

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Mestrado Profissional em Microbiologia Aplicada

Laura Porto Borba

**AVALIAÇÃO DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS ANTIMICROBIANOS
ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA COM INFECÇÃO CONFIRMADA EM HEMOCULTURA POR
*ENTEROBACTERIALES***

Belo Horizonte
2024

Laura Porto Borba

**AVALIAÇÃO DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS ANTIMICROBIANOS
ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA COM INFECÇÃO CONFIRMADA EM HEMOCULTURA POR
*ENTEROBACTERIALES***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Microbiologia Aplicada da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Microbiologia.

Orientadora: Aline Almeida Bentes

Co-orientador: Santiago Martín Lattar

Belo Horizonte

2024

043

Borba, Laura Porto.

Avaliação dos esquemas terapêuticos antimicrobianos associados à sobrevida em pacientes internados em unidade de terapia intensiva com infecção confirmada em hemocultura por Enterobacterales [manuscrito] / Laura Porto Borba. – 2024.

83 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Aline Almeida Bentes. Co-orientador: Santiago Martín Lattar.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada.

1. Microbiologia. 2. Enterobacteriaceae. 3. Unidades de Terapia Intensiva. 4. Meropeném. I. Bentes, Aline Almeida. II. Lattar, Santiago Martín. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 579



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ATA

ICB - COORDENAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM MICROBIOLOGIA APLICADA

**ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL DE
LAURA PÔRTO BORBA, matrícula 2022710031**

Às 13:30 horas do dia 17 de dezembro de 2024, reuniu-se, no Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Microbiologia da UFMG, a Comissão Examinadora aprovada pelo Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado "AVALIAÇÃO DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS ANTIMICROBIANOS ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA COM INFECÇÃO CONFIRMADA EM HEMOCULTURA POR *ENTEROBACTERIALES*" como requisito final para obtenção do GRAU MESTRE em MICROBIOLOGIA, área de concentração Microbiologia Aplicada. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Erna Geessien Kroon, coordenadora do Curso, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra a candidata, para a apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Aline Almeida Bentes, ICB-UFMG – orientadora APROVADA

Dra. Roberta Maia de Castro Romanelli, UFMG APROVADA

Profa. Silvia Beleza de Moura, ICB, UFMG APROVADA

Pelas indicações A candidata foi considerada APROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão, da qual foi lavrada a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Profa. Aline Almeida Bentes

Dra. Roberta Maia de Castro Romanelli

Profa. Silvia Beleza de Moura

Profa. Erna Geessien Kroon

Coordenadora



Documento assinado eletronicamente por **Roberta Maia de Castro Romanelli, Membro de comissão**, em 17/12/2024, às 17:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aline Almeida Bentes, Assistente**, em 18/12/2024, às 18:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Erna Geessien Kroon, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 18/12/2024, às 18:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Silvia Beleza de Moura, Professora do Magistério Superior**, em 19/12/2024, às 08:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3833560** e o código CRC **E0E329D1**.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ser meu ponto de apoio e fé para superar as adversidades impostas pela vida.

Aos meus pais, Eduardo e Marly, por me ensinarem os valores fundamentais da vida e por me amarem acima de qualquer circunstância.

Ao meu irmão Lucas, por ser a alegria dos meus olhos e minha motivação para sempre seguir em frente com força e determinação.

Aos amigos que fiz nesta jornada, por me apoiarem, e pelos momentos de felicidade. Cada conquista foi mais leve e significativa com a presença de vocês ao meu lado.

Aos meus familiares e amigos de longa data, que me incentivaram e motivaram, sendo verdadeiros pilares de apoio e inspiração.

À minha orientadora, Aline Bentes, pelo acolhimento, por ser sempre tão compreensiva e amável e por me motivar a seguir na carreira acadêmica.

Ao meu co-orientador, Santiago Lattar, por toda atenção dedicada na realização desta pesquisa.

À equipe de farmacêuticos do Complexo Hospitalar de Urgência, pelo convívio e acolhimento durante a extensa coleta de dados.

Aos pacientes incluídos nesta pesquisa, que me permitiram realizá-la.

À minha banca de qualificação, Caio Fagundes e Mônica Vieira, pelas contribuições e orientações que ajudaram a fortalecer este trabalho.

À minha banca de defesa, Sílvia Beleza de Moura, Roberta Romanelli e Vera Lúcia dos Santos pela avaliação criteriosa desta pesquisa.

À professora Erna Geessien, coordenadora do curso, pela liderança e comprometimento fundamentais para o desenvolvimento do programa.

"Conhecer nossos inimigos invisíveis é o primeiro passo para vencê-los."

(Autor desconhecido).

RESUMO

Introdução: As infecções de corrente sanguínea (ICS) estão entre as complicações infecciosas mais graves decorrentes da hospitalização, estando associadas a altas taxas de mortalidade. As *Enterobacterales* classificam-se pelo maior grupo de bastonetes GRAM negativos (BGNs) de importância clínica. A resistência bacteriana tem se mostrado um dos maiores problemas das unidades de terapia intensivas (UTIs), sendo os BGNs, na maioria das vezes, os que apresentam elevada resistência. Estudos indicam que a utilização de doses elevadas de carbapenêmicos demonstraram eficácia superior em relação à dose convencional no tratamento de infecções de corrente sanguínea causadas por *Enterobacterales*. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar os melhores esquemas antimicrobianos para tratar infecções hospitalares em pacientes internados em uma UTI com hemocultura positiva por *Enterobacterales* e detectar fatores protetores associados à sobrevivência destes pacientes. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva com pacientes internados na UTI Adulta de um Complexo Hospitalar de Urgência entre janeiro de 2018 e junho de 2022. O desfecho primário foi classificado em óbito ou alta da UTI com resolução da bacteremia. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste Qui-quadrado e as variáveis numéricas pelo teste de *Mann-Whitney*. Os *Odds Ratios* (OR) ajustados e não ajustados foram calculados por modelos de regressão logística, com análises realizadas no *software* R versão 4.0.3 e nível de significância de 5%. **Resultados:** O estudo avaliou 249 pacientes com hemoculturas positivas para *Enterobacterales*, com média de idade de 51,6 anos, majoritariamente homens (78,3%). Trauma foi o principal motivo de internação (75,5%) e hipertensão a comorbidade mais comum (28,9%). O óbito ocorreu em 54,6% dos casos e esteve associado à idade avançada, tempo de ventilação mecânica, disfunção renal e níveis elevados de lactato. O foco de infecção mais frequente foi pulmonar (38,2%). Quase 84% dos pacientes fizeram uso de antibiótico prévio, 24,9% estavam em hemodiálise e 59,8% em uso de amins. Mais de 33% dos pacientes apresentaram infecções por microrganismos classificados como multirresistentes. A bactéria mais frequente nas culturas foi a *Klebsiella sp*, com 43,4%. A elevação do lactato esteve fortemente associada ao aumento do risco de mortalidade, com um OR ajustado de 2,13 [1,39; 3,48], indicando um aumento de 213% na chance de óbito. Cada dia adicional de ventilação mecânica também

aumentou a probabilidade de mortalidade em 13% (OR de 1,13 [1,06; 1,22]). (OR ajustado de 0,34 [0,13; 0,85]). O uso de meropenem reduziu a mortalidade em 66% (OR 0,34), e o tratamento prolongado (média de 10,1 dias) esteve associado à alta hospitalar ($p < 0,001M$). A dose elevada de meropenem também reduziu o óbito em até 57% (OR 0,43) em pacientes com hemocultura positiva para *Enterobacterales*. O clearance de creatinina apresentou OR ajustado de 0,99 [0,99; 0,99], sugerindo que uma melhor função renal diminui o risco de mortalidade. **Conclusão:** A pesquisa apontou que idade avançada, valores maiores de lactato e o uso prolongado de ventilação mecânica estão associados a um aumento da chance de óbito, enquanto valores maiores de clearance de creatinina e uso de meropenem estão associados a um aumento da chance de alta. A administração de doses maiores de meropenem provavelmente ajuda a garantir que suas concentrações permaneçam acima da concentração inibitória mínima (CIM) dos patógenos, por tempo suficiente para maximizar o efeito bactericida, especialmente contra *Enterobacterales* multirresistentes. A combinação entre meropenem + polimixina apresentou associação com maior chance de óbito e isso pode estar relacionado à gravidade dos casos associados a este esquema terapêutico e à alta nefrotoxicidade da polimixina, que eleva o risco de danos renais em pacientes críticos.

Palavras-chave: *Enterobacteriaceae*; unidades de terapia intensiva; meropenem;

ABSTRACT

Introduction: Bloodstream infections (BSIs) are among the most severe infectious complications resulting from hospitalization, and they are associated with high mortality rates. Enterobacterales represent the largest group of clinically significant Gram-negative rods (GNRs). Bacterial resistance has emerged as one of the biggest challenges in intensive care units (ICUs), with GNRs often exhibiting high resistance. Studies have shown that the use of high doses of carbapenems demonstrated superior efficacy compared to conventional doses in treating bloodstream infections caused by Enterobacterales. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the best antimicrobial regimens for treating hospital-acquired infections in patients admitted to an ICU with positive blood cultures for Enterobacterales and to identify protective factors associated with the survival of these patients. **Methods:** A retrospective, observational, and longitudinal study was conducted with patients admitted to the Adult ICU of an Emergency Hospital Complex between January 2018 and June 2022. The primary outcome was classified as death or discharge from the ICU with resolution of bacteremia. Categorical variables were compared using the Chi-square test, and numerical variables were compared using the Mann-Whitney test. Both adjusted and unadjusted Odds Ratios (OR) were calculated using logistic regression models, with analyses performed in R version 4.0.3 and a 5% significance level. **Results:** The study assessed 249 patients with positive blood cultures for Enterobacterales, with a mean age of 51.6 years, predominantly male (78.3%). Trauma was the leading cause of admission (75.5%), and hypertension was the most common comorbidity (28.9%). Death occurred in 54.6% of cases and was associated with advanced age, mechanical ventilation time, renal dysfunction, and elevated lactate levels. The most common source of infection was pulmonary (38.2%). Nearly 84% of patients had previous antibiotic use, 24.9% were undergoing hemodialysis, and 59.8% were receiving vasopressors. More than 33% of patients had infections caused by multidrug-resistant microorganisms. The most frequent pathogen in the cultures was *Klebsiella* sp. (43.4%). Elevated lactate levels were strongly associated with an increased risk of mortality, with an adjusted OR of 2.13 [1.39; 3.48], indicating a 213% increase in the risk of death. Each additional day of mechanical ventilation also increased the likelihood of mortality by 13% (OR 1.13 [1.06; 1.22]). The use of meropenem reduced mortality by 66% (OR 0.34), and prolonged treatment (mean of 10.1 days) was associated with

hospital discharge ($p < 0.001$). The use of high doses of meropenem also reduced mortality by up to 57% (OR 0.43) in patients with positive blood cultures for Enterobacterales. Creatinine clearance showed an adjusted OR of 0.99 [0.99; 0.99], suggesting that better renal function decreases the risk of mortality. **Conclusion:** The study pointed out that advanced age, higher lactate levels, and prolonged mechanical ventilation were associated with an increased risk of death, while higher creatinine clearance and the use of meropenem were associated with an increased chance of discharge. Administering higher doses of meropenem helps ensure that its concentrations remain above the minimum inhibitory concentration (MIC) of pathogens for a sufficient duration to maximize the bactericidal effect, especially against multidrug-resistant Enterobacterales. The combination of meropenem + polymyxin was associated with a higher risk of death, which may be related to the severity of cases and the high nephrotoxicity of polymyxin, which increases the risk of renal damage in critically ill patients.

