al. Non-adherence to guidelines: an avoidable cause of failure of empirical antimicrobial therapy in the presence of difficult-to-treat bacteria. **Intensive Care Medicine**, Estados Unidos, v. 36, n. 1, p. 75-82, janeiro, 2010. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1660-8>

GASTMEIER, P. et al. Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system of reducing nosocomial infections. **Journal of Hospital Infection**, Estados Unidos, v. 64, n. 1, p. 16-22, setembro, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.04.017>

GISKE, C. G. et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistance gram-negative bacilli. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 52, n. 3, p. 813-21, março, 2008. <https://doi.org/10.1128/aac.01169-07>

GONÇALVES, I. R. et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. **The Journal of Hospital Infection**, Inglaterra, v. 94, n. 4, p. 322-329, abril, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.019>

GOOTZ, T. D. The Global Problem of Antibiotic Resistance. **Critical Reviews in Immunology**, Estados Unidos, v. 30, n. 1, p. 79-93, 2010. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v30.i1.60>

- GOTO, M.; AL-HANSAN, M. N. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. **Clinical Microbiology and Infection**, Inglaterra, v. 19, n. 6, p. 501-509, junho, 2013. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12195>
- HAMBRAEUS, A. Lowbury Lecture 2005: infection control from a global perspective. **Journal of Hospital Infection**, Inglaterra, v. 64, n. 3, p. 217-223, novembro, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.07.003>
- HANBERGER, H. et al. Infections, antibiotic treatment and mortality in patients admitted to ICUs in countries considered to have high levels of antibiotic resistance compared to those with low levels. **BMC Infectious Diseases**, Inglaterra, v. 14, p. 513, setembro, 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-513>
- HARRIS, A. D. et al. Pseudomonas aeruginosa colonization in the Intensive Care Unit: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. **Infection control and hospital epidemiology**, Estados Unidos, v. 37, n. 5, p. 544-8, fevereiro, 2016. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.346>
- HAWKEY, P. M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. **BMJ**, Inglaterra, v. 317, n. 7159, p. 657-60, setembro, 1998. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7159.657>
- 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 and hospital epidemiology**, Estados Unidos, v. 29, n. 11, p. 996-1011, novembro, 2008. <https://doi.org/10.1086/591861>
- HIRSCH, E. B.; TAM, V. H. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Inglaterra, v. 65, n. 6, p. 1119-25, junho, 2010. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq108>
- HORCAJADA, J. P. et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. **Clinical microbiology and infection**, Inglaterra, v. 19, n. 10, p. 962-8, outubro, 2013. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12089>
- HOU, X. et al. Molecular characterization of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. **Brazilian Journal of Microbiology**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 3, p. 759-768, setembro, 2015. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246320140138>
- IBRAHIM, E.H. et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patients in the ICU setting. **Chest**, Estados Unidos, v. 118, n. 1, p. 146-55, julho, 2000. <https://doi.org/10.1378/chest.118.1.146>

ILAS – INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **Implementação de protocolo gerenciado de sepse – Protocolo clínico – Atendimento ao paciente adulto com sepse/ choque séptico**. São Paulo: 2018. Disponível em:

<<https://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/protocolo-de-tratamento.pdf>>

Acessado em: novembro de 2019

IREGUI, M. et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. **Chest**, Estados Unidos, v. 122, n. 1, p. 262-8, julho, 2002. <https://doi.org/10.1378/chest.122.1.262>

JIANG, Z. -Q. et al. Epidemiological risk factors for nosocomial bloodstream infections: A four-year retrospective study in China. **Journal of Critical Care**, Estados Unidos, v. 52, p. 92-96, agosto, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.04.019>

KARAKOC, C. et al. Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Itália, v. 17, n. 7, p. 951-957, abril, 2013. Disponível em: <<https://www.europeanreview.org/article/1178>> Acessado em: abril de 2020.

KARCHMER, T. B. et al. A randomized crossover study of silver-coated urinary catheters in hospitalized patients. **Archives of Internal Medicine**, Estados Unidos, v. 160, n. 21, p. 3294-3298, novembro. 2000. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3294>

KHODARE, A. et al. Incidence, Microbiological Profile, and Impact of Preventive Measures on Central Line-associated Bloodstream Infection in Liver Care Intensive Care Unit. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, Índia, v. 24, n. 1, p. 17-22, janeiro, 2020. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23325>

KIFFER C. et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, n. 3, p. 216-224, junho, 2005. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702005000300004>

KISS – Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Modul ITS-KISS MRE-KISS Referenzdaten Berechnungszeitraum: Januar 2005 bis Dezember 2009. 2010. Disponível em: <<http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/mre-kiss/bc785276/419/452/>> Acessado em: novembro de 2018.

KOLLEF, M. H.; FRASER, V. J. Antibiotic resistance in the intensive care. **Annals of internal medicine**, Estados Unidos, v. 134, n. 4, p. 298-314, fevereiro, 2001. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014>

KOLLEF, K. E. et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. **Chest**, Estados Unidos, v. 134, n. 2, p. 281–7, agosto, 2008. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1116>

KONEMAN, E. W. et al. Diagnóstico Microbiológico: texto e atlas colorido. 5 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

KU, K. 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**, Estados Unidos, v. 40, n. 10, p. 983-7, dezembro, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.12.014>

KUMAR, A. et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. **Chest**, Estados Unidos, v. 136, n. 5, p. 1237-1248, novembro, 2009. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0087>

LAUPLAND, K. B. et al. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. **Critical Care Medicine**, Estados Unidos, v. 32, n. 4, p. 992-7, abril, 2004. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000119424.31648.1E>

LI, J. et al. Species distribution of pathogens and prognostic factors for catheter-related bloodstream infections in intensive care unit. **Zhonghua yi xue za zhi**, China, v. 95, n. 9, p. 659-62, março, 2015. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25976045/> > Acessado em: Fevereiro de 2020.

LIM, S.J. et al. Intensive care unit-acquired bloodstream infections: A 5-year retrospective analysis of a single tertiary care hospital in Korea. *Infection*, v. 42, n. 5, p. 875-81, outubro, 2014. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0651-z>

LISBOA, T. et al. Prevalência de infecção nosocomial em Unidades de Terapia Intensiva do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 414-420, outubro, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2007000400002>

LIZY, C.; AFONSO, E.; BLOT, S. Bacteriuria and Risk Factors for Bacteremia. **American Journal of Critical Care**, Estados Unidos, v. 26, n. 4, p. 268, julho, 2017. <https://doi.org/10.4037/ajcc2017736>

LOBO, S. M. et al. Mortality due to sepsis in Brazil in a real scenario: the Brazilian ICUs project. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 1-4, janeiro, 2019. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20190008>

LODISE JR, T. P. et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: impact of delayed appropriate antibiotic selection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Estados Unidos, v. 51, n. 10, p. 3510-5, outubro, 2007. <https://doi.org/10.1128/AAC.00338-07>

LOUREIRO, R. J. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, Portugal, v. 34, n. 1, p. 77-84, janeiro, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>

LUO, X. Q. et al. Analysis of distribution and drug resistance of pathogens isolated from 159 patients with catheter-related bloodstream infection in burn intensive care unit. **Chinese journal of burns**, China, v. 36, n. 1, p. 24-31, janeiro, 2020. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.01.005>

MACEDO, M. L. A. et al. Mecanismos de resistência e detecção das beta-lactamases. **UNOPAR Científica, Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 7, n. 1, p. 59-63, outubro, 2005. Disponível em: <
<https://revista.pgskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/1618>> Acessado em: maio de 2020.

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**, Inglaterra, v.18, n. 3, p. 268-81, março, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

MAGNASON, S. et al. Risk factors and outcome in ICU-acquired infections. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Inglaterra, v. 52, n. 9, p. 1238-45, outubro, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01763.x>

MARCHAIM, D.; KAYE, K Infection and antimicrobial resistance in the intensive care unit: Epidemiology and prevention. **UpToDate**, 9 de fev. de 2017. Disponível em: <
https://www.uptodate.com/contents/infections-and-antimicrobial-resistance-in-the-intensive-care-unit-epidemiology-and-prevention?search=infections-and-antimicrobial-resistance-in-the-&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2>
Acessado em: julho de 2020.