Keywords: Enterobacteriaceae; intensive care units; meropenem.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Principais mecanismos de resistência bacteriana	23
Quadro 1 - Classificação das beta-lactamases, resistência e possíveis opções terapêuticas	25
Figura 2 - Estrutura das penicilinas	31
Figura 3 - Estrutura das cefalosporinas	32
Figura 4 - Estrutura dos carbapenêmicos	32
Figura 5 - Estrutura do aztreonam (monobactâmico)	33
Figura 6 - Estrutura da gentamicina (aminoglicosídeo)	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise descritiva dos 249 pacientes com hemocultura positiva para <i>Enterobacterales</i> .	43
Tabela 2 – Análise descritiva dos antimicrobianos utilizados nos 249 pacientes com infecções por <i>Enterobacterales</i> internados na UTI (janeiro de 2018 - junho de 2022).	46
Tabela 3 – Análise descritiva dos microrganismos isolados nas hemoculturas dos 249 pacientes com infecções por <i>Enterobacterales</i> e das enzimas de resistência encontradas.	48
Tabela 4 – Análise estatística dos 249 pacientes internados na UTI em relação aos desfechos alta e óbito (janeiro 2018 - junho 2022).	49
Tabela 5 – Comparação dos esquemas antimicrobianos utilizados pelos 249 pacientes com infecção por <i>Enterobacterales</i> com o desfecho alta ou óbito.	52
Tabela 6 – Comparação entre os antimicrobianos utilizados com o desfecho alta ou óbito.	53
Tabela 7 – Comparação entre os resultados da hemocultura e o desfecho alta ou óbito.	55
Tabela 8 – Valores do <i>odds ratio</i> (OR) ajustados e não ajustados com seus respectivos intervalos de 95% de confiança para o desfecho óbito.	57
Tabela 9 – Valores de OR com seus intervalos de 95% de confiança no modelo com uso por dose dos antibióticos e resultado da hemocultura para o desfecho óbito.	58
Tabela 10 – Valores de OR com seus intervalos de 95% de confiança no modelo com o perfil de sensibilidade, o uso por dose dos antibióticos, os tempos de internação e de ventilação mecânica e o clearance de creatinina para o desfecho óbito.	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AmpC	Ampicilinase
ANVISA	Agência Nacional De Vigilância Sanitária
ATM	Antimicrobiano
AUC	<i>Area Under The Curve</i>
BGN	Bastonete GRAM Negativo
BrCast	<i>Brazilian Committee For Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
CEP	Comitê De Ética E Pesquisa
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical And Laboratory Standard Institute</i>
Cmax	Concentração Máxima
CVC	Cateter Venoso Central
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
eCIM	<i>Carbapenem Inactivation Method Using Edta</i>
EPS	Exopolissacarídeos
ERC	<i>Enterobacterales</i> Resistentes Aos Carbapenêmicos
ESBL	Beta-Lactamases De Espectro Estendido
EUA	Estados Unidos Da América
ExPEC	<i>Extraintestinal Pathogenic Escherichia Coli</i>
FHEMIG	Fundação Hospitalar Do Estados De Minas Gerais
GNR	<i>GRAM Negative Rods</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIJPII	Hospital Infantil João Paulo II
HJXXIII	Hospital João XXIII
HMAL	Hospital Maria Amélia Lins
ICS	Infecção De Corrente Sanguínea
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
ILAS	Instituto Latino-Americano De Sepsis
IMP	Imipenase
IRAS	Infecções Relacionadas À Assistência À Saúde
KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemase

MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
MBL	Metalo-Beta-lactamase
mCIM	<i>Modified Carbapenem Inactivation Method</i>
NDM	<i>New Delhi Metalobetalactamase</i>
OMS	Organização Mundial Da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
OXA-48	Oxacilinase
PAV	Pneumonia Associada À Ventilação
PBPs	<i>Penicillin Binding Proteins</i>
PCR	Proteína C Reativa
PK/PD	<i>Pharmacokinetic/Pharmacodynamic</i>
RNA	Ácido Ribonucleico
SIGH	Sistema Integrado De Gestão Hospitalar
TCLE	Termo De Consentimento Livre E Esclarecido
UTI	Unidade De Terapia Intensiva
VIM	Verona Imipenemase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	17
1.1 Infecções Relacionadas à assistência à saúde (IRAS).....	17
1.2 <i>Enterobacterales</i>	18
1.2.1 <i>Escherichia coli</i>	18
1.2.2 <i>Klebsiella sp.</i>	19
1.2.3 <i>Enterobacter sp.</i>	20
1.2.4 <i>Serratia sp.</i>	20
1.2.5 <i>Proteus sp.</i>	21
1.2.6 <i>Providencia sp.</i>	21
1.2.7 <i>Morganella sp.</i>	22
1.2.8 <i>Citrobacter sp.</i>	22
1.3 Resistência Microbiana.....	22
1.3.1 Alteração na permeabilidade da membrana	23
1.3.2 Bomba de Efluxo.....	24
1.3.3 Alterações do sítio-alvo	24
1.3.4 Enzimas de Resistência.....	24
1.3.5 Mecanismo de transferência de genes.....	27
1.3.6 Biofilmes.....	27
1.4 Terapia antimicrobiana e mecanismo de ação dos antimicrobianos.....	28
1.4.1 Inibição da Síntese da Parede Celular Bacteriana	29
1.4.2 Inibição da Síntese de Proteínas (Tradução)	29
1.4.3 Inibição da Síntese de Ácido Nucleico.....	29
1.4.4 Inibição do Metabolismo dos Folatos.....	30
1.4.5 Danos à Membrana Celular.....	30
1.5 Principais Classes de Antimicrobianos no Tratamento de Infecções por <i>Enterobacterales</i>	30
1.5.1 Beta-lactâmicos.....	30
1.5.1.1 Penicilinas	31
1.5.1.2 Cefalosporinas.....	31
1.5.1.3 Carbapenêmicos.....	32
1.5.1.4 Monobactâmicos.....	33

1.5.2 Aminoglicosídeos.....	33
1.5.3 Polimixinas.....	34
1.6 Farmacocinética e Farmacodinâmica.....	35
1.6.1 Efetividade da infusão estendida e dose elevada no tratamento de infecções por <i>Enterobacterales</i>	35
2. JUSTIFICATIVA	37
3.OBJETIVOS	38
3.1 Objetivo Geral.....	38
3.2 Objetivos Específicos.....	38
4. METODOLOGIA	39
4.1 Tipo/desenho do estudo.....	39
4.2 Local de estudo.....	39
4.3 Período de análise.....	39
4.4 População/amostra.....	39
4.5 Variáveis/objeto de observação	40
4.6 Coleta e análise de dados/conteúdo.....	40
4.7 Considerações Éticas e Justificativa para dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	42
5. RESULTADOS	43
6. DISCUSSÃO	60
7. CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	69
ANEXOS	79

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Infecções Relacionadas à assistência à saúde (IRAS)

O ambiente hospitalar é considerado um grande reservatório de patógenos virulentos e oportunistas (MOTA et al., 2018). As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são definidas como qualquer infecção adquirida no hospital ou em qualquer outro serviço de saúde que não estavam presentes ou em incubação no momento de admissão do paciente, podendo se manifestar durante a internação ou mesmo após a alta (NAUE et al., 2019).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as IRAS representam um dos mais importantes problemas de saúde pública, pois são os eventos adversos associados à assistência à saúde mais frequentes (MAGALHÃES et al., 2019).

Dentre as principais IRAS destacam-se a pneumonia associada à ventilação (PAV), infecção urinária relacionada ao uso de sonda e infecção de corrente sanguínea (ICS) associada ao cateter venoso (OLIVEIRA et al., 2022).

As infecções de corrente sanguínea estão entre as complicações infecciosas mais graves decorrentes da hospitalização, estando associadas a altas taxas de mortalidade e tempo de internação prolongado. Tais infecções estão frequentemente associadas a utilização de dispositivos invasivos, principalmente o cateter venoso central (CVC) (MITT et al., 2009).

Os pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) apresentam maiores riscos de adquirir infecções, pois o ambiente mostra-se favorável à presença de agentes patogênicos, maior fluxo de pacientes submetidos a cirurgias, longo tempo de internação, uso de medicamentos imunossupressores, estado imunológico do paciente e a própria doença de base, além da elevada taxa de administração de antimicrobianos (NAUE et al., 2019). Acredita-se que cerca de 30% das infecções nosocomiais ocorram nesse local, e considerando os principais patógenos associados às infecções nosocomiais, destacam-se os bastonetes GRAM negativos (DIEKEMA et al., 2003; MOTA et al., 2018).

Os bastonetes GRAM negativos (BGN) são um grupo de bactérias assim chamadas devido à sua forma alongada e cilíndrica, que se assemelha a um bastonete quando observados ao microscópio. As paredes celulares dos bastonetes

GRAM negativos contém três componentes localizados fora da camada de peptidoglicano: lipoproteína, membrana externa e lipopolissacarídeos (BROOCKS et al., 2012).

A membrana externa é quimicamente distinta de todas as outras membranas biológicas, formada por uma dupla camada fosfolipídica, e possui canais especiais, constituídos por moléculas protéicas denominadas porinas, que permitem a difusão passiva dos compostos hidrofílicos de baixo peso molecular, tais como açúcares, aminoácidos e certos íons (BROOCKS et al., 2012). Dentre os principais bastonetes GRAM negativos associados a infecções nosocomiais, destacam-se as *Enterobacterales*, ordem de bactérias que pertencem à classe *Gammaproteobacteria* (MOTA et al., 2018).

1.2 *Enterobacterales*

As *Enterobacterales* constituem uma ordem de bastonetes GRAM negativos fermentadores de glicose, móveis, com flagelos peritríquios ou imóveis, não formadores de esporos e apresentam crescimento aeróbico e anaeróbico facultativamente. Estão presentes no ambiente como solo e água, e também no trato gastrointestinal de seres humanos e animais (BROOCKS et al., 2012).

Classificam-se pelo maior e mais heterogêneo grupo de BGNs de importância clínica. Estes BGNs fermentadores causam uma grande variedade de infecções nos seres humanos, e são constantemente associados a infecções intestinais, respiratórias e de trato urinário que ocorrem em unidade de terapia intensiva (BROOCKS et al., 2012).

A ordem abrange muitos gêneros: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, e outros. As *Enterobacterales* expressam uma variedade de antígenos que incluem o antígeno somático O (lipopolissacarídeo), o capsular K e o flagelar H. Esses antígenos são fatores de virulência e podem ser usados para sorotipagem desses microrganismos (BROOCKS et al., 2012).

1.2.1 *Escherichia coli*

E. coli é um bastonete GRAM negativo, não formador de esporos, que pode

ser imóvel ou móvel, neste caso através de flagelos peritríquios. São bactérias mesófilas com temperatura ótima de crescimento próxima aos 37°C e são capazes de crescer em ambiente aeróbico ou anaeróbico, sendo classificadas como anaeróbios facultativos. Fermentam a glicose, a lactose e outros açúcares, com possível formação de gás; são catalase negativos (ROCHA, 2021).

É denominada como o patógeno mais comum das infecções de trato urinário e responsável por cerca de 90% das infecções de trato urinário em mulheres jovens (BROOCKS et al., 2012). A maioria dos isolados de *E. coli* de infecções sintomáticas de trato urinário, corrente sanguínea, líquido cefalorraquidiano, trato respiratório e peritônio pode ser diferenciada dos comensais em virtude de seus perfis distintos de fatores de virulência (FAUCI; KASPER, 2017).

Algumas cepas de *E. coli* são capazes de sobreviver, e possivelmente se reproduzir, fora do ambiente intestinal, sendo chamadas de *E. coli* Extraintestinal (ExPEC) (JANG et al., 2017). As cepas deste grupo também estão relacionadas com a aquisição de novos genes de resistência a antibióticos (MANGES et al., 2019).

As cepas que causam infecções expressam o antígeno K e formam um tipo específico de fímbria que se liga à substância P do grupo sanguíneo. Tais microrganismos produzem hemolisina, que é citotóxica e facilita a invasão dos tecidos. Quando o hospedeiro encontra-se imunocomprometido, a *E. coli* pode causar bacteremia e sepse (FAUCI; KASPER, 2017).

1.2.2 *Klebsiella sp*

Klebsiella sp. é um bastonete GRAM negativo anaeróbio facultativo, mas com melhor crescimento em condições aeróbias, não esporulado, imóvel, produz colônias grandes e gomosas quando cultivadas em placas com ágar sangue (SANTOS, 2022).

Sua patogenicidade pode ser atribuída à produção de enterotoxina estável ao calor; à habilidade de metabolizar a lactose; à presença de cápsula ou lipopolissacarídeo; à presença de adesinas com ou sem fímbrias que favorece sua adesão às mucosas e à capacidade de inibição da ativação dos componentes do complemento, protegendo a bactéria dos fatores bactericidas do soro, levando à infecção das células epiteliais do trato urogenital, respiratório e intestinal (SANTOS, 2022).

A *Klebsiella pneumoniae* caracteriza-se por ser uma espécie importante entre os *Enterobacterales* do ponto de vista médico (FAUCI; KASPER, 2017). As doenças causadas por *K. pneumoniae* geralmente estão relacionadas com o estado imunológico do hospedeiro, e sua gravidade muitas vezes é potencializada devido à virulência da cepa. Um fato acerca da *K. pneumoniae* é sua crescente resistência a múltiplos antimicrobianos, incluindo os carbapenêmicos, que são normalmente usados como último recurso para tratar infecções resistentes (SOUSA et al., 2019).

1.2.3 *Enterobacter sp*

Bactérias do gênero *Enterobacter sp.* tendem a se agrupar em arranjos isolados ou formar cadeias curtas de células. Fermentam lactose, e muitas contêm cápsulas que produzem colônias mucóides e são móveis. *E. cloacae*, e *E. aerogenes* causam a maioria das infecções por *Enterobacter*. (BROOCKS et al., 2012).

Esses microrganismos causam um largo espectro de infecções hospitalares como pneumonia, infecções do trato urinário, em feridas operatórias ou sítios cirúrgicos e em dispositivos infectados. A maior parte das cepas possui uma beta-lactamase cromossômica chamada Ampicilinase (AmpC), que as torna intrinsecamente resistentes à ampicilina e a cefalosporinas de primeira, segunda e terceira gerações, antimicrobianos comumente utilizados em profilaxias cirúrgicas (BROOCKS et al., 2012).

1.2.4 *Serratia sp*

É um bastonete GRAM negativo anaeróbio facultativo, móvel e oportunista que produz o pigmento vermelho prodigiosina (HADDIX; SHANKS, 2018). As espécies de *Serratia* produzem as enzimas lipase, gelatinase e dnase que são importantes fatores de sua patogenicidade. O gênero *Serratia* é considerado atualmente uma bactéria emergente, causando infecções hospitalares graves (MENEZES et al., 2004).

A espécie *Serratia marcescens* é responsável por mais de 90% das infecções do gênero *Serratia* (HADDIX; SHANKS, 2018). O trato respiratório, geniturinário, corrente sanguínea e feridas operatórias são os locais mais comuns de infecção. A

resistência à polimixina e à cefalotina é uma característica diferencial adicional (FAUCI; KASPER, 2017).

1.2.5 *Proteus sp*

Tais bactérias podem ser geralmente encontradas em infecções das vias urinárias e causar bacteremia (BROOCKS et al., 2012). A principal espécie responsável pelas infecções é o *Proteus mirabilis*, causando 90% dos casos (FAUCI; KASPER, 2017).

As espécies de *Proteus* produzem urease, resultando em rápida hidrólise da ureia, com liberação de amônia. Por conseguinte, nas infecções do trato urinário causadas por *Proteus*, a urina torna-se alcalina, favorecendo a formação de cálculos e tornando a acidificação praticamente impossível. A rápida motilidade do *Proteus* pode contribuir para invasão do trato urinário pelo microrganismo (BROOCKS et al., 2012).

É preocupante a resistência intrínseca desta espécie às polimixinas, além disso, a aquisição de genes de resistência como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e *New Delhi* metalobetalactamase (NDM) por este patógeno é cada vez mais frequente, diminuindo o número de antimicrobianos disponíveis para tratamento (BELTRÃO, 2021).

1.2.6 *Providencia sp*

Providencia é um gênero de bactérias GRAM negativas caracterizadas como anaeróbias facultativas, móveis e em forma de bastonete. Esses patógenos são amplamente associados aos casos de bacteriúria e bacteremia, especialmente, em pacientes hospitalizados submetidos a algum procedimento invasivo (SILVA, 2021).

Dentre suas espécies, *P. rettgeri*, *P. alcalifaciens* e *P. stuartii* estão presentes na microbiota intestinal normal, sendo a espécie *Providencia stuartii* uma das mais virulentas e frequentemente associada a infecções urinárias (BROOCKS et al., 2012).

Além disso, podem causar uma variedade de infecções oportunistas em queimaduras, lesões cutâneas ou de sítios cirúrgicos, pneumonia e bacteremia. A patogenicidade dessa bactéria deve-se, em grande parte, à resistência intrínseca

conferida por genes que codificam enzimas do tipo AmpC (SILVA, 2021).

1.2.7 *Morganella sp*

É um bastonete GRAM negativo, móvel, capaz de fermentar vários açúcares e ocorre principalmente em forma de bastonetes isolados, mas pode se agrupar em pares ou em cadeias curtas (ANDRADE et al., 2023).

Como membro da ordem *Enterobacterales*, esta bactéria raramente é a causa de infecção nosocomial. Contudo esta espécie de bactéria é frequentemente encontrada na microbiota intestinal de seres humanos, sendo considerado um patógeno oportunista incomum que tem o potencial de produzir infecção, principalmente feridas pós-operatórias e infecções do trato urinário (NASCIMENTO et al., 2021).

1.2.8 *Citrobacter sp*

As espécies *Citrobacter freundii* e *Citrobacter koseri* causam a maioria das infecções em humanos, sendo o trato urinário responsável por 40 a 50% das infecções, porém podem acometer o sistema respiratório, sítios cirúrgicos e causar infecção de corrente sanguínea. Os hospedeiros afetados geralmente são imunocomprometidos ou têm alguma comorbidade (FAUCI; KASPER, 2017).

1.3 Resistência Microbiana

A resistência microbiana é atualmente um grave problema de saúde pública e está relacionada com o aumento do tempo de internação, dos custos de tratamento e das taxas de morbimortalidade dos pacientes (SILVA; NOGUEIRA, 2021; WHO, 2015). Estima-se que as infecções causadas por patógenos resistentes aos antimicrobianos causem 700.000 mortes a cada ano em todo o mundo. Na China, este número pode chegar a 100 mil (ANVISA, 2021).

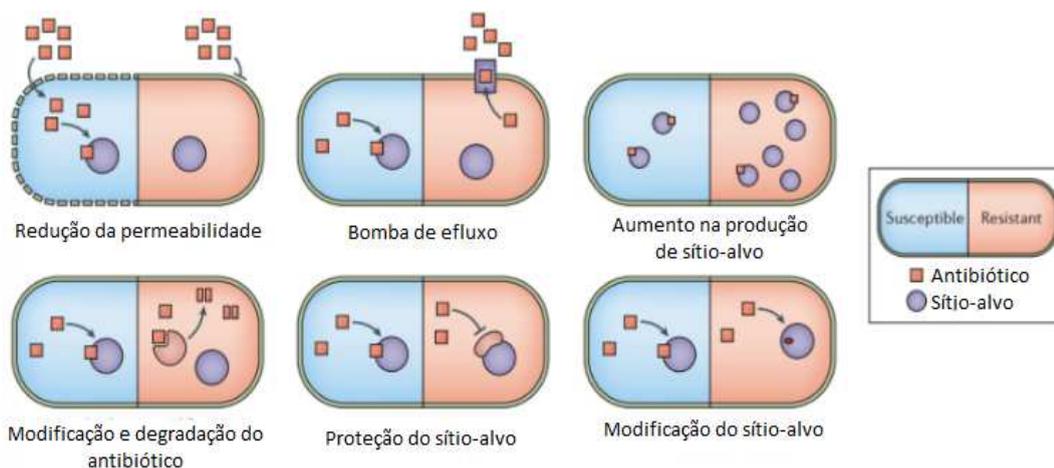
Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), se este cenário não mudar, a resistência microbiana pode causar 10 milhões de mortes a cada ano até 2050 e danos catastróficos à economia (ANVISA, 2021). A resistência microbiana refere-se a linhagens de microrganismos que possuem a capacidade de se

multiplicar na presença de concentrações de antimicrobianos mais elevadas do que as doses terapêuticas (NAUE et al., 2019).

As bactérias podem apresentar resistência intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca está ligada ao gênero e espécie das bactérias, já a resistência adquirida acontece através de mutações do próprio gene, ou pela aquisição dos genes de resistência (UNICAMP, 2019).

Os principais mecanismos de resistência são: redução da permeabilidade da membrana, sistemas de efluxo hiperexpresso, produção de enzimas que degradam ou modificam o antimicrobiano, alteração, bloqueio ou proteção do sítio alvo. (DALMOLIN et al., 2022).

Figura 1 - Principais mecanismos de resistência bacteriana.



Fonte: Adaptado de Dalmolin *et. al.*, 2022.

1.3.1 Alteração na permeabilidade da membrana

A resistência ocorre pela mudança na estrutura da parede celular e pela alteração das porinas ou ausência delas, originando uma permeabilidade seletiva, ou mesmo uma impermeabilidade ao antimicrobiano. Esse tipo de resistência se dá em específico aos bastonetes GRAM negativos devido à conformidade de sua parede celular. Esta resistência frequentemente ocorre com cefalosporinas de 4ª geração (cefepime) e carbapenêmicos (DALMOLIN et al., 2022).

1.3.2 Bomba de Efluxo

O sistema de efluxo é um mecanismo natural das bactérias com função de excretar substâncias tóxicas resultantes dos metabolismos. A resistência decorre do aumento da atividade desse mecanismo, ou pelo aumento desses sítios. Os antimicrobianos que mais comumente sofrem ação destes mecanismos são os macrolídeos, fluoroquinolonas e tetraciclinas (DALMOLIN et al., 2022).