MARRA, A. R. et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2.563 bases from a prospective nationwide surveillance study. **Journal of Clinical Microbiology**, Estados Unidos, v. 49, n. 5, p. 1866-71, maio, 2011. <https://doi.org/10.1128/JCM.00376-11>

MARTÍN-LOECHES, I.; DIAZ, E.; VALLÉS, J. Risks for Multidrug-Resistant Pathogens in the ICU. **Current opinion in critical care**, Estados Unidos, v. 20, n. 5, p. 516-24, outubro, 2014. <https://doi.org/10.1097/MCC.000000000000124>

MAYR, F. B.; YENDE, S.; ANGUS, D. C. Epidemiology of severe sepsis. **Virulence**, Estados Unidos, v. 5, n. 1, p. 4-11, janeiro, 2014. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>

MICEK S., et al. An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. **BMC**

Infectious Diseases, Inglaterra, v. 12, p. 56, março, 2012. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-56>

MICEK, S. T.; HAMPTON, N.; KOLLEF, M. Risk Factors and Outcome for Ineffective Empiric Treatment of Sepsis Caused by Gram-negative Pathogens: Stratification by Onset of Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Estados Unidos, v. 62, n. 1, p. e01577-17, janeiro, 2017. <https://doi.org/10.1128/AAC.00007-18>

MITT, P. et al. Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Estonia. **The Journal of hospital infection**, Inglaterra, v. 71, n. 4, p. 365-70, abril, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.01.008>

MOEHRING, R.; DYER, A. P.; DODDS ASHLEY, E. A. Total duration instead of in-hospital antibiotic days: reaching beyond the hospital walls. **Clinical microbiology and infection**, Inglaterra, v. 26, n. 3, p. 268-270, março, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.029>

MOURA, M. E. B. et al. Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 60, n. 4, p. 416-421, julho, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672007000400011>

MUNFORD, R. S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. **Annual Review of Pathology**, Estados Unidos, v. 1, p. 467-96, fevereiro, 2006. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100200>

NANGINO, G. O. et al. Financial Impact of Nosocomial Infections in the Intensive Care Units of a Charitable Hospital in Minas Gerais, Brazil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 24, n. 4, p. 357-61, dezembro, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000400011>

NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. **American Journal of Infection Control**, Estados Unidos, v. 28, n. 6, p. 429-48, dezembro, 2003. <https://doi.org/10.1016/mic.2000.110544>

NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. **American Journal of Infection Control**, Estados Unidos, v. 31, n. 8, p. 481-498, dezembro, 2003. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2003.09.002>

NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 - June 2004, issued October 2004. **American Journal of Infection Control**, Estados Unidos, v. 32, n. 8, p. 470-485, dezembro, 2004. <https://doi.org/10.1016/s0196655304005425>

O'GRADY, N. P. et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter – Related Infections. **Clinical Infectious Diseases**, Estados Unidos, v. 35, n. 9, p. 1281-1307, maio, 2002. <https://doi.org/10.1086/344188>

OLIVEIRA, A. C.; KOVNER, C. T.; SILVA, R. S. Infecção hospitalar em unidade de tratamento intensivo de um hospital universitário brasileiro. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 2, p. 97-104, março, 2010. Disponível em: < https://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n2/pt_14.pdf > Acessado em: Julho de 2020.

PATEL, S. J. et al. Risk factors and outcomes of infections caused by extremely drug-resistant Gram-negative bacilli in patients hospitalized in intensive care units. **American Journal of Infection Control**, Estados Unidos, v. 42, n. 6, p. 626-631, junho, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.01.027>

PATRIER, J.; TIMSIT, J. -F. Carbaenem Use in Critically Ill Patients. **Current Opinion in Infectious Diseases**, Estados Unidos, v. 33, n. 1, p. 86-91, fevereiro, 2020. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000622>

PAUL, M. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Estados Unidos, v. 54, n. 11, p. 4851-4863, novembro, 2010. <https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>

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

PFALLER, M. A. et al. Bacterial and fungal pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2012-2017). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, Estados Unidos, v. 97, n. 2, p. 115016, junho, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115016>

PITET, D. et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. **The Lancet Infectious Diseases**, Estados Unidos, v. 6, n. 10, p. 641-652, outubro, 2006. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70600-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70600-4)

PITET, D. et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. **The Journal of Hospital Infection**, Estados Unidos, v. 68, n. 4, p. 285-292, abril, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.12.013>

POLOTTO, M. et al. Detection of *P. aeruginosa* harboring *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{GES-1} and *bla*_{GES-5}, *bla*_{IMP-1} and *bla*_{SPM-1} causing infections in Brazilian tertiary-care hospital. **BMC Infectious Diseases**, Inglaterra, v. 12, p. 176, agosto, 2012. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-176>

POP-VICAS, A.; OPAL, A. M. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. **Virulence**, Estados Unidos, v. 5, n. 1, p. 206-212, janeiro, 2014. <https://doi.org/10.4161/viru.26210>

PRATIKAKI, M. et al. Risk factors for and influence of bloodstream infections on mortality: a 1-year prospective study in a Greek intensive-care unit. **Epidemiology and Infection**, Inglaterra, v. 137, n. 5, p.727-35, maio, 2009. <https://doi.org/10.1017/S0950268808001271>

PROWLE, J. R. et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. **Critical Care**, Inglaterra, v. 15, n. 2, p. R100, março, 2011. <https://doi.org/10.1186/cc10114>

RAMAN, G. et al. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. **BMC infectious diseases**, Inglaterra, v. 15, p. 395, setembro, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1123-5>

REACHER, M. H. et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. **BMJ**, Inglaterra, v. 320, n. 7229, p. 213-6, janeiro, 2000. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7229.213>

ROSENTHAL, V. D. et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. **Annals of Internal Medicine**, Estados Unidos, v. 145, n. 8, p. 582–591, outubro, 2006. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00007>

ROSENTHAL, V. D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. **American Journal of Infection Control**, Estados Unidos, v. 42, n. 9, p. 942-956, setembro. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.05.029>

ROSENTHAL, V. D. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) Report, Data Summary of 45 Countries for 2012-2017: Device-associated Module. **American journal of infection control**, Estados Unidos, v. 48, n 4, p. 423-432, abril, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.08.023>

ROSSI, F. The Challenges of Antimicrobial Resistance in Brazil. **Clinical Infections Diseases**, Estados Unidos, v. 52, n. 1, p. 1138-1143, maio, 2011. <https://doi.org/10.1093/cid/cir120>

RUDNICK, W. et al. Antimicrobial Use Among Adult Inpatients at Hospital Site Within the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program: 2009 to 2016. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, Inglaterra, v. 9, n. 1, p. 32, fevereiro, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0684-2>

SABUDA, D. M. et al. Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology**, Egito, v. 19, n. 6, p. 413–8, novembro, 2008. <https://doi.org/10.1155/2008/743197>

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 risco, evolução e custos. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.703>

SARAVU, K. et al. Clinico-microbiological profile and outcomes of nosocomial sepsis in an Indian tertiary care hospital – a prospective cohort study. **Pathogens and global health**, Inglaterra, v. 109, n. 5, p. 228-35, julho, 2015. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000026>

SCHAEFER, M. K. et al. Infection control assessment of ambulatory surgical centers. **JAMA**, Estados Unidos, v. 303, n. 22, p. 2273-9, 2010. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.744>

SCHWABER, M. J.; CARMELI Y. The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy. **Critical Care**, Estados Unidos, v. 13, n. 1, p. 106, janeiro, 2009. <https://doi.org/10.1186/cc7136>

SHORR, A. F. et al. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. **Critical Care Medicine**, Estados Unidos, v. 39, n. 1, p. 46-51, janeiro, 2011. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7>

SHORTRIDGE, D. et al. Geographic and Temporal Patterns of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Over 20 Years from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. **Open Forum Infectious Diseases**, Estados Unidos, v. 6, n. Suppl 1, p. S63-S68, março, 2019. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy343>

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

SINÉSIO, M. C. T. et al. Fatores de risco às infecções relacionadas à assistência em Unidades de terapia intensiva. **Cogitare Enfermagem**, Curitiba, v. 23, n. 2, p. e53826, 2018. <https://doi.org/10.5380/ce.v23i2.53826>

- SIQUEIRA, C. C. M. et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of microorganisms a university hospital from Vitória (ES), Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 54, n. 2, p. 76-82, abril, 2018. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20180014>
- SOGAYAR A. M. C. et al. A Multicentre, Prospective Study to Evaluate Costs of Septic Patients in Brazilian Intensive Care Units. **PharmacoEconomics**, Nova Zelândia, v. 26, n. 5, p. 425-434, 2008. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826050-00006>
- SOULI, M. et al. Clinical experience of serious infections caused by Enterobacteriaceae producing VIM-1 metallo-beta-lactamase in a Geek University Hospital. **Clinical Infectious Diseases**, Estados Unidos, v. 46, n. 6, p. 847-54, março, 2008. <https://doi.org/10.1086/528719>
- SYDNOR, E. R. M; PERL T. M. Hospital Epidemiology and Infections Control in Acute-Care Setting. **Clinical Microbiology Reviews**, Estados Unidos, v. 24, n. 1, p. 141-173, janeiro, 2011. <https://doi.org/10.1128/CMR.00027-10>
- TABAH, A. et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. **Intensive Care Medicine**, Estados Unidos, v. 38, n. 12, p. 1930-45, setembro, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2695-9>
- TANWAR, J. et al. Multidrug Resistance: An Emerging Crisis. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, Egito, v. 2014, p. 1-7, julho, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/541340>
- THOM, K. A. et al. Impact of empiric antimicrobial therapy on outcomes in patients with Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia: a cohort study. **BMC infectious diseases**, Inglaterra, v. 8, p. 116, setembro, 2008. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-116>
- TOUFEN, J. C. et al. Prevalence rates of infection in intensive care units of a tertiary teaching hospital. **Revista do Hospital das Clínicas**, São Paulo, v. 58, n. 5, p. 254-259, março, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0041-87812003000500004>
- TRILLA, A. Epidemiology of Nosocomial Infections in Adult Intensive Care Units. **Intensive Care Medicine**, Estados Unidos, v. 20, Suppl 3, p. S1-4, julho, 1994. <https://doi.org/10.1007/bf01745243>
- TUMBARELLO, M. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Estados Unidos, v. 51, n. 6, p. 1987-94, junho, 2007. <https://doi.org/10.1128/AAC.01509-06>