1.3.3 Alterações do sítio-alvo

Tais modificações acontecem no gene da própria bactéria e podem ocorrer através de alterações no sítio-alvo do antimicrobiano, proteção ou bloqueio do sítio-alvo. Um exemplo de alteração do sítio alvo são as mutações na região de resistência às quinolonas, onde alterações nos genes *gyrA* e ou *parC* alteram enzimas topoisomerase IV e/ou DNA gyrase, que atuam na duplicação do ácido desoxirribonucleico (DNA). No bloqueio do sítio alvo ocorre a produção de enzimas ou estruturas celulares que impedem a ligação do antimicrobiano ao sítio-alvo (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

1.3.4 Enzimas de Resistência

As bactérias podem possuir genes que codificam a produção de enzimas com capacidade de modificar ou inativar de maneira irreversível os antimicrobianos, como as beta-lactamases, as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e as cloranfenicol acetiltransferases (DALMOLIN et al., 2022).

As beta-lactamases são altamente prevalentes e agem hidrolisando o anel beta-lactâmico presente nos antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos, podendo fornecer resistência às penicilinas, cefalosporinas, carbapenênicos e monobactâmicos. A classificação das beta-lactamases habitualmente utilizada é a Classificação de Ambler, que as divide em classe A, B, C e D (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016).

Quadro 1 - Classificação das beta-lactamases, resistência e possíveis opções terapêuticas.

Enzima	Resistência	Opções terapêuticas
Classe A		
β -lactamases de espectro estreito	Penicilinas naturais e aminopenicilinas	Oxacilina e Amoxicilina-Clavulanato
β -lactamases de espectro estendido (ESBL)	Penicilinas, Cefalosporinas e Aztreonam	Carbapenêmicos
Carbapenemases	Todos os beta-lactâmicos	Ceftazidima-Avibactam, Polimixinas, Aminoglicosídeos
Classe B		
Metalo-betalactamases	Todos os β -lactâmicos (exceção Aztreonam), inibidores da beta-lactamase	Aztreonam, Polimixinas
Classe C		
Cefalosporinases	Penicilinas e Cefalosporinas até terceira geração	Carbapenêmicos
Classe D		
Oxacilinases	Penicilinas e Carbapenêmicos	Ceftazidima-Avibactam, Polimixinas

Fonte: Adaptado de Santajit et.al., 2016 e Dalmolin et.al., 2022.

As carbapenemases têm a capacidade de hidrolisar não apenas os carbapenêmicos, mas também cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos. Três grandes classes de carbapenemases são encontradas em Enterobacterales: as carbapenemases de serina, como a KPC; as metalo-beta-lactamases (MBL), sendo os tipos mais frequentes a Imipenemase (IMP), a Verona Imipenemase (VIM) e a New Delhi Metalo-beta-lactamase (NDM); e as OXA-carbapenemases, sendo a Oxacilinase (OXA-48) a mais prevalente em Enterobacterales (ANVISA, 2013).

A produção de carbapenemases dos tipos KPC e NDM é um importante mecanismo enzimático de resistência aos carbapenêmicos em bactérias da família *Enterobacteriaceae*. Estas enzimas degradam os antibióticos beta-lactâmicos e são codificadas pelos genes *blaKPC* e *blaNDM*, que podem estar localizados em elementos genéticos móveis como plasmídeos e transposons (MARTINS et al., 2021).

A enzima KPC foi descoberta em um isolado de *Klebsiella pneumoniae* proveniente de um hospital da Carolina do Norte/Estados Unidos em 1996. O isolado mostrou-se resistente a todos os beta-lactâmicos, incluindo carbapenêmicos. Esta carbapenemase do tipo serina demonstrou rápida expansão nos Estados Unidos da América (EUA) e Europa e, atualmente, é a carbapenemase mais disseminada mundialmente. Os países com alta prevalência de isolados produtores de KPC compreendem EUA, Argentina, Colômbia, Brasil, Itália, Grécia, e países da Ásia Oriental, em particular a China (ANVISA, 2021).

No Brasil, a KPC é vista como endêmica em todo país, e apesar de ser frequentemente encontrada em *K. pneumoniae*, a enzima está presente em outras espécies de *Enterobacterales* e em espécies não pertencentes à família *Enterobacteriaceae* (ANVISA, 2021). Em várias regiões do mundo, as KPCs são a etiologia mais comum da resistência aos carbapenêmicos. Na China, a resistência aos carbapenêmicos em *K. pneumoniae* aumentou de 3% em 2005 para 21% em 2017, principalmente mediada através da KPC (WANG et al., 2022).

Outra enzima significativa epidemiologicamente no contexto mundial é a OXA-48. Sua primeira descrição foi relatada em 2004, após isolados produtores de OXA-48 serem relatados como fonte de surtos hospitalares na Turquia e detectados em países do sul da Europa e África. Atualmente a enzima já foi identificada em todos os continentes e em diversas bactérias de importância clínica da ordem *Enterobacterales* (ANVISA, 2021).

A enzima com disseminação mundial e elevada importância epidemiológica mais recentemente identificada foi a *New Delhi metalobetalactamase* (NDM). O primeiro relato de NDM deu-se em 2008 na Suécia, em um isolado de *K. pneumoniae* originário de um paciente hospitalizado na Índia. Estudos indicam a propagação de NDM e suas mais de 20 variantes em diversas regiões do mundo, sendo encontradas em todos os continentes (ANVISA, 2021).

No Brasil, o primeiro caso de NDM foi detectado em 2013, em Porto Alegre,

em um isolado de *P. rettgeri* e em *Enterobacter cloacae*. Atualmente, outros estudos mostram a disseminação entre outras espécies, como *Morganella morganii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter freundii* e inclusive entre os não-fermentadores como *Acinetobacter baumannii* (ANVISA, 2021). Do ponto de vista clínico e epidemiológico as carbapenemases do tipo KPC e NDM são de extrema relevância pois ambas apresentam rápida e ampla disseminação mundial (ANVISA, 2013).

1.3.5 Mecanismo de transferência de genes

O DNA das *Enterobacterales* pode ser transferido entre os microrganismos e incorporado no receptor, alterando permanentemente sua composição. Este processo é conhecido como transferência horizontal de genes. Três mecanismos são responsáveis pela transferência dos genes entre as bactérias - conjugação, transdução e transformação (BROOCKS et al., 2012).

A conjugação requer o contato da bactéria doadora com a receptora para a transferência de uma fita de DNA. Os plasmídeos, DNA circulares, são frequentemente transferidos por conjugação (BROOCKS et al., 2012).

A transdução é a recombinação genética mediada por fagos nas bactérias. Essas populações têm sido utilizadas para transferir genes de uma bactéria para outra. Os fagos temperados são os veículos preferidos para a transferência de genes, visto que a infecção de bactérias receptoras em condições que favorecem a lisogenia minimiza a lise celular e, por isso, favorece a sobrevivência das cepas recombinantes (BROOCKS et al., 2012).

A transformação consiste na aquisição de DNA do meio extracelular. A captação direta do DNA do doador por bactérias receptoras depende de sua competência para a transformação (BROOCKS et al., 2012).

1.3.6 Biofilmes

Existe ainda, a formação dos biofilmes, que são definidos como uma comunidade de microrganismos aderidos à uma superfície sólida e envolvidos por uma matriz de exopolissacarídeos (EPS) que contém carboidratos, proteínas, e ácidos nucleicos. A matriz de EPS é produzida pelos próprios microrganismos e lhes confere resistência mecânica e antimicrobiana, tornando os biofilmes uma fonte

contínua de contaminação (SOUSA et al., 2017). A formação de biofilme está comumente associada a infecções de dispositivos médicos e é considerada relevante em algumas doenças espontâneas, como endocardite, periodontite e sepse (DONLAN; COSTERTON, 2002).

Um dos mais importantes fatores de virulência dos biofilmes é a capacidade dos microrganismos que o compõem de aderir a superfícies inertes e colonizar tais superfícies. Para os microrganismos, a adesão a superfícies inertes é, em primeiro lugar, um mecanismo de sobrevivência, no entanto, é também um fator importante uma vez que este passo promove a produção e secreção de moléculas como polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos que farão parte da matriz que envolve o biofilme (HENRIQUES et al., 2013).

Quando se agregam em uma comunidade de microrganismos, as bactérias presentes nos biofilmes passam a habitar em estreita proximidade com outras bactérias da mesma linhagem ou de espécies distintas permitindo assim o desenvolvimento de mecanismos rudimentares de comunicação bacteriana, cujo fenômeno é conhecido por “*quorum sensing*”. O *quorum sensing* controla a expressão de genes de virulência em numerosos microrganismos. Em alguns casos, esse fenômeno tem se mostrado relevante para a virulência bacteriana *in vivo* (ANTUNES et al., 2010).

A matriz de EPS promove a penetração limitada do antimicrobiano, alteração da taxa de crescimento dos microrganismos que compõem o biofilme, assim como outras alterações fisiológicas, incluindo a expressão de possíveis genes de resistência. Muitas infecções causadas por biofilmes são frequentemente difíceis de erradicar, transformando-se em infecções recorrentes. Atualmente é amplamente reconhecido o aumento da resistência a múltiplos antibióticos e, quando relacionado à biofilmes, torna-se um problema de particular gravidade (HENRIQUES et al., 2013).

1.4 Terapia antimicrobiana e mecanismo de ação dos antimicrobianos

A resistência bacteriana tem se mostrado um dos maiores problemas das UTIs, sendo os BGNs, na maioria das vezes, os que apresentam elevada resistência, gerando consequências ao paciente pela falta de opção terapêutica (MOTA et al., 2018). O uso racional de antimicrobianos é uma das metas

determinadas pela OMS para o século XXI. O conhecimento dos princípios gerais que embasam o uso de antimicrobianos, bem como suas propriedades e características básicas, são essenciais para uma escolha terapêutica apropriada (ILAS, 2022).

Os antimicrobianos são agrupados em classes, de acordo com sua estrutura química e mecanismos de ação. A estrutura molecular de cada antimicrobiano define os mecanismos de ação que serão empregados por ele. (ANDRADE; LÚCIA, 2017).

1.4.1 Inibição da Síntese da Parede Celular Bacteriana

As bactérias possuem uma camada externa rígida denominada parede celular, a qual mantém a forma e o tamanho do microrganismo, permitindo que a pressão osmótica interior mantenha-se estável. Os inibidores da síntese da parede celular atuam ao nível da síntese do peptidoglicano, impedindo sua síntese. (MURRAY et al., 2014).

Os antimicrobianos que interferem na síntese da parede celular e promovem a lise da célula são da classe dos glicopeptídeos, fosfomicinas e beta-lactâmicos (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

1.4.2 Inibição da Síntese de Proteínas (Tradução)

Os ribossomos bacterianos são organelas celulares onde ocorre a síntese de proteínas, atuando fármacos como os aminoglicosídeos, tetraciclina, cloranfenicol, lincosamida e oxazolidinonas, inibindo ou modificando o processo de síntese de proteínas, se ligando a uma das duas subunidades formadoras do ribossomo, evitando a síntese de enzimas necessárias ao metabolismo e impedindo o crescimento bacteriano (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

1.4.3 Inibição da Síntese de Ácido Nucleico

Os antimicrobianos que atuam por este método inibem a síntese de ácido nucleico por ligação ao RNA polimerase ou inibição do DNA-girase, provocando o efeito bactericida. Os antimicrobianos que interferem na síntese dos ácidos nucleicos são: sulfonamidas, quinolonas e rifampicina. As sulfonamidas e o

trimetoprim inibem a síntese de nucleotídeos, as quinolonas inibem a síntese de DNA, e a rifampicina a síntese de ácido ribonucleico (RNA) (LEVINSON, 2010).

1.4.4 Inibição do Metabolismo dos Folatos

Os antimicrobianos inibidores de folato, conhecidos como sulfonamidas e trimetoprim, atuam inibindo a síntese de ácido fólico, que é primordial para a produção das bases nitrogenadas e síntese de DNA e RNA nas células bacterianas. As sulfonamidas e o trimetoprim bloqueiam diferentes etapas da síntese de folato, que é um cofator necessário para a síntese de DNA e RNA impedindo que os processos celulares ocorram (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

1.4.5 Danos à Membrana Celular

A membrana citoplasmática das bactérias possui uma estrutura distinta das células humanas, podendo ser facilmente rompida por determinados agentes. Os antimicrobianos que possuem atividade detergente, danificam seletivamente as membranas que contenham fosfatidiletanolamina, um dos principais componentes das membranas bacterianas, penetrando da membrana externa para a membrana interna da bactéria (BROOCKS et al., 2012)

Exemplos deste mecanismo de ação são as polimixinas que são moléculas anfipáticas tensoativas que interagem com as moléculas de polissacarídeos presentes na membrana externa, indisponibilizando o cálcio e o magnésio necessário para a estabilidade da membrana, desestabilizando-a, alterando sua permeabilidade e causando vazamento do conteúdo intracelular (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

1.5 Principais Classes de Antimicrobianos no Tratamento de Infecções por *Enterobacterales*

1.5.1 Beta-lactâmicos

Os antimicrobianos beta-lactâmicos foram os primeiros a serem descritos e são até hoje, mesmo após quase 100 anos da sua descoberta, o maior grupo de

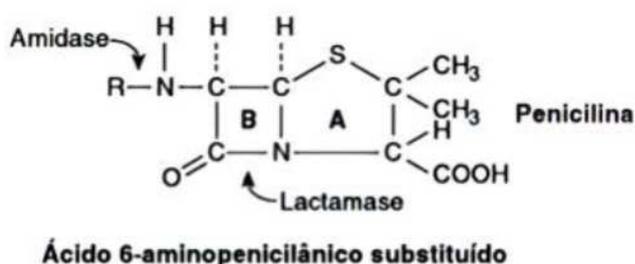
antimicrobianos usados na prática clínica. Apresentam em sua estrutura o anel-beta-lactâmico, responsável pela ação desses fármacos. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese da parede celular bacteriana através da ligação covalente com a proteína ligadora de penicilina (PBPs – *penicillin binding proteins*). (ANDRADE; LÚCIA, 2017).

A classe dos beta-lactâmicos é constituída por quatro subclasses distintas: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos, que compartilham características químicas e mecanismo de ação em virtude de seu anel lactâmico de quatro membros (KATZUNG, 2012).

1.5.1.1 Penicilinas

As penicilinas apresentam um anel tiazolidínico fixado a um anel beta-lactâmico que transporta um grupo amino secundário (figura 2). Penicilinas de espectro ampliado como ampicilina apresentam maior atividade contra GRAM negativos, entretanto, mostram-se relativamente sensíveis à hidrólise pelas beta-lactamases (KATZUNG, 2012).

Figura 2 - Estrutura das penicilinas



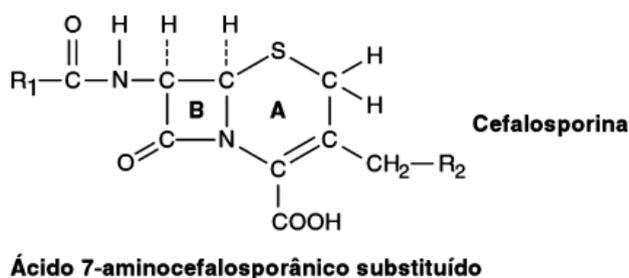
Fonte: Adaptado de KATZUNG, 2012.

1.5.1.2 Cefalosporinas

As cefalosporinas assemelham-se às penicilinas, contudo, apresentam maior estabilidade em relação à algumas beta-lactamases e exibem um espectro de atividade mais amplo (figura 3). No entanto, algumas cepas de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* que expressam beta-lactamases de espectro estendido

(ESBL) são capazes de hidrolisar a maioria das cefalosporinas, o que representa um problema crítico (KATZUNG, 2012).

Figura 3 - Estrutura das cefalosporinas

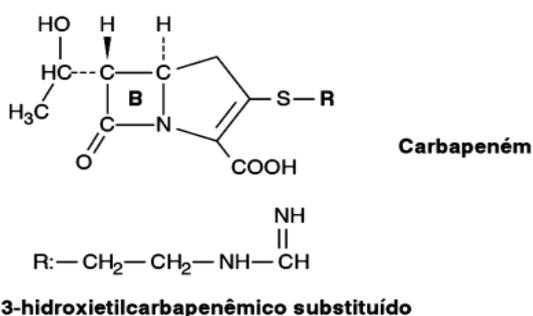


Fonte: Adaptado de KATZUNG, 2012.

1.5.1.3 Carbapenênicos

Os carbapenênicos apresentam uma alteração em sua estrutura que confere a eles uma maior estabilidade frente às beta-lactamases (figura 4). Essa modificação consiste em um átomo de carbono substituído por um átomo de enxofre, formando um anel tioéster (KATZUNG, 2012).

Figura 4 - Estrutura dos carbapenênicos



Fonte: Adaptado de KATZUNG, 2012.

Desde 1980 os carbapenênicos (imipenem, meropenem e ertapenem) são considerados o grupo mais potente de agentes antimicrobianos com eficácia comprovada no tratamento de pacientes com infecções graves, incluindo aquelas causadas por bastonetes GRAM negativos fermentadores e não fermentadores multirresistentes (VAN DUIN; DOI, 2016).

O surgimento das ESBLs no final da década de 90 colocou como opção terapêutica os carbapenêmicos, no entanto, ocorreram adaptações evolutivas sob a pressão de seleção dos carbapenêmicos, e as bactérias GRAM negativas adquiriram mecanismos de resistência para evadir os efeitos dos antimicrobianos em questão, o que pôde resultar também em sua ineficácia em muitos tratamentos (FALAGAS et al., 2005).

As *Enterobacterales* Resistentes aos Carbapenêmicos (ERC) causam infecções graves, como infecções de corrente sanguínea, e estão associadas a taxas de mortalidade entre 40 e 50% em alguns estudos. Tal resistência aos carbapenêmicos pode estar associada a diferentes mecanismos, no entanto, a produção de carbapenemases é considerada o mais importante devido à facilidade de disseminação dos genes por plasmídeos (ANVISA, 2021).

1.5.1.4 Monobactâmicos

Os monobactâmicos possuem um anel beta-lactâmico monocíclico (figura 5). O aztreonam é o único representante da classe, e seu espectro de ação abrange bastonetes GRAM negativos aeróbios, não apresentando nenhuma atividade contra bactérias GRAM positivas (KATZUNG, 2012).

Figura 5 - Estrutura do aztreonam (monobactâmico)



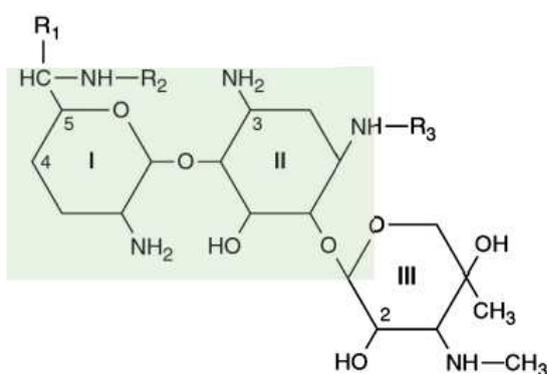
Fonte: Adaptado de KATZUNG, 2012.

1.5.2 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são inibidores irreversíveis da síntese proteica e possuem um anel de hexose ao qual diversos aminoaçúcares se conectam por ligações glicosídicas (figura 6) (KATZUNG, 2012).

A classe inclui amicacina, gentamicina, tobramicina, estreptomicina, neomicina e outros. Em infecções graves causadas por GRAM negativos geralmente são utilizados em combinação com um beta-lactâmico para estender a cobertura para proporcionar sinergismo entre as duas classes de fármacos. O aminoglicosídeo a ser empregado e a dose a ser utilizada dependem da infecção a ser tratada e da sensibilidade do isolado (KATZUNG, 2012).

Figura 6 - Estrutura da gentamicina (aminoglicosídeo)



Fonte: Adaptado de KATZUNG, 2012.

1.5.3 Polimixinas

As polimixinas são consideradas uma opção terapêutica de última instância no tratamento de infecções causadas por *Enterobacterales* e outros microrganismos resistentes. A atividade da polimixina não é afetada pela presença de beta-lactamases de espectro estendido, carbapenemases e nem por metalo-beta-lactamases (TULLU; DHARIWAL, 2013).

Existem, no entanto, *Enterobacterales* com resistência intrínseca às polimixinas como *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia marcescens*, tornando o tratamento das infecções graves causadas por estes microrganismos um enorme desafio na prática clínica (TULLU; DHARIWAL, 2013).

A terapia para infecções por *Enterobacterales* multirresistentes se baseia na utilização de Polimixina B ou E (Colistina) em associação com aminoglicosídeos e/ou carbapenêmicos e/ou tigeciclina, na tentativa de ocorrência de sinergismo entre tais antimicrobianos. É recomendado sempre associar dois ou três antimicrobianos

sendo um deles a polimixina B ou E (colistina) devido ao risco de rápido desenvolvimento de resistência (ANVISA, 2013).

1.6 Farmacocinética e Farmacodinâmica

A farmacocinética é o estudo dos processos de absorção, distribuição, metabolização ou biotransformação e excreção dos fármacos, que acontecem em sequência e/ou simultaneamente, e que determinam uma curva concentração-tempo (FEDERICO et al., 2015).

Os parâmetros farmacocinéticos de maior relevância são: o pico plasmático, que representa a concentração máxima (C_{max}); a meia-vida ($t_{1/2}$), que é o tempo que uma droga leva para reduzir sua concentração plasmática à metade, independe da dose administrada; e a área sob curva (AUC, do inglês *area under the curve*), que representa a medida fiel da quantidade da droga que penetra no sangue (FEDERICO et al., 2015).

Enquanto a farmacocinética é dependente de fatores do paciente, a farmacodinâmica antimicrobiana também envolve o microrganismo. A suscetibilidade de uma bactéria a antibióticos pode variar amplamente com base no organismo específico e no agente de interesse (KLEIN et al., 2022).

A farmacodinâmica estuda a dose-resposta e apresenta a relação entre o perfil farmacocinético do antimicrobiano e a suscetibilidade *in vitro* do patógeno, sendo que a curva concentração-tempo é determinada em função da concentração inibitória mínima (CIM), que é a concentração do antimicrobiano capaz de inibir ou eliminar a bactéria (FEDERICO et al., 2015).

Os parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) de antimicrobianos consistem na relação entre a exposição aos antibióticos e o alcance dos efeitos terapêuticos desejáveis visando à prescrição de dosagens suficientes do fármaco para inibir o crescimento bacteriano (KLEIN et al., 2022).

1.6.1 Efetividade da infusão estendida e dose elevada no tratamento de infecções por *Enterobacterales*

A abordagem dos parâmetros PK/PD na utilização de agentes antimicrobianos permite verificar a predição da efetividade relacionada à cobertura contra os

patógenos sensíveis considerando o perfil farmacocinético de um determinado paciente correlacionando-o ao farmacodinâmico (ONUFRACK et al., 2016).