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

VARDAKAS, K. Z. et al. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? **The Journal of Infection**, Inglaterra, v. 66, n. 5, p. 401-14, maio, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.028>

VILAR-COMPTE, D.; CAMACHO-ORTIZ, A.; PONCE-DE-LEON, S. Infection Control in Limited Resources Countries: challenges and priorities. **Current Infectious Disease Reports**, Estados Unidos, v. 19, n. 5, p. 11908-11017, maio, 2017.
<https://doi.org/10.1007/s11908-017-0572-y>

VINCENT, J. L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. **The Lancet**, Inglaterra, v. 361, n. 9374, p. 2068-2077, junho, 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. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **JAMA**, Estados Unidos, v. 302, n. 21, p. 2323-9, dezembro, 2009. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

WENZEL, R. P. Health Care-Associated Infections: Major Issues in the Early Years of the 21st Century. **Clinical infectious diseases**, Estados Unidos, v. 45, n. Suppl 1, p. S85-8, julho, 2007. <https://doi.org/10.1086/518136>

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical paper infection prevention and control in health care: time for collaborative action. **Challenges**, agosto, 2010. Disponível em: < https://applications.emro.who.int/docs/EM_RC57_6_en.pdf > Acessado em: novembro de 2018.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health care-associated infections FACT SHEET. **WHO**, 2017. Disponível em: < https://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf > Acessado em: abril de 2020.

WU, J. N. et al. Epidemiology and microbiology of nosocomial bloodstream infections: analysis of 482 cases from a retrospective surveillance study. **Journal of Zhejiang University Science B**, China, v. 16, n. 1, p. 70-77, janeiro, 2015.
<https://doi.org/10.1631/jzus.B1400108>

XIE, J. et al. Complications of Peripherally Inserted Central Catheters in Advanced Cancer Patients Undergoing Combined Radiotherapy and Chemotherapy. **Journal of Clinical Nursing**, Inglaterra, v. 26, n. 23-24, p. 4726-4733, dezembro, 2017.
<https://doi.org/10.1111/jocn.13825>

YOKOTA, P. K. O. et al. Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy for Patients with Severe Sepsis and Septic Shock – A Quality Improvement Study. **PLoS One**, Estados Unidos, v. 9, n. 11, p. e104475, novembro, 2014.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104475>

ZANON, F. et al. Sepsis in the intensive care unit: etiologies, prognostic factors and mortality. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 128-134, abril, 2008. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25306999/>>
Acessado em: abril de 2020.

ZARB, P. et al. The Europe Centre of Disease Prevention and Control (ECDC) pilot prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. **Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles**, Suécia, v. 17, n. 46, p. 20316, novembro, 2012. <https://doi.org/10.2807/ese.17.46.20316-en>

ZAVASCKI, A. P. et al. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial Pseudomonas aeruginosa infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Inglaterra, v. 58, n. 2, p. 387–92, agosto, 2006.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkl239>

ZILBERBERG, M. D. et al. Antimicrobial Therapy Escalation and Hospital Mortality Among Patients With Health-Care-Associated Pneumonia: A Single-Center Experience. **Chest**, Estados Unidos, v. 134, n. 5, p. 963-968, novembro, 2008.
<https://doi.org/10.1378/chest.08-0842>

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**, Inglaterra, v. 18, n. 6, p. 596, novembro, 2014.
<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>

APÊNDICE

Artigo aceito pelo periódico Journal of Medical Microbiology em 2020.

GRAM-NEGATIVE BACILLI BACTEREMIA: A 7-YEARS RETROSPECTIVE STUDY IN A REFERRAL BRAZILIAN TERTIARY-CARE TEACHING HOSPITAL

1.1 Authors

Maria Clara Bisaio Quillici¹, Daiane Silva Resende², Iara Rossi Gonçalves³, Sabrina Royer⁴, Sebastiana Silva Sabino⁵, Vitelhe Ferreira de Almeida⁶, Rosineide Marques Ribas⁷ e Paulo Pinto Gontijo Filho⁸.

¹Laboratório de Microbiologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0651-2755>

mariacclarabq@gmail.com

²Laboratório de Microbiologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-5087-6110>

daianeresende_bio@hotmail.com

³Laboratório de Microbiologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5594-7099>

iara_rossi@hotmail.com

⁴Laboratório de Microbiologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2678-227X>

sabrina.royer@ufu.br

⁵Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-6620-9144>

ssilvasabino@yahoo.com.br

⁶Laboratório de Microbiologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas,
Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-7142-4375>
vitielly.b@gmail.com

⁷Laboratório de Microbiologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas,
Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-9295-6832>
rosi_ribas@yahoo.com.br

⁸Laboratório de Microbiologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas,
Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-4192-1100>
gontijofilho@ufu.br

1.2 Affiliation

Laboratório de Microbiologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas,
Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Address: Av. Amazonas, S/N, campus Umuarama, Bloco B, Sala 214, bairro
Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38405-302.

Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais,
Brasil

Address: Av. Pará, 1720, bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38405-302.

1.3 Corresponding author

Rosineide Marque Ribas

Address: Av. Amazonas, S/N, campus Umuarama, Bloco B, Sala 214, bairro
Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38405-302.

E-mail: rosi_ribas@yahoo.com.br

Phone: (34) 32258574

1.4 Keywords

Bacteremia, Gram-negative bacilli, Intensive care unit, Mortality, Inappropriate therapy

2. ABSTRACT

Introduction: Bloodstream infection is one of the most frequent and challenging hospital-acquired infection and it is associated with high morbidity, mortality and additional use of healthcare resources. **Objective:** To assess the impact of bloodstream infection and the status of multidrug resistance (MDR) in the evolution of patients who received inappropriate initial antibiotic therapy. **Methods:** A retrospective surveillance was conducted on nosocomial bloodstream infections caused by Gram-negative bacilli (GNB) from January 2012 to December 2018 in an adult intensive care unit of a Brazilian tertiary teaching hospital. **Results:** We identified 270 patients with GNB nosocomial bacteremia. Non-survivors were older (with an average age of 58.8 years vs 46.9 years, $p = < 0.0001$), presented more severe illnesses, were immunosuppressed (73.7% vs 37.6%, $p = < 0.0001$), were more likely to have septic shock (55.8% vs 22.4%, $p = < 0.0001$) and had an increased usage of mechanical ventilators (98.6% vs 89.6%, $p = 0.0013$) than survivors. In a logistic regression model, inappropriate empirical antibiotic therapy was not an independent predictor of mortality, different from mechanical ventilator ($p = < 0.0001$; OR= 28.0; 95% CI= 6.3-123.6), septic shock ($p = 0.0051$; OR= 2.5; 95% CI= 1.3-4.9) and immunosuppression ($p = 0.0066$; OR= 2.6; 95% CI= 1.3-5.2). In contrast, in a separate model, MDR was strongly associated with the prescription of inappropriate initial antibiotic therapy ($p = 0.0030$; OR= 5.3; 95% CI= 1.7-16.1). The main isolated pathogens were *Acinetobacter baumannii* (23.6%) and *Klebsiella pneumoniae* (18.7%). The frequency of MDR organisms was high (63.7%), especially among non-fermenting bacilli (60.9%), highlighting *A. baumannii* (81.6%) and *Pseudomonas aeruginosa* (41.8%). **Conclusion:** Illness severity (septic shock and immunosuppression) and mechanical ventilation were identified as predictors of

mortality. Additionally, MDR was a major determinant of inappropriate antibiotic empirical therapy, but not associated with mortality, and both characteristics were not statistically associated with death.

3. INTRODUCTION

Healthcare associated-infections are the most frequent result of unsafe patient care worldwide, and reliable estimates are hampered by a paucity of data describing these infections in resource-limited countries, such as Brazil^{1,2}. In these countries, not only is the incidence of these infections significantly higher, but they are also associated with risk factors such as prolonged hospital stays, illness severity, increased antimicrobial resistance, increased costs and higher mortality³.

Severe infections, such as bloodstream infection (BSI) due to Gram-negative bacilli (GNB) results in higher morbidity and mortality, longer hospitalization, and high costs, in addition to epidemiology and patient evolution, which may be associated with high rates of resistance and, consequently, make the treatment even more difficult⁴⁻¹⁰. In developing countries, such as Brazil, BSI is endemic and represent a major safety problem for patients^{2,11}. The impact of these BSIs is significantly higher for patients in hospitals, particularly in critical units, and their burden and negative impact were large³. This picture indicates the difficulty in implementing infection surveillance, which may be associated with a lack of knowledge, personnel and financial resources^{2,11}.