Os antimicrobianos classificados como tempo-dependentes exibem atividade de acordo com o tempo de exposição dos microrganismos à concentração, ou seja, os resultados estão associados à proporção do intervalo de tempo entre doses consecutivas em que a concentração plasmática permanece acima da concentração inibitória mínima (OLIVEIRA, 2017).

Em relação aos carbapenêmicos, estudos indicam que a utilização de doses elevadas associada a infusão estendida, demonstram eficácia superior em relação à infusão rápida (VIANNA et al., 2021). Este fato se deve à relação dose-exposição do medicamento pela associação dos parâmetros farmacocinéticos (PK), com a resposta obtida, mensurada através da farmacodinâmica (PD) (ONUFRACK et al., 2016).

Um estudo de metanálise avaliou terapia com carbapenêmicos (imipenem, meropenem e doripenem) em infusão contínua/estendida comparada à infusão em bolus e encontrou que tanto pacientes que receberam infusão contínua quanto infusão estendida de carbapenêmico, tiveram menor mortalidade que aqueles recebendo infusões rápidas em bolus (FALAGAS et al., 2012).

Resultados favoráveis também foram achados em relação à piperacilina+tazobactam. A mortalidade entre pacientes graves foi menor quando utilizada a infusão de 4 horas. Manter a concentração da droga suficiente ao longo do intervalo de dosagem representa uma abordagem lógica, ao prescrever drogas tempo-dependentes. As opções incluem administração mais frequente ou uso de infusões contínuas ou prolongadas (FEDERICO et al., 2015).

Acredita-se que o emprego dos parâmetros PK/PD contribuem para a promoção da antibioticoterapia eficaz, redução do tempo de internação e diminuição da ocorrência de resistência antimicrobiana (KLEIN et al., 2022).

2. JUSTIFICATIVA

As *Enterobacterales* vem se tornando uma ameaça à saúde das pessoas devido à alta capacidade de adquirir resistência aos antimicrobianos através da produção de beta-lactamases, carbapenemases, e pelo uso de regimes terapêuticos inadequados que aumentam a pressão seletiva, levando à seleção de cepas resistentes, elevação dos custos de hospitalização e maiores taxas de mortalidade, especialmente em pacientes críticos.

Existem atualmente poucas opções terapêuticas para tratar pacientes com infecções graves como bacteremia por bactérias GRAM negativas, especialmente aquelas com diferentes mecanismos de resistência, elevando a mortalidade destes pacientes. A rápida instituição de uma terapia eficaz com dose e tempo de infusão otimizados melhoram a sobrevivência de pacientes com infecção grave confirmada em hemocultura por uma bactéria GRAM negativa.

Para evitar o aumento da resistência bacteriana e os danos causados por infecções por *Enterobacterales* é necessário que haja uma vigilância na racionalização do uso de antimicrobianos, principalmente os de largo espectro, com foco na indicação da terapia, dose, posologia, duração do tratamento, entre outros fatores (CLSI, 2021). Compreendendo a emergência e disseminação da resistência em *Enterobacterales*, é necessário que as estratégias terapêuticas adotadas sejam avaliadas visando melhorias no desfecho clínico de pacientes infectados.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar os esquemas antimicrobianos utilizados para tratar infecções hospitalares em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) com hemocultura positiva por *Enterobacterales*, e sua associação com a sobrevida.
- Detectar fatores protetores associados à sobrevida de pacientes internados em UTI com infecção por *Enterobacterales* confirmada em hemocultura.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar se dose aumentada ou tempo de infusão prolongado de beta-lactâmicos está associada à sobrevida de pacientes com hemocultura positiva para *Enterobacterales* em unidade de terapia intensiva.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo/desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, cuja finalidade foi analisar os dados referentes aos isolamentos microbiológicos em hemoculturas de pacientes de uma UTI Adulta de um Complexo Hospitalar de Urgência de Minas Gerais e os melhores esquemas terapêuticos antimicrobianos e outros fatores protetores associados à sobrevivência de pacientes com infecção por *Enterobacterales*.

4.2 Local de estudo

O estudo foi realizado na UTI adulta do Hospital João XXIII (HJXXIII), que compõe o Complexo Hospitalar de Urgência juntamente com os hospitais Maria Amélia Lins (HMAL) e Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII).

O complexo está vinculado à Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) e está localizado na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, e provê atendimento através do Sistema Único de Saúde.

O Hospital João XXIII atua como centro de referência e excelência no atendimento a pacientes vítimas de politraumatismos, grandes queimaduras, intoxicações e situações clínicas e/ou cirúrgicas com risco de morte.

4.3 Período de análise

A pesquisa ocorreu com pacientes internados na UTI Adulta do Complexo Hospitalar de Urgência entre janeiro de 2018 e junho de 2022. A análise foi feita através de resultados de hemoculturas fornecidos pelo programa Liga Sistemas e relatórios processados pelo Sistema Integrado de Gestão Hospitalar da FHEMIG, o SIGH.

4.4 População/amostra

Foram incluídos pacientes com idade acima de 18 anos que estiveram internados na unidade de terapia intensiva adulta do Complexo Hospitalar de

Urgência entre janeiro de 2018 e junho de 2022 e que apresentaram infecção confirmada por *Enterobacterales* em hemocultura.

Foram excluídos pacientes que apresentaram hemocultura positiva com menos de 48 horas da admissão na UTI, pacientes com hemocultura negativa ou com outras bactérias que não sejam do grupo das *Enterobacterales*.

4.5 Variáveis/objeto de observação

As variáveis descritivas e preditoras incluíram: período de internação (dias); idade dos pacientes (anos); sexo; motivo da internação (trauma, condição clínica, intoxicação ou queimadura); comorbidades prévias (hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença renal crônica, insuficiência hepática e imunossupressão – incluindo portadores de HIV, lúpus eritematoso sistêmico, pacientes transplantados, uso prolongado de corticoides por mais de 30 dias, e uso de imunossupressores); exames laboratoriais (hemoglobina, leucócitos, plaquetas, proteína C reativa, lactato, e creatinina); clearance de creatinina; foco da infecção (pulmonar, abdominal, urinário, cutâneo/partes moles, associado ao CVC, sítio cirúrgico, cardíaco ou desconhecido); tempo de uso de dispositivos invasivos (cateter venoso central, tubo endotraqueal e sonda vesical de demora) até a positividade da hemocultura; uso prévio de antimicrobianos; uso de aminas; necessidade de hemodiálise; perfil dos microrganismos isolados em hemoculturas e de resistência fenotípica; antibioticoterapia prescrita para tratamento (doses, posologia, via de administração, velocidade de infusão e tempo de tratamento); e desfecho clínico (alta ou óbito do paciente).

Foi avaliado na antibioticoterapia prescrita se o medicamento foi administrado na dose convencional estabelecida no *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* ou dose aumentada, e se o tempo de infusão foi rápido ou prolongado.

O desfecho primário foi classificado em óbito ou alta da UTI com resolução da bacteremia.

4.6 Coleta e análise de dados/conteúdo

Para contemplar as variáveis do presente estudo foi utilizado um relatório de *webdesktop* com dados copilados do SIGH (Sistema Integrado de Gestão

Hospitalar). O software utilizado no complexo hospitalar permite o acesso aos prontuários eletrônicos de todos os pacientes admitidos. Juntamente, foram coletados dados do laboratório de microbiologia utilizando o programa Liga Sistemas, que forneceu os resultados de todas as hemoculturas coletadas no período de interesse para os pacientes elegíveis.

O laboratório de microbiologia identifica as espécies através do sistema *Vitek2*®. Os pontos de corte utilizados durante o período da análise foram de acordo com o documento anual do *Clinical and Laboratory Standard Institute*, do ano corrente. A transição do CLSI para o *Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCast) foi implementada em abril de 2023 no laboratório de microbiologia do Hospital. Esta mudança representou um dos critérios determinantes para a definição do intervalo temporal abordado no escopo da pesquisa.

Os testes fenotípicos utilizados para a detecção de carbapenemases foram mCIM (*Modified Carbapenem Inactivation Method*) eCIM (*Carbapenem Inactivation Method using EDTA*), conforme descrito no documento do CLSI. O mCIM é baseado na capacidade das carbapenemases em hidrolisar carbapenêmicos, levando à sua inativação. O eCIM é semelhante ao mCIM, mas utiliza EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) para inibir as enzimas metalo-beta-lactamases (MBLs).

Após obter os dados através do SIGH e do Liga Sistemas os mesmos foram transcritos em planilha elaborada em programa Excel® e em seguida foram analisados criteriosamente e finalizados através de uma análise estatística, e apresentados em tabelas.

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas como média \pm desvio-padrão e mediana (1º quartil – 3º quartil). As comparações entre as variáveis categóricas e o desfecho foram realizadas pelo teste Qui-quadrado e entre as variáveis numéricas e o desfecho, pelo teste de *Mann-Whitney*. Para os cálculos dos *Odds Ratios* ajustados e não ajustados foram utilizados modelos de regressão logística. As análises foram realizadas no *software* R versão 4.0.3 e foi considerado nível de significância de 5%. As variáveis relacionadas à dose dos antibióticos e ao perfil de sensibilidade também foram incluídas na análise, mesmo que na análise univariada seus valores de p não tenham sido menores que 0,20, devido à sua relevância clínica e potencial impacto nos desfechos.

4.7 Considerações Éticas e Justificativa para dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Este estudo obedeceu à legislação nacional vigente para realização de pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 510/2016.

O estudo abrangeu riscos mínimos de constrangimento para o serviço e população envolvida, pois se tratou de uma pesquisa sigilosa onde os envolvidos não foram citados. Foram utilizadas duas formas para filtrar os dados, através do SIGH e Liga Sistemas para que a tabulação fosse feita de maneira adequada.

O estudo caracteriza-se como uma emenda de um estudo já aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da FHEMIG, conforme CAAE 60703622.8.0000.5119, sob parecer: 6.297.337.

Para esta pesquisa foi dispensado o uso do TCLE por ser um estudo com dados de pacientes que já obtiveram alta ou óbito, e também por se tratar de um estudo sem intervenções clínicas e sem alterações no tratamento dos participantes, e conseqüentemente, sem oferecimento de riscos ou prejuízos a sua rotina terapêutica.

5. RESULTADOS

Foram avaliados 249 pacientes com hemocultura positiva para *Enterobacterales* com idade média de 51 anos e 78,3% sendo do sexo masculino. O motivo de internação mais frequente foi trauma (75,5%) e a comorbidade mais frequente, hipertensão (28,9%). O tempo médio de internação foi de 68 dias. Dos 249 pacientes, 136 (54,6%) vieram a óbito e 113 (45,4%) tiveram alta. A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra.

Tabela 1 – Análise descritiva dos 249 pacientes com hemocultura positiva para *Enterobacterales*.