The initial prompt of an effective antibiotic therapy is necessary to reduce mortality and to improve clinical outcome¹²⁻¹⁶. Besides, it is important to emphasize that delays in starting appropriate therapy contribute to increased length of hospital stay and persistence of infection. In addition, worse clinical outcomes may be associated with resistant infections due to limited therapeutic options^{4,6,10,16-24}.

In this study, we aimed to identify variables associated with the risk of unit mortality as well as with inappropriate antibiotic empirical therapy, and to elucidate the

relationship between this therapy and both the *in vitro* antimicrobial resistance and patients who did not receive timely antibiotic treatment in a large Brazilian tertiary-care hospital.

4. MATERIAL AND METHODS:

4.1 Patients, study design and data collection

A retrospective surveillance was conducted for the investigation of bloodstream infection and positive blood culture with GNB isolated in an adult intensive care unit (ICU) (30-bed clinical-surgical), in a 530-bed tertiary-care university hospital in Brazil from January 2012 to December 2018. The study included only nosocomial bacteremia acquired in the ICU. In cases where patients had more than one episode of BSI, we chose to analyze only the first episode. Blood culture collection was prior to the first empirical parenteral antibiotic treatment. From this surveillance, two studies were conducted: (i) to determine the risk factors associated with mortality within a 30-day period after hospital admission in patients with BSI, and (ii) to determine the impact of inappropriate initial antibiotic therapy. We collected the following patient data from medical charts and from the Infection Control Service records: age, gender, presentation of comorbidities and chronic comorbidity (Charlson score⁵⁵), length of stay in the ICU, occurrence of severe sepsis and septic shock, immunosuppression, use of invasive devices, prior use of antibiotics, pathogens, multidrug resistant isolates and inappropriate use of empirical antibiotic therapy.

4.2 Definitions

According to the Center²⁵ for Disease Control and Prevention in the USA (CDC), bloodstream infection (BSI) was defined by clinical criteria and the presence of bacteria in the blood, documented by a positive culture result. The isolates were

considered nosocomial if the infection occurred > 48 hours after admission and no clinical evidence of the infection upon admission existed. BSIs were classified as primary and secondary; the first group included those that are associated with an extensive use of intravascular catheters, and when there is a pathogen of unknown origin; and the latter was composed of BSIs that originated mainly from infections in the lower respiratory tract, abdominal fluid and urinary tract. Multidrug resistance (MDR) is defined as not susceptible to at least three or more antimicrobial categories²⁶. Due to the current era of extreme resistance and the differences in interpretation according to geographical area and endemicity, it is also considered MDR in Brazil, according to Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA)²⁷, GNB belongs to the following resistance phenotypes: non-fermenting resistant to carbapenems and Enterobacteriaceae resistant to broad-spectrum cephalosporins (third and fourth generation). Previous use of antibiotics was considered when patients received antibiotic therapy from hospital admission up to 72 hours before the diagnosis of microbial infection⁵⁴. Inappropriate empirical antibiotic therapy (IEAT) was deemed if the initially prescribed antibiotic was inactive against the identified pathogen based on *in vitro* susceptibility test and/or was administered ≥ 48 hours after blood culture collection²⁴. The hospital use a local clinical guideline for empirical treatment of infectious syndromes (supplementary material), built by the Hospital Infection Control Service, and the empirical antibiotic treatment for sepsis is oriented according to previous use of antibiotics. Immunocompromised patients were considered when one of the following characteristics was present: age ≥ 65 years, using corticosteroids, metastatic neoplasia as a comorbidity, HIV positive or kidney transplanted. The 30-day mortality was considered as the number of deaths during hospitalization that occurred within 30 days of the diagnosis of the infections²⁹.

4.3 Antimicrobial susceptibility test

Microbial identification and antimicrobial susceptibility test were performed on a Vitek2® system (bioMérieux Vitek Systems Inc., Hazelwood, MO, USA) for the following antimicrobials: aminoglycoside (gentamicin, amikacin), carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem), cephalosporin (cefazolin, ceftriaxone, cefuroxime, cefepime), fluoroquinolone (ciprofloxacin), polymyxin B, colistin and penicillin plus β -lactamase inhibitors (piperacillin-tazobactam, ampicillin-sulbactam).

4.4 Calculation of incidence rates and density

$$\text{Infection/1000 patient-day} = \frac{\text{Total number of infection}}{\text{Total number of patient-day}^A} \times 1000$$

Defined daily dose of antimicrobial per 1000 / patient-days (DDD / 1000 patient-days): the following antibiotics were selected for use calculations per 1000 patient-days: aminoglycosides (amikacin and gentamicin), cephalosporins (cefepime and ceftriaxone), cabapenems (ertapenem, imipenem and meropenem) fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin), polymyxin B and tigecycline. The density of use (DDD per 1000 patient-days) was obtained by the formula:

$$\text{DDD} = \frac{\text{Antibiotic consumption in grams}}{\text{Defined daily dose}^R}$$

$$\text{DDD/1000 patient-day} = \frac{\text{DDD}}{\text{Total number of patient-day}} \times 1000$$

^APatients-day: $P \times L \times T$

P = period of time in observation at the unit; L = Beds available in the unit; T = occupancy rate over the period considered (%).

For the calculation of the DDD, the antibiotic consumption report was obtained at the hospital pharmacy

4.5 Statistical analysis

The Chi-square or Fisher's exact test was used to compared discrete variables. The comparison of two quantitative variables was made using the Mann-Whitney test for nonparametric variables and the Student t test for parametric variables. Two-sided tests were used for all analyses. Multivariate analysis was performed using multiple logistic regression and the values were included when significance was $p = <0.05$ in univariate analysis. To determine inappropriate therapy for ICU mortality within 30 days of the diagnosis of the infection, a multiple logistic regression model was used to the effects of confounding variables. All p -values <0.05 were considered statistically

significant. The epidemiological data were analyzed through the programs GraphPad Prism Software® 6.01 (San Diego, CA, USA) and BioEstat 5.0 (Tefé, Brazil).

5. RESULTS:

In total, 270 patients with bloodstream infection due to a GNB matched the inclusion criteria. Among Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae* was the most frequent isolate found, followed by *Enterobacter cloacae*. Most of the isolates showed MDR, including *Escherichia coli* (table 1). From non-fermenting GNB, *Acinetobacter baumannii* was the most common and most of its isolates showed MDR. The other most prevalent was *Pseudomonas aeruginosa*, with much lower frequency of isolates with MDR. The frequency of epidemiologically relevant phenotypes such as carbapenems-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) *Klebsiella pneumoniae* were over 95.4% among GNB isolates. The distribution of antibiotic resistance for each isolated microorganism is in the supplementary table 1.

Table 1: Distribution of Gram-negative bacilli and pattern of resistance to antibiotics isolates from blood of 270 patients in adult ICU.

Microorganisms	Isolates	Multidrug resistance to antimicrobials		
		MDR ¹	Phenotypes ²	
		N= 191 (%)	ESBL ³ N/Total= 108/191 (%)	CARB ⁴ N/Total= 90/191 (%)
Enterobactereaceae	N= 172 (57.3)	N= 113 (65.6)	N= 108/113 (95.5)	N= 21/113 (18.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56 (18.7)	44 (78.5)	42/44 (95.4)	6/44 (13.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	51 (17.0)	43 (84.3)	43/43 (100.0)	11/43 (25.5)
<i>Serratia marcescens</i>	35 (11.7)	11 (31.4)	11/11 (100.0)	0
<i>Escherichia coli</i>	13 (4.3)	9 (69.2)	7/9 (77.7)	2/9 (22.2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6 (2.0)	4 (66.6)	3/4 (75.0)	2/4 (50.0)
Others ⁵	11 (3.6)	2 (18.1)	2/2 (100.0)	0
Non-fermenting GNB	N= 128 (42.7)	N= 78 (60.9)	NA⁶	N= 67/78 (85.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	71 (23.6)	58 (81.6)	NA	51/58 (87.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43 (14.3)	18 (41.8)	NA	16/18 (88.8)
Others ⁷	14 (4.7)	2 (14.2)	NA	2/2 (100.0)

¹Multidrug resistance; ²Epidemiologically important phenotypes; ³Extended-spectrum beta-lactamase; ⁴Carbapenemic resistance; ⁵*Achromobacter xylosoxidans*, *Citobacter freundii*, *Escherichia vulneris*, *Klebsiella oxytoca*, *Leclercia adecarboxylata*, *Morganella morganii* and *Proteus mirabilis*; ⁶Not applicable; ⁷*Acinetobacter ursiing*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Ralstonia* sp. and *Stenotrophomonas maltophilia*.

Among 270 patients, 145 (53.7%) died in the unit. Among them, the majority were older men, but this character was not a risk factor for mortality. The total length of stay in the ICU, and the length of stay after the diagnosis of sepsis survivors were similar between non-survivors and survivors (24.5 days and 12.2 days [$p < 0.0468$] vs 24.3 days and 12.1 days [$p < 0.5800$]). The group of patients who died presented more immunocompromise (73.7%; OR= 4.6, 95% CI= 2.7-7.8; $p = <0.0001$), higher frequency of chronic disease (Charlson ≥ 3) (40.0%; OR= 2.3, 95% CI= 1.3-3.9; $p = 0.0020$), along with septic shock (55.8%, OR= 4.3, 95% CI= 2.5-7.4; $p = <0.0001$). The BSIs were classified as primary (51.0%) and secondary (48.9%) with similar frequencies, with lung (50.5%) being the main origin of the latter group. Otherwise, the groups had similar frequencies of BSI due to MDR Gram-negative pathogens, except when the subgroup of non-fermentings (76.4%, OR= 1.8, 95% CI= 1.0-3.3; $p = 0.0466$) was considered. MDR etiology and inappropriate antibiotic therapy were not significant in univariate analysis. In the model of multivariate logistic regression, the use of mechanical ventilation (OR= 28.0, 95% CI= 6.3-123.6; $p = <0.0001$) was the strongest predictor of hospital death, followed by sepsis shock (OR= 2.5, 95% CI= 1.3-4.9; $p = 0.0051$) and immunosuppression (OR= 2.6, 95% CI= 1.3-5.2; $p = 0.0066$). These characteristics are presented in table 2.

Table 2: Univariate and multivariate analysis of factors associated with the mortality of 270 patients admitted to the adult ICU of a tertiary-care hospital with bloodstream infection caused by Gram-negative bacilli, January/2012 to December/2018, Brazil.

Characteristics	Total N= 270 (%)	Development		Statistical analysis			
		Death N= 145 (%)	Discharge N= 125 (%)	Univariate		Multivariate	
				OR ¹ (95% CI ²)	<i>p</i> ³ -value	OR (95% CI)	<i>p</i> -value
Sex							
Male	191 (70.8)	98 (67.6)	93 (74.4)	0.71 (0.4-1.2)	0.2198	-	-
Female	79 (29.2)	47 (32.4)	32 (25.6)	1.39 (0.8-2.3)	0.2198	-	-
Age, years (mean ± SD ⁴)	53.3 (±18.6)	58.8 (±17.1)	46.9 (±18.2)	-	< 0.0001	1.3 (0.6-2.6)	0.4015
Length of hospital stays in days (mean ± SD)	24.4 (±24.5)	24.3 (±25.1)	24.5 (±23.9)	-	0.2702	-	-
Length of hospital stays after diagnosis in days (mean ± SD)	12.1 (±19.8)	12.2 (±19.1)	12.1 (±20.6)	-	0.2617	-	-
Admission reason							
Clinic	132 (48.9)	87 (60.0)	45 (36.0)	2.6 (1.6-4.3)	< 0.0001	1.3 (0.6-2.6)	0.4405
Surgical	15 (5.5)	8 (5.6)	7 (5.6)	0.9 (0.3-2.7)	0.9764	-	-
Trauma	123 (45.6)	50 (34.4)	73 (58.4)	0.3 (0.2-0.6)	< 0.0001	-	-
Comorbidity/ Underlying disease							
Cardiopathy	126 (46.6)	76 (52.4)	50 (40.0)	1.6 (1.0-2.6)	0.0415	-	-
Diabetes mellitus	43 (15.9)	28 (19.3)	15 (12.0)	1.7 (0.8-3.4)	0.1017	-	-
Neoplasia	37 (13.7)	26 (17.9)	11 (8.8)	2.2 (1.0-4.7)	0.0296	-	-
Cerebrovascular accidente	36 (13.3)	25 (17.2)	11 (8.8)	2.1 (1.0-4.5)	0.0415	-	-
Hepatopathy	27 (10.0)	16 (11.0)	11 (8.8)	1.2 (0.5-2.8)	0.5417	-	-
Nephropathy	26 (9.6)	14 (9.6)	12 (9.6)	1.0 (0.4-2.2)	0.9878	-	-
Pneumopatia	16 (5.9)	11 (7.5)	5 (4.0)	1.9 (0.6-5.8)	0.3020	-	-

HIV	5 (1.8)	4 (2.7)	1 (0.8)	3.5 (0.3-31.9)	0.3773	-	-
Imunocompromise	154 (57.0)	107 (73.7)	47 (37.6)	4.6 (2.7-7.8)	< 0.0001	2.6 (1.3-5.2)	0.0066
Clinical score							
Charlson ≥ 3	86 (31.8)	58 (40.0)	28 (22.4)	2.3 (1.3-3.9)	0.0020	1.2 (0.5-2.5)	0.6281
Severity of infection							
Severe sepsis	116 (42.9)	51 (35.1)	65 (52.0)	0.5 (0.3-0.8)	0.0053	-	-
Septic shock	109 (40.3)	81 (55.8)	28 (22.4)	4.3 (2.5-7.4)	< 0.0001	2.5 (1.3-4.9)	0.0051
Invasive devices/ procedure							
Central venous catheter	260 (96.2)	141 (97.2)	119 (95.2)	1.7 (0.4-6.4)	0.3758	-	-
Vesical catheter	260 (96.2)	141 (97.2)	119 (95.2)	1.7 (0.4-6.4)	0.3758	-	-
Mechanical ventilation	255 (94.4)	143 (98.6)	112 (89.6)	8.2 (1.8-37.5)	0.0013	28.0 (6.3-123.6)	<0.0001
Drain	74 (27.4)	39 (26.8)	35 (28.0)	0.9 (0.5-1.6)	0.8394	-	-
Tracheostomy	145 (53.7)	71 (48.9)	74 (59.2)	0.6 (0.4-1.0)	0.0926	-	-
Haemodialysis	99 (36.6)	73 (50.3)	26 (20.8)	3.8 (2.2-6.6)	< 0.0001	1.8 (0.9-3.7)	0.0910
Surgery	163 (60.3)	83 (57.2)	80 (64.0)	0.7 (0.4-1.2)	0.2576	-	-
Prior use of antibiotic	229 (84.8)	118 (81.3)	111 (88.8)	0.5 (0.2-1.1)	0.0902	-	-
Inappropriate empirical antibiotic therapy	191 (70.7)	98 (67.5)	93 (74.4)	0.7 (0.4-1.2)	0.2198	-	-
Classification of bacteremias							
Primary	140 (51.8)	74 (51.0)	66 (52.8)	0.9 (0.5-1.5)	0.7722	-	-
Secondary	130 (48.1)	71 (49.0)	59 (47.2)	1.0 (0.6-1.7)	0.7722	-	-
Lung	93 (34.4)	47 (50.5)	46 (49.5)	0.8 (0.4-1.3)	0.4495	-	-
Urine	30 (11.1)	19 (63.3)	11 (36.7)	1.5 (0.7-3.4)	0.2619	-	-
Others ⁵	7 (2.6)	5 (71.5)	2 (28.6)	2.1 (0.4-11.5)	0.4561	-	-
Microorganisms							
Enterobacteriaceae	137 (50.7)	77 (53.1)	60 (48.0)	1.2 (0.7-1.9)	0.4029	-	-

MDR ⁶ pathogen	92 (67.1)	49 (63.6)	43 (71.6)	0.9 (0.5-1.6)	0.9164	-	-
Non-fermenting	88 (32.6)	51 (35.2)	37 (29.6)	1.2 (0.7-2.1)	0.3300	-	-
MDR pathogen	60 (68.1)	39 (76.4)	21 (56.7)	1.8 (1.0-3.3)	0.0466	1.7 (0.8-3.5)	0.1319
Polymicrobial	45 (16.7)	17 (11.7)	28 (22.4)	0.4 (0.2-0.8)	0.0189	-	-
MDR pathogen	28 (62.2)	11 (64.7)	17 (60.7)	6.06 (1.4-26.2)	0.0061	-	-

¹Odds ratio; ²Confidence interval; ³Fisher's exact test and Student's t teste; ⁴Standard deviation ⁵Abcess, fragment of tissue, peritoneal fluid, liquor and secretion; ⁶Multidrug resistance.

In total, 191 patients received inappropriate initial antibiotic therapy when focusing on the choice of empirical treatment (Table 3). Several factors were significant by univariate analysis: use to central venous catheter (97.9%, OR= 3.8, 95% CI = 1.0-14.2; $p= 0.0294$), tracheostomy (57.5%, OR= 1.7, 95% CI= 1.0-2.8; $p= 0.0464$), receiving previous antimicrobial therapy (89.0%, OR= 2.7, 95% CI = 1.3-5.4; $p= 0.0029$), and BSIs by MDR non-fermenters (27.2%, OR= 3.3, 95% CI= 1.4-7.3; $p= 0.0021$) and polymicrobial infection (20.4%, OR= 2.9, 95% CI= 1.2-6.8; $p= 0.0107$). Sepsis origin was not statistically significantly associated with IEAT, however the BSI due to MDR organisms was a predictor for this therapy. Additionally, the following risk factors for IEAT include: tracheostomy (OR= 2.0, 95% CI= 1.0-3.7; $p= 0.0280$), antimicrobial therapy prior to the BSI (OR= 2.2, 95% CI= 1.0-4.9; $p= 0.0370$) and infection caused by MDR non fermenting GNB organisms (OR= 5.3, 95% CI= 1.7-16.1; $p= 0.0030$).