Variáveis	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	54 (21,7)
Masculino	195 (78,3)
Idade	51,6 ± 18,1 51,0 (36,0 – 66,0)
Peso (kg)	67,7 ± 12,3 68,0 (60,0 – 72,0)
Motivo da internação	
Trauma	188 (75,5)
Motivo clínico	51 (20,5)
Intoxicação	15 (6,0)
Queimadura	6 (2,4)
Comorbidades	
Hipertensão Arterial Sistêmica	72 (28,9)
Diabetes Mellitus	31 (12,4)
Doença renal crônica	14 (5,6)
Insuficiência hepática	6 (2,4)
Imunossupressão	11 (4,4)
Tempo de internação (dias)	68,3 ± 69,0 43,0 (20,0 – 93,0)
Exames laboratoriais	
Hemoglobina	8,8 ± 1,7 8,5 (7,6 – 9,8)
Valor inferior ao mínimo	248 (99,6)

Dentro do valor de referência	1 (0,4)
Valor elevado	0 (0,0)
	14.962,6 ± 11.352,2
Leucócitos	12.320,0 (8.490,0 – 18.290,0)
Valor inferior ao mínimo	20 (8,0)
Dentro do valor de referência	87 (34,9)
Valor elevado	142 (57,0)
	236.929,1 ± 151.313,2
Plaquetas	203.000,0 (132.000,0 – 310.000,0)
Valor inferior ao mínimo	82 (32,9)
Dentro do valor de referência	145 (58,2)
Valor elevado	22 (8,8)
	243,0 ± 134,3
Proteína C Reativa (PCR)	250,5 (160,1 – 327,0)
Dentro do valor de referência	0 (0,0)
Valor elevado	249 (100,0)
	2,2 ± 2,8
Lactato	1,3 (1,0 – 2,0)
Valor inferior ao mínimo	17 (6,8)
Dentro do valor de referência	175 (70,3)
Valor elevado	57 (22,9)
	1,4 ± 1,2
Creatinina	1,0 (0,6 – 1,8)
Valor inferior ao mínimo	70 (28,1)
Dentro do valor de referência	80 (32,1)
Valor elevado	99 (39,8)
	97,6 ± 76,3
Clearance de creatinina	82,7 (42,6 – 136,2)
Valor inferior ao mínimo	137 (55,0)
Dentro do valor de referência	112 (45,0)
Foco da infecção	
Pulmonar	95 (38,2)
Abdominal	18 (7,2)
Urinário	8 (3,2)
Cutâneo/partes moles	17 (6,8)
Primário (CVC)	30 (12,0)
Sistema Nervoso Central	16 (6,4)
Sítio cirúrgico/ósseo	8 (3,2)

Endocardite	1 (0,4)
Desconhecido	56 (22,5)
Tempo de tubo endotraqueal (dias)	7,1 ± 7,8 5,0 (2,0 – 9,0)
Tempo de uso de cateter venoso central (dias)	6,1 ± 5,0 5,0 (3,0 – 8,0)
Local do cateter venoso central	
Subclávia	38 (15,3)
Jugular	91 (36,5)
Femoral	86 (34,5)
Sem cateter venoso central	34 (13,7)
Tempo de uso de sonda vesical de demora (dias)	7,9 ± 7,6 6,0 (3,0 – 10,0)
Uso de antibiótico prévio	209 (83,9)
Se sim, por quanto tempo (dias)?	13,0 ± 17,8 7,0 (3,0 – 17,0)
Hemodiálise	62 (24,9)
Uso de aminos	149 (59,8)
Tempo até o início do antibiótico (dias)	
0	223 (89,6)
1	20 (8,0)
2	5 (2,0)
3	0 (0,0)
4	1 (0,4)

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

A Tabela 2 apresenta a análise descritiva dos antimicrobianos utilizados no estudo. A maior parte dos pacientes apresentou resultados alterados nos exames laboratoriais, exceto para plaquetas e lactato. O foco de infecção mais frequente foi pulmonar (38,2%). O tempo médio de ventilação mecânica foi de 7,1 ± 7,8 dias, o de uso de cateter venoso central, de 6,1 ± 5,0 dias e o de uso de sonda vesical de demora, de 7,9 ± 7,6 dias.

Os locais de cateter venoso central mais frequentes foram veia jugular (36,5%) e femoral (34,5%). Quase 84% dos pacientes fizeram uso de antibiótico prévio, 24,9% estavam em hemodiálise e 59,8% em uso de aminos.

Mais de 20% dos pacientes apresentaram infecções por microrganismos resistentes ao meropenem e à polimixina, com 76,3% e 60,6% de uso desses medicamentos, respectivamente. Dos pacientes que utilizaram meropenem, mais de 80% fizeram uso de uma dose elevada. Já em relação à polimixina, a dose usual foi a mais utilizada. Quase 40% dos pacientes fizeram uso de outros antimicrobianos, sendo o cefepime o mais frequente.

Cerca de um terço dos pacientes (33%) apresentaram infecções por microrganismos classificados como multirresistentes e 66% apresentaram infecções por microrganismos multisensíveis aos antimicrobianos testados.

Tabela 2 – Análise descritiva dos antimicrobianos utilizados nos 249 pacientes com infecções por *Enterobacterales* internados na UTI (janeiro de 2018 - junho de 2022).

Variáveis	N (%)
Perfil de sensibilidade	
Sensível à meropenem e polimixina	110 (44,2)
Resistente à meropenem e polimixina	52 (20,9)
Sensível à meropenem e resistente à polimixina	57 (22,9)
Resistente à meropenem e sensível à polimixina	30 (12,0)
Aminoglicosídeo	69 (27,7)
Sensibilidade ao aminoglicosídeo	
Sensível	47 (68,1)
Resistente	22 (31,9)
Posologia	
Dose usual	48 (69,6)
Dose elevada	3 (4,3)
Subdose	10 (14,5)
Sobredose	8 (11,6)
Velocidade da infusão	
≤ 1 hora	54 (78,3)
> 1 hora	15 (21,7)
	7,8 ± 5,9
Tempo de tratamento (dias)	7,0 (5,0 – 10,0)
Meropenem	190 (76,3)
Sensibilidade ao meropenem	
Sensível	125 (65,8)
Resistente	65 (34,2)
Posologia	

Dose usual	28 (14,7)
Dose elevada	156 (82,1)
Subdose	0 (0,0)
Sobredose	6 (3,2)
Velocidade da infusão	
≤ 2 horas	58 (30,5)
3 horas	132 (69,5)
	7,7 ± 6,6
Tempo de tratamento (dias)	7,0 (3,0 – 10,0)
Polimixina	151 (60,6)
Sensibilidade à polimixina	
Sensível	74 (49,0)
Resistente	68 (45,0)
Não testado	9 (6,0)
Posologia	
Dose usual	97 (64,2)
Dose elevada	36 (23,8)
Subdose	3 (2,0)
Sobredose	15 (9,9)
Velocidade da infusão	
≤ 1 hora	99 (65,6)
> 1 hora	52 (34,4)
	5,5 ± 4,8
Tempo de tratamento (dias)	4,0 (3,0 – 7,0)
Outros antimicrobianos	97 (39,0)
Cefepime	34 (35,1)
Piperacilina + Tazobactam	31 (32,0)
Ceftriaxona	8 (8,2)
Ciprofloxacino	7 (7,2)
Amoxicilina + Clavulanato	6 (6,2)
Metronidazol	3 (3,1)
Sulfametoxazol + Trimetoprima	2 (2,1)
Tigeciclina	2 (2,1)
Ampicilina + Sulbactam	1 (1,0)
Cefotaxima	1 (1,0)
Ceftazidima + Avibactam	1 (1,0)
Levofloxacino	1 (1,0)
Sensibilidade ao antimicrobiano	
Sensível	66 (68,0)
Resistente	12 (12,4)
Não Testado	19 (19,6)
Posologia	
Dose usual	32 (33,0)

Dose elevada	61 (62,9)
Subdose	2 (2,1)
Sobredose	2 (2,1)
Velocidade da infusão	
≤ 1 hora	86 (88,7)
> 1 hora	11 (11,3)
	5,6 ± 4,4
Tempo de tratamento (dias)	5,0 (2,0 – 8,0)
Classificação	
Multissensível	165 (66,3)
Multirresistente	84 (33,7)

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

A Tabela 3 apresenta os resultados da hemocultura e quais enzimas de resistência foram encontradas. A bactéria com maior frequência nas culturas foi *Klebsiella sp*, com 43,4%, seguido de *Enterobacter sp* (17,7%), *Proteus sp* (13,3%) e *E. coli* (12,4%). As bactérias *Citrobacter sp*, *Morganella sp* e *Salmonella sp* apresentaram frequências baixas. A enzima de resistência mais frequente foi carbapenemase (32,5%).

Tabela 3 – Análise descritiva dos microrganismos isolados nas hemoculturas dos 249 pacientes com infecções por *Enterobacterales* e das enzimas de resistência encontradas.

Variáveis	N (%)
Enzimas de resistência	
ESBL	44 (17,7)
AmpC	63 (25,3)
Carbapenemase	81 (32,5)
Metalo-beta-lactamase	2 (0,8)
Cultura	
<i>Citrobacter sp</i>	1 (0,4)
<i>Enterobacter sp</i>	44 (17,7)
<i>E. Coli</i>	31 (12,4)
<i>Klebsiella sp</i>	108 (43,4)
<i>Morganella sp</i>	4 (1,6)
<i>Proteus sp</i>	33 (13,3)
<i>Providencia sp</i>	19 (7,6)
<i>Salmonella sp</i>	1 (0,4)
<i>Serratia marcescens</i>	29 (11,6)

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

A Tabela 4 apresenta a relação entre as variáveis de caracterização da amostra e o desfecho.

Tabela 4 – Análise comparativa de variáveis demográficas e clínicas de pacientes com infecções por *Enterobacteriales* em relação aos desfechos alta e óbito (janeiro 2018 - junho 2022).

	Desfecho		Valor-p ^Q
	Alta	Óbito	
Sexo			
Feminino	23 (20,4)	31 (22,8)	0,756
Masculino	90 (79,6)	105 (77,2)	
Idade	47,1 ± 17,1 46,0 (32,0 – 61,0)	55,3 ± 18,2 56,5 (42,0 – 70,0)	<0,001^M
Peso (kg)	68,6 ± 12,2 69,0 (61,0 – 75,0)	67,0 ± 12,3 68,0 (60,0 – 72,0)	0,170 ^M
Motivo da internação			
Trauma	81 (71,7)	107 (78,7)	0,259
Motivo clínico	27 (23,9)	24 (17,6)	0,290
Intoxicação	6 (5,3)	9 (6,6)	0,869
Queimadura	5 (4,4)	1 (0,7)	0,096
Comorbidades			
Hipertensão Arterial	30 (26,5)	42 (30,9)	0,542
Diabetes Mellitus	12 (10,6)	19 (14,0)	0,545
Doença renal crônica	4 (3,5)	10 (7,4)	0,306
Insuficiência hepática	3 (2,7)	3 (2,2)	>0,999
Imunossupressão	6 (5,3)	5 (3,7)	0,558
Tempo de internação	81,9 ± 62,0 59,0 (32,0 – 121,0)	57,1 ± 72,7 25,0 (11,0 – 62,2)	<0,001^M
Exames laboratoriais			
Hemoglobina	9,0 ± 1,6 8,7 (8,0 – 9,8)	8,6 ± 1,7 8,2 (7,3 – 10,0)	0,052 ^M
Valor inferior ao mínimo	112 (99,1)	136 (100,0)	
Dentro do valor de referência	1 (0,9)	0 (0,0)	-
Valor elevado	0 (0,0)	0 (0,0)	
Leucócitos	12.894,6 ± 7.014,9 11.580,0 (8.500,0 – 15630,0)	16.680,9 ± 13.761,0 13.715,5 (8.485,0 – 20.297,5)	0,048^M