Table 3: Univariate and multivariate analysis of risk for 270 patients admitted to the adult ICU of the hospital with Gram-negative bacilli bloodstream infections who received inappropriate empirical antibiotic therapy.

Characteristics	Total N= 270 (%)	Antibiotic empirical therapy		Statistical analysis			
		Inappropriate N= 191 (%)	Appropriate N= 79 (%)	Univariate		Multivariate	
				OR ¹ (95% CI ²)	<i>p</i> ³	OR (95% CI)	<i>p</i>
Male	191 (70.7)	138 (72.2)	53 (67.0)	1.2 (0.7-2.2)	0.3963	-	-
Age, years (mean ± SD ⁴)	53.3 (±18.6)	53.6 (±18.2)	52.4 (±19.6)	-	0.6956	-	-
Length of hospital stays in days (mean ± SD)	24.4 (±24.5)	24.9 (±26.6)	23.2 (±18.3)	-	0.8229	-	-
Length of hospital stays after diagnosis in days (mean ± SD)	12.1 (±19.8)	12.8 (±21.4)	10.6 (±15.1)	-	0.3498	-	-
Comorbidity/ Underlying disease							
Cardiopathy	126 (46.6)	92 (48.1)	34 (43.0)	1.2 (0.7-2.0)	0.4421	-	-
Diabetes mellitus	43 (15.9)	28 (14.6)	15 (18.9)	0.7 (0.3-1.4)	0.3766	-	-
Neoplasia	37 (13.7)	28 (14.6)	7 (8.8)	1.7 (0.7-4.2)	0.1968	-	-
Cerebrovascular accident	36 (13.3)	28 (14.6)	8 (10.1)	1.5 (0.6-3.5)	0.3188	-	-
Hepatopathy	27 (10.0)	21 (10.9)	6 (7.5)	1.5 (0.5-3.8)	0.3969	-	-
Nephropathy	26 (9.6)	19 (9.9)	7 (8.8)	1.1 (0.4-2.8)	0.7830	-	-
Pneumopathy	16 (5.9)	13 (6.8)	3 (3.7)	1.8 (0.5-6.6)	0.4104	-	-
HIV	5 (1.8)	3 (1.5)	2 (2.5)	0.6 (0.1-3.7)	0.5941	-	-
Imunocompromise	154 (57.0)	107 (56.0)	47 (59.4)	0.8 (0.5-1.4)	0.6000	-	-
Clinical score							
Charlson ≥3	86 (31.8)	64 (33.5)	22 (27.8)	1.3 (0.7-2.3)	0.3638	-	-
Severity of infection							
Severe sepsis	116 (42.9)	79 (41.3)	37 (46.8)	0.8 (0.4-1.3)	0.4084	-	-
Septic shock	109 (40.3)	77 (40.3)	32 (40.5)	0.9 (0.5-1.6)	0.9766	-	-

Central venous catheter	260 (96.2)	187 (97.9)	73 (92.4)	3.8 (1.0-14.2)	0.0294	3.5 (0.8-14.9)	0.0884
Tracheostomy	145 (53.7)	110 (57.5)	35 (44.3)	1.7 (1.0-2.8)	0.0464	2.0 (1.0-3.7)	0.0280
Prior use of antibiotic	229 (84.8)	170 (89.0)	59 (74.6)	2.7 (1.3-5.4)	0.0029	2.2 (1.0-4.9)	0.0370
Carbapenemic	184 (68.1)	123 (64.3)	61 (77.2)	0.5 (0.2-0.9)	0.0397	0.2 (0.1-0.6)	0.0009
Broad-spectrum cephalosporin	196 (72.5)	133 (69.6)	63 (79.7)	0.5 (0.3-1.0)	0.0901	-	-
Colistin	91 (33.7)	64 (33.5)	27 (34.1)	0.9 (0.5-1.6)	0.9157	-	-
Tigecycline	54 (20.0)	42 (21.9)	12 (15.1)	1.5 (0.7-3.1)	0.2038	-	-
Primary bacteremia	140 (51.9)	102 (53.4)	38 (48.1)	1.2 (0.7-2.0)	0.4276	-	-
Secondary bacteremia	130 (48.1)	89 (46.6)	41 (51.9)	0.8 (0.4-1.3)	0.4276	-	-
Enterobacteriaceae BSI ⁵	137 (50.7)	84 (44.0)	53 (67.1)	0.3 (0.2-0.6)	0.0002	1.2 (0.5-2.9)	0.5888
MDR ⁶ pathogen	92 (67.1)	59 (30.8)	33 (41.7)	0.6 (0.3-1.0)	0.0861	-	-
Non-fermenting BSI	88 (32.5)	68 (35.6)	20 (25.3)	1.4 (0.8-2.6)	0.1754	-	-
MDR pathogen	60 (68.1)	52 (27.2)	8 (10.1)	3.3 (1.4-7.3)	0.0021	5.3 (1.7-16.1)	0.0030
Polymicrobial BSI	45 (16.6)	39 (20.4)	6 (7.6)	2.9 (1.2-6.8)	0.0107	1.6 (0.4-6.0)	0.4449
MDR pathogen	28 (62.2)	26 (13.6)	2 (2.5)	6.0 (1.4-26.2)	0.0072	3.4 (0.6-17.3)	0.1343

¹Odds ratio; ²Confidence interval; ³Fisher's exact test and Student's t teste; ⁴Standard deviation; ⁵Bloodstream infection; ⁶Multidrug resistance.

Figure 1 shows the relationship between the defined daily dose of antibiotics / 1000 patient-days, and the number of patients with MDR GNB bacteremia / 1000 patient-days. A variation in the consumption of cephalosporins of broad spectrum, fluoroquinolones, ertapenem, imipenem, polymyxin and tigecycline was observed during the study period. On the other hand, there was an increase in the consumption of meropenem. Despite this, a positive correlation was observed between the increase in the incidence of GNB MDR isolates and the consumption of ertapenem ($r = -0.3$ and $p = 0.0031$) and polymyxin ($r = 0.3$ and $p = 0.0003$) (Table 4). As of mid-2016, the study site lacked ertapenem.

Figure 1: Relationship between the defined daily dose of antimicrobials per 1000 patient-days and the number of patients with multidrug-resistant Gram-negative bacillus bacteremia per 1000 patient-days in the adult ICU of the hospital.

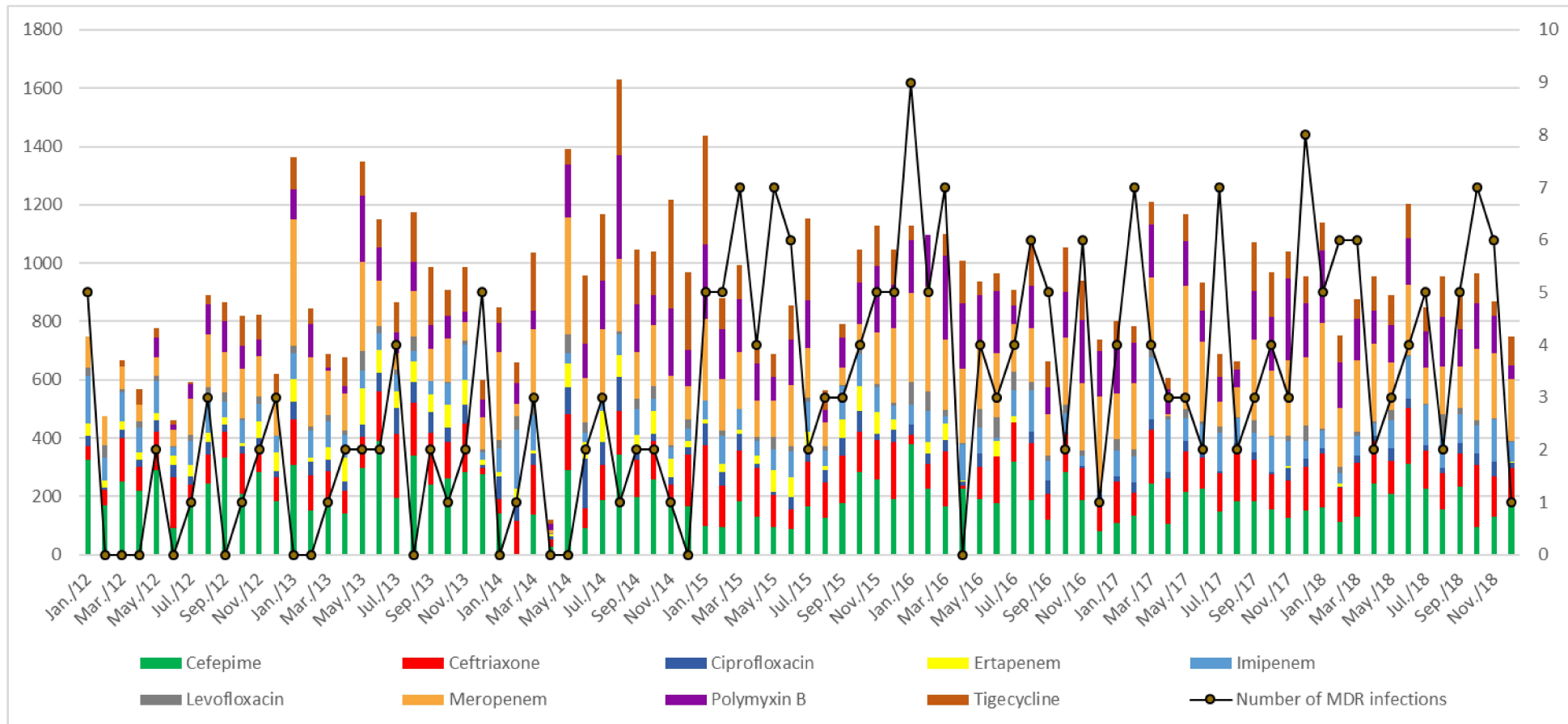


Table 4: Correlation between antibiotic consumption in DDD / 1000 patient-days and number of patients with multidrug-resistant Gram-negative bacillus bacteremia per 1000 patient-days in the adult ICU of hospital.

	Antibiotics								
	CEF	CFT	CIP	ERT	IMI	LEV	MER	POL	TIG
<i>r</i>¹	-0,2049	0,1604	-0,1600	-0,2520	0,1302	0,0414	0,1633	0,3815	0,0405
<i>p</i>²	0.0615	0,1450	0,1460	0,0207	0,2377	0,782	0,1378	0,0003	0,7139

CEF, Cefepime; CFT, Ceftriaxone; CIP, Ciprofloxacin; ERT, Ertapenem; IMI, Imipenem; LEV, Levofloxacin; MER, Meropenem; POL, Polymyxin B; Tygeciclin. ¹Spearman Correlation; ²Fisher's exact test and Student's t

6. DISCUSSION:

In this retrospective analysis, we attempted to identify risk factors for GNB BSIs among critically ill patients and to determine which factors influence the outcome of patients with these infections. In total, 270 episodes of BSI were observed involving pathogens that were susceptible to antibiotics, as well as those that were resistant to the same, and showed a mortality rate that exceeded 50.0%. On the other hand, our findings indicate that the presence of non-fermenting MDR Gram-negative bacilli was associated with inappropriate empirical antibiotic therapy but was not a predictor of mortality.

Studies reported that BSI contributes to the severity of the clinical condition during ICU stay^{30,51} and is more common in patients who underwent surgery, are immunocompromised, in the use of invasive devices and have a greater severity illness at ICU admission^{30-32,48,52}. Regarding the classification of bacteremias, our results showed similarity between primary and secondary, with lung as the main source of the pathogen. According to the literature, in the latter group, BSIs associated with pneumonia result in a higher mortality³³⁻³⁵. Other sources of sepsis include unspecified site and wound/soft tissue site^{34,35}.

Frequent use of broad-spectrum antibiotics in these patients, who remained in the ICU for longer periods, has been implicated with increased bacterial resistance over time^{34,36,37}. The rapid emergence and spread of GNB and antimicrobial resistance is a worldwide problem posing a considerable threat to public health with severe implications in developing countries, due to the lack of adequate infrastructure and of clearly written and defined policies and procedures across many facilities, a shortage of trained personnel and supplies along with a lack of compliance to the policies/procedures, including adherence to hand hygiene, a lack of access to microbiology laboratories, and the overuse and empirical use of antimicrobial therapy.^{28,38-42,53}

This high rate of resistance was observed in our inquiry, especially among infections due to non-fermenting Gram-negative bacilli such as *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Currently, the risk of drug resistance is high among GNB organisms, due to the elevated rate of inappropriate use of empirical antibiotic therapy and therefore physicians must be aware of this occurrence^{34,36,37,43}. The co-occurrence of MDR pathogens and IEAT are frequent in hospitals worldwide, but with higher rates in countries with low-resources²⁴. An additional important mechanism of inappropriate

empirical antibiotic therapy is based on the time of the initiation of the therapy²⁴. In our study, to 81.6% of the IEAT cases occurred with patients infected with antibiotic-resistant microorganisms. In addition, initiation of the therapy was delayed in just 11.5% (data not shown).

Escalating rates of antibiotic resistance and IEAT substantially increase morbidity, mortality, length of hospital stay and costs related to GNB sepsis in the ICU^{44,45,49,50}. Our data show that critically ill patients were not associated with longer hospitalization, comorbidities, more severe illnesses, and surgery, but with high rate of infections due to MDR pathogens resulting in more frequent IEAT, as evidenced in the literature^{24,44,46}, creating a vicious cycle that leads to death, although MDR organisms and inappropriate empirical antibiotic therapy were not predictors of mortality, as stated elsewhere⁴³, many characteristics were statistically significant by multivariate analysis for an IEAT, including the following risk factors: prior antibiotic use, BSIs due to non-fermenting MDR GNB and tracheostomy as an invasive device.

According to our data, inappropriate empirical antibiotic therapy was largely associated with most patients with GNB BSI. In an era of increasing antibiotic resistance, prescription of these drugs might lead to no available antibiotic treatment for future patients^{46,47}.

We found in our investigation that cefepime consumption predominated among prescribed antibiotics, followed by meropenem, which, together with polymyxin, put selective pressure on the spread of resistant microorganisms in the hospital environment. The consumption of carbapenems and colistin was high and higher than in other hospitals, as well as previous studies in the same study site⁵⁶⁻⁵⁷. In general, the DDDs found were higher than those in developed countries⁵⁸⁻⁶⁰.

The possible public health implications of our results are significant. Attempts to improve IEAT rates based on an immediate administration strategy with broad spectrum empirical coverage is not an option, because the current arsenal of drugs does not affect many of the MDR organisms²⁴.

Our study has limitations; first: it is a single-center study in a specific population of patients. Second: we examined mortality in the ICU rather than in the hospital as the primary outcome for our study. Third: our study design did not include the time between the detection of the first signs or symptoms of sepsis and the administration of the first antibiotic dose, which hinders comparisons with series that analyzed the delay of administrated of the first antibiotic dose.

In summary, we showed that the illness severity (immunosuppression and septic shock) and mechanical ventilators were significantly associated with mortality, unlike MDR GNB etiology and inappropriate empirical antibiotic therapy. On the other hand, the non-fermenting MDR GNB as well as the prior antibiotic use were major factors to determine the risk of IEAT. It must be considered that most patients who received inappropriate therapy developed infections caused by MDR organisms. Given the paucity of currently available antimicrobial options to cover this emerging threat, it is required to implement preventive measures for critically hospitalized patients with stricter adherence to infection control measures and more judicious use of wide spectrum antibiotics.

7. AUTHOR STATEMENTS

7.1 Authors and contributors

Maria Clara Bisaio Quillici: investigation, data curation, writing – original draft preparation and visualisation.

Daiane Silva Resende: writing – review and editing.

Iara Rossi Gonçalves: formal analysis.

Sabrina Royer: formal analysis.

Sebastiana Silva Sabino: resources.

Vitelhe Ferreira de Almeida: formal analysis.

Rosineide Marques Ribas: conceptualization, writing – review and editing and supervision.

Paulo Pinto Gontijo Filho: conceptualization, writing – review and editing, supervision and project administration.

7.2 Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

7.3 Funding information

This study was financed in part by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Finance Code 001.

7.4 Ethical approval

Data and the samples analyzed in the present study were obtained in accordance with the regulations and approved by the Ethics Committee for Human Research of Universidade Federal de Uberlândia (CEP-UFU), with protocol number 1.627.990.

8. SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary table 1 – Distribution of antibiotic resistance by a microorganism isolated from the blood of the 270 adult ICU patients.

Microorganisms	Isolates	Antibiotics																			
		AM	AP	AS	CP	CE	CT	CR	CF	CX	CI	CL	ER	GE	IM	ME	PT	PO	SU	VA	TI
	N= 300																				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	71	5	3	48	0	55	3	2	4	2	56	0	0	16	48	50	5	0	2	0	11
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6	0	4	4	1	2	0	3	0	5	2	0	2	0	2	1	4	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	51	2	25	26	6	42	0	33	5	46	16	0	6	23	6	5	23	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	13	0	9	9	3	4	0	4	2	3	6	0	2	5	2	2	2	0	0	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	0	27	24	5	24	1	18	7	5	32	1	4	17	2	2	25	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43	3	1	2	0	4	0	0	0	1	5	0	0	5	10	9	4	0	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	35	2	13	12	7	6	0	4	2	15	5	0	0	3	1	1	0	0	0	0	0
Others Enterobacteriaceae ¹	11	0	2	6	2	2	0	2	0	1	3	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0
Others non-fermenting GNB ²	14	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0

AM, Amikacin; AP, Ampicillin; AS, Ampicillin + Sulbactam; CP, Cephalothin; CE, Cefepime; CT, Ceftazidime; CR, Ceftriaxone; CF, Cefotaxime; CX, Cefoxitin; CI, Ciprofloxacin; CL, Colistin; ER, Ertapenem; GE, Gentamicin; IM, Imipenem; ME, Meropenem; PT, Piperacycline + Tazobactam; PO, Polymyxin B; SU, Sulfazotrim; VA, Vancomycin; TI, Tigecycline. ¹*Achromobacter xylosoxidans*, *Citobacter freundii*, *Escherichia vulneris*, *Klebsiella oxytoca*, *Leclercia adecarboxylata*, *Morganella morganii* and *Proteus mirabilis*; ²*Acinetobacter ursing*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Ralstonia* sp. and *Stenotrophomonas maltophilia*.

9. REFERENCES

1. Allegranzi B, Pittet D. Preventing infections acquired during health-care delivery. *Lancet*. 2008; 372:1719-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61715-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61715-8)
2. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011; 377:228-241. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)
3. Vilar-Compte D, Camacho-Ortiz A, Ponce De Leon S. Infection Control in Limited Resources Countries: Challenges and Priorities. *Curr Infect Dis Rep*. 2017; 19:20. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0572-y>
4. Wisplinghoff H, Bishoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:309-17. <https://doi.org/10.1086/421946>
5. Stone PW, Braccia D, Larson E. Systematic review of economic analyses of health care-associated infections. *Am J Infect Control*. 2005; 33:501-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2005.04.246>
6. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:1118-26. <https://doi.org/10.1086/500318>
7. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med*. 2006; 34:2588-95. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000239121.09533.09>
8. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007; 122:160-6. <https://doi.org/10.1177/003335490712200205>
9. Vrijens F, Hulstaert F, Van de Sande S, Devriese S, Morales I, Parmentier Y. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infections: linking national surveillance data to clinical and financial hospital data to estimate increased length of stay and healthcare costs. *J Hosp Infect*. 2010; 75:158-62. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.12.006>
10. Bassetti M, Righi E, Canelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence*, 2016; 7:267-279. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1134072>
11. Braga IA, Campos PA, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adults intensive care units in Brazil. *J Hosp Infect*. 2018; 99:318-324. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.003>
12. Kollef, MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections: A Risk for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. *Chest*. 1999; 115:462-474. <https://doi.org/10.1378/chest.115.2.462>
13. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patients Outcomes in the ICU Setting. *Chest*. 2000; 118:146-155. <https://doi.org/10.1378/chest.118.1.146>
14. Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients with Sepsis. *Crit Care Med*. 2015; 43:2133-2140. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001140>

15. Zilberbeg MD, Shorr AF. Appropriate Antibiotic Treatment in Severe Sepsis and Septic Shock: Timing Is Everything. *Crit Care Med*. 2015; 43:2258-2259.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001219>
16. Pfaller MA, Carvalhaes CG, Smith CJ, Diekema DJ, Castanheira M. Bacterial and fungal pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2012-2017). *Disgn Microbiol Infect Dis*. 2020; 13:115016.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115016>
17. Vallés J, Alvarez-Lerma F, Palomar M, et al. Health-care-associated bloodstream infections at admission to the ICU. *Chest*. 2011; 139:810-815.
<https://doi.org/10.1378/chest.10-1715>
18. Laupland KB, Lee H, Gregson DB, Manns BJ. Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. *J Hosp Infect*. 2006; 63:124-32.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.12.016>
19. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589-96.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
20. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136:1237-1248.
<https://doi.org/10.1378/chest.09-0087>
21. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with Gram-negative bacteremia. *J Hosp Med*. 2011; 6:405-10. <https://doi.org/10.1002/jhm.899>
22. Barnett AG, Page K, Campbell M, et al. The increased risks of death and extra lengths of hospital and ICU stay from hospital-acquired bloodstream infections: A case-control study. *BMJ open*. 2013; 31:e003587. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003587>
23. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014; 370:1198-208.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>
24. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014; 18:596.
<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>
25. CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Nosocomial Infection Surveillance System Manual. Department of Health & Human Services. Public Health Service, 1994. <https://www.cdc.gov/nhsn/faqs/faq-bsi.html>
26. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:268-81.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
27. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL) – ANVISA. Orientações gerais para a implantação da Sub-rede Analítica de Resistência

- Microbiana em Serviços de Saúde. Brasília: ANVISA, 2015.
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+02+de+2015+-+GVIMS-GGTES-ANVISA/a776443f-22f8-4d30-902c-54a4c417ee0f?version=1.1>
28. Moehring RW, Dyer AP, Dodds Ashley ES. Total duration instead of in-hospital antibiotic days: reaching beyond the hospital walls. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(3):268-270. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.029>
 29. Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:3510-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.00338-07>
 30. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care.* 2011; 15:R100. <https://doi.org/10.1186/cc10114>
 31. Magnason S, Kristinsson KG, Stefansson T, et al. Risk factors and outcome in ICU-acquired infections. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52:1238-45. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01763.x>
 32. Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, et al. Risk factors for and influence of bloodstream infections on mortality: a 1-year prospective study in a Greek intensive-care unit. *Epidemiol Infect.* 2009; 137:727-35. <https://doi.org/10.1017/S0950268808001271>
 33. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med.* 2006; 34:2576-82. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E>
 34. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014; 5:4-11. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>
 35. Dias VL. Infecções de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes em UTI de adultos mista de um hospital terciário de ensino no Brasil. Dissertação [Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas] - Universidade Federal de Uberlândia; 2019. <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2221>
 36. Reacher MH, Shah A, Livermore DM, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ.* 2000; 320:213-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7229.213>
 37. Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis.* 2004; 17:309-16. <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000136927.29802.68>
 38. Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *Braz J Infect Dis.* 2005; 9:216-224. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702005000300004>
 39. Souli M, Kontopidou FV, Papadomichelakis E, Galani I, Armaganidis A, Giamarellou H. Clinical experience of serious infections caused by Enterobacteriaceae producing VIM-1 metallo-beta-lactamase in a Greek University Hospital. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:847-54. <https://doi.org/10.1086/528719>
 40. Baumgart AM, Molinari MA, Silveira AC. Prevalence of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in high complexity hospital.

- Braz J Infect Dis. 2010; 14:433-6. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000500002>
41. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65:1119-25. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq108>
 42. Schaefer MK, Jhung M, Dahl M, et al. Infection control assessment of ambulatory surgical centers. *JAMA.* 2010; 9:2273-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.744>
 43. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA, Falagas ME. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? *J Infect.* 2013; 66:401-14. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.028>
 44. Battle SE, Bookstaver PB, Justo JA, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN. Association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and hospital length of stay in Gram-negative bloodstream infections: stratification by prognosis. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:299-304. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw402>
 45. Micek S, Johnson MT, Reichley R, Kollef MH. An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:56. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-56>
 46. Paul, M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:4851-4863. <https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>
 47. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 913-20. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm318>
 48. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med.* 2004; 32:992-7. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000119424.31648.1E>
 49. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med.* 2011; 39:46-51. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7>
 50. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008; 6:751-63. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.5.751>
 51. Micek ST, Hampton N, Kollef M. Risk Factors and Outcome for Ineffective Empiric Treatment of Sepsis Caused by Gram-negative Pathogens: Stratification by Onset of Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 62(1):e01577-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00007-18>
 52. Jiang Z-Q, Wang S-D, Feng D-D, Zhang B-X, Mao S-H, Wu J-N. Epidemiological risk factors for nosocomial bloodstream infections: A four-year retrospective study in China. *J Crit Care.* 2019; 52:92-96. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2019.04.019>
 53. Boszczowski I, Salomão MC, Moura ML, Freire MP, Guimarães T, Cury AP, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in

- Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2019; 61:e29. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201961029>
54. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoğlu K, Hayran M, Ünal S, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Int J Antimicrob Agents. 1999; 13(1):15-19. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(99\)00096-5](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(99)00096-5)
 55. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40(5):373-83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
 56. Gonçalves IR, Ferreira ML, Araujo BF, Campos PA, Royer S, Batistão DWF, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. J Hosp Infect. 2016; 94(4):322-329. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.019>
 57. Campos PA. Disseminação de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente: produção de biofilme, avaliação da virulência e do fitness bacteriano em amostras clínicas produtoras de KPC. Tese [Doutorado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas] - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017. <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2017.72>
 58. Rudnick W, Science M, Thirion DJG, Abdesselam K, Choi KB, Pelude L, et al. Antimicrobial Use Among Adult Inpatients at Hospital Site Within the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program: 2009 to 2016. Antimicrob Resist Infect Control. 2020; 9(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0684-2>
 59. Falcone M, Tiseo G, Antonelli A, Giordano C, Di Pilato V, Bertolucci P, et al. Clinical Features and Outcomes of Bloodstream Infections Caused by New Delhi Metallo- β -Lactamase-Producing *Enterobacterales* During a Regional Outbreak. Open forum infect dis. 2020; 7(2):ofaa011. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa011>
- Patrier J, Timsit, JF. Carbaenem Use in Critically Ill Patients. Curr Opin Infect Dis. 2020; 33(1):86-91. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000622>