Valor inferior ao mínimo	6 (5,3)	14 (10,3)	
Dentro do valor de referência	49 (43,4)	38 (27,9)	
Valor elevado	58 (51,3)	84 (61,8)	
Plaquetas	264.017,7 ± 152.449,9 221.000,0 (149.000,0 – 364.000,0)	214.421,6 ± 147.153,8 178.000,0 (107.500,0 – 285.500,0)	0,005^M
Valor inferior ao mínimo	29 (25,7)	53 (39,0)	
Dentro do valor de referência	69 (61,1)	76 (55,9)	
Valor elevado	15 (13,3)	7 (5,1)	
PCR	232,8 ± 138,9 230,9 (87,4 – 322,6)	251,4 ± 130,2 260,2 (175,8–328,9)	0,206 ^M
Dentro do valor de referência	0 (0,0)	0 (0,0)	
Valor elevado	113 (100,0)	136 (100,0)	
Lactato	1,3 ± 0,8 1,1 (0,8 – 1,4)	2,9 ± 3,5 1,7 (1,1 – 2,8)	<0,001^M
Valor inferior ao mínimo	12 (10,6)	5 (3,7)	
Dentro do valor de referência	91 (80,5)	84 (61,8)	
Valor elevado	10 (8,8)	47 (34,6)	
Creatinina	0,9 ± 0,7 0,7 (0,5 – 1,0)	1,8 ± 1,4 1,4 (0,8 – 2,5)	<0,001^M
Valor inferior ao mínimo	51 (45,1)	19 (14,0)	
Dentro do valor de referência	40 (35,4)	40 (29,4)	
Valor elevado	22 (19,5)	77 (56,6)	
Clearance de creatinina	130,1 ± 80,2 125,8 (68,3 – 169,3)	70,5 ± 61,1 53,2 (29,4 – 95,1)	<0,001^M
Valor inferior ao mínimo	38 (33,6)	99 (72,8)	
Dentro do valor de referência	75 (66,4)	37 (27,2)	
Foco da infecção			
Pulmonar	42 (37,2)	53 (39,0)	0,873

Abdominal	8 (7,1)	10 (7,4)	>0,999
Urinarío	5 (4,4)	3 (2,2)	0,473
Cutâneo/partes moles	10 (8,8)	7 (5,1)	0,368
Primário (CVC)	13 (11,5)	17 (12,5)	0,964
Sistema Nervoso			
Central	6 (5,3)	10 (7,4)	0,693
Sítio cirúrgico/ósseo	3 (2,7)	5 (3,7)	0,731
Endocardite	1 (0,9)	0 (0,0)	0,457
Desconhecido	25 (22,1)	31 (22,8)	>0,999
Tempo de ventilação mecânica (dias)	4,7 ± 4,7 5,0 (0,0 – 7,0)	9,1 ± 9,2 7,0 (3,0 – 11,0)	<0,001^M
Tempo de uso de cateter venoso central (dias)	5,4 ± 5,2 5,0 (2,0 – 8,0)	6,7 ± 4,8 6,0 (4,0 – 9,0)	0,009^M
Local do cateter venoso central			<0,001
Subclávia	17 (15,0)	21 (15,4)	
Jugular	39 (34,5)	52 (38,2)	
Femoral	31 (27,4)	55 (40,4)	
Sem cateter venoso central	26 (23,0)	8 (5,9)	
Tempo de uso de sonda vesical de demora (dias)	7,2 ± 6,8 6,0 (3,0 – 9,0)	8,6 ± 8,3 7,0 (4,0 – 11,0)	0,234 ^M
Uso de antibiótico prévio	101 (89,4)	108 (79,4)	0,050
Se sim, por quanto tempo (dias)?	9,8 ± 11,7 6,0 (3,0 – 13,0)	15,9 ± 21,7 8,0 (3,0 – 23,0)	0,012^M
Hemodiálise	9 (8,0)	53 (39,0)	<0,001
Uso de aminos	45 (39,8)	104 (76,5)	<0,001
Tempo até o início do antibiótico (dias)			0,157
0	97 (85,8)	126 (92,6)	
1	11 (9,7)	9 (6,6)	
2	4 (3,5)	1 (0,7)	
3	0 (0,0)	0 (0,0)	
4	1 (0,9)	0 (0,0)	

^Q Teste Qui-Quadrado; ^M Teste de Mann-Whitney

A Tabela 5 mostra a análise comparativa dos esquemas terapêuticos antimicrobianos prescritos para os pacientes para o desfecho alta ou óbito. A combinação meropenem + polimixina apresentou uma associação maior com o óbito.

Tabela 5 – Comparação dos esquemas antimicrobianos utilizados por 249 pacientes com infecção por *Enterobacterales* com o desfecho alta ou óbito.

Esquema antimicrobiano prescrito	Desfecho		Valor-p ^Q
	Alta (113)	Óbito (136)	
Meropenem monoterapia	9 (8,0)	9 (6,6)	0,81
Meropenem + polimixina	27 (23,9)	44 (32,4)	0,02
Meropenem + polimixina + aminoglicosídeo	18 (15,9)	19 (14,0)	0,64
Meropenem + polimixina + outros ATBs	21 (18,6)	9 (6,6)	0,44
Meropenem + polimixina + aminoglicosídeo + outros ATBs	2 (1,8)	3 (2,2)	0,80
Meropenem + aminoglicosídeo	5 (4,4)	4 (2,9)	0,84
Meropenem + outros ATBs	9 (8,0)	7 (5,1)	0,41
Meropenem + aminoglicosídeo + outros ATBs	2 (1,8)	2 (1,5)	0,37
Aminoglicosídeo Monoterapia	0 (0)	5 (3,7)	0,32
Aminoglicosídeo + outros ATBs	1 (0,8)	0 (0)	0,26
Outros antibióticos	15 (13,3)	22 (16,2)	0,70
Polimixina + aminoglicosídeo	0 (0)	4 (2,9)	0,19
Polimixina + aminoglicosídeo + outros ATBs	1 (0,8)	3 (2,2)	0,63
Não medicado com ATB	3 (2,7)	5 (3,7)	0,62

^Q Teste Qui-Quadrado

A Tabela 6 mostra a comparação entre os medicamentos utilizados e o desfecho.

Tabela 6 – Comparação entre os antimicrobianos utilizados com o desfecho alta ou óbito.

	Desfecho		Valor-p ^a
	Alta	Óbito	
Perfil de sensibilidade			0,216
Sensível à meropenem e polimixina	48 (42,5)	62 (45,6)	
Resistente à meropenem e polimixina	19 (16,8)	33 (24,3)	
Sensível à meropenem e resistente à polimixina	32 (28,3)	25 (18,4)	
Resistente à meropenem e sensível à polimixina	14 (12,4)	16 (11,8)	
Aminoglicosídeo	29 (25,7)	40 (29,4)	0,606
Sensibilidade ao aminoglicosídeo			0,696
Sensível	21 (72,4)	26 (65,0)	
Resistente	8 (27,6)	14 (35,0)	
Posologia			0,520
Dose usual	18 (62,1)	30 (75,0)	
Dose elevada	2 (6,9)	1 (2,5)	
Subdose	6 (20,7)	4 (10,0)	
Sobredose	3 (10,3)	5 (12,5)	
Velocidade da infusão			0,480
≤ 1 hora	21 (72,4)	33 (82,5)	
> 1 hora	8 (27,6)	7 (17,5)	
Tempo de tratamento (dias)	8,8 ± 6,9 8,0 (6,0 – 9,0)	7,0 ± 5,0 7,0 (2,8 – 10,2)	0,288 ^M
Uso por dose			0,604
Não uso	84 (74,3)	96 (70,6)	
Dose usual	18 (15,9)	30 (22,1)	
Dose elevada	2 (1,8)	1 (0,7)	
Subdose	6 (5,3)	4 (2,9)	
Sobredose	3 (2,7)	5 (3,7)	
Meropenem	93 (82,3)	97 (71,3)	0,060
Sensibilidade			0,187
Sensível	66 (71,0)	59 (60,8)	
Resistente	27 (29,0)	38 (39,2)	
Posologia			0,952
Dose usual	13 (14,0)	15 (15,5)	
Dose elevada	77 (82,8)	79 (81,4)	
Subdose	0 (0,0)	0 (0,0)	

Sobredose	3 (3,2)	3 (3,1)	
Velocidade da infusão			0,552
≤ 2 horas	26 (28,0)	32 (33,0)	
3 horas	67 (72,0)	65 (67,0)	
Tempo de tratamento (dias)	10,1 ± 7,4	5,3 ± 4,8	<0,001^M
	9,0 (6,0 – 13,0)	4,0 (2,0 – 8,0)	
Uso por dose			0,238
Não uso	20 (17,7)	39 (28,7)	
Dose usual	13 (11,5)	15 (11,0)	
Dose elevada	77 (68,1)	79 (58,1)	
Subdose	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sobredose	3 (2,7)	3 (2,2)	
Uso por velocidade de infusão			0,096
Não uso	20 (17,7)	39 (28,7)	
≤ 2 horas	26 (23,0)	32 (23,5)	
3 horas	67 (59,3)	65 (47,8)	
Polimixina	69 (61,1)	82 (60,3)	>0,999
Sensibilidade à polimixina			0,806
Sensível	36 (52,2)	38 (46,3)	
Resistente	29 (42,0)	39 (47,6)	
Não testado	4 (5,8)	5 (6,1)	
Posologia			0,723
Dose usual	46 (66,7)	51 (62,2)	
Dose elevada	17 (24,6)	19 (23,2)	
Subdose	1 (1,4)	2 (2,4)	
Sobredose	5 (7,2)	10 (12,2)	
Velocidade da infusão			0,928
≤ 1 hora	46 (66,7)	53 (64,6)	
> 1 hora	23 (33,3)	29 (35,4)	
Tempo de tratamento (dias)	5,5 ± 4,1	5,4 ± 5,2	0,219 ^M
	4,0 (3,0 – 7,0)	4,0 (2,0 – 7,0)	
Uso por dose			0,867
Não uso	44 (38,9)	54 (39,7)	
Dose usual	46 (40,7)	51 (37,5)	
Dose elevada	17 (15,0)	19 (14,0)	
Subdose	1 (0,9)	2 (1,5)	
Sobredose	5 (4,4)	10 (7,4)	
Outros antimicrobianos	51 (45,1)	46 (33,8)	0,091
Sensibilidade ao antimicrobiano			0,865
Sensível	38 (74,5)	28 (60,9)	

Resistente	6 (11,8)	6 (13,0)	
Não Testado	7 (13,7)	12 (26,1)	
Posologia			0,541
Dose usual	16 (31,4)	16 (34,8)	
Dose elevada	34 (66,7)	27 (58,7)	
Subdose	0 (0,0)	2 (4,3)	
Sobredose	1 (2,0)	1 (2,2)	
Velocidade da infusão			0,410
≤ 1 hora	47 (92,2)	39 (84,8)	
> 1 hora	4 (7,8)	7 (15,2)	
Tempo de tratamento (dias)	6,9 ± 4,8 7,0 (3,0 – 10,0)	4,2 ± 3,4 3,0 (1,0 – 7,0)	0,001^M
Uso por velocidade de infusão - Piperacilina + Tazobactam			0,258
Não uso	96 (85,0)	122 (89,7)	
≤ 1 hora	16 (14,2)	11 (8,1)	
> 1 hora	1 (0,9)	3 (2,2)	
Classificação			0,481
Multissensível	78 (69,0)	87 (64,0)	
Multirresistente	35 (31,0)	49 (36,0)	

^Q Teste Qui-Quadrado; ^M Teste de Mann-Whitney.

A Tabela 7 apresenta a comparação entre os resultados da hemocultura e o desfecho.

Tabela 7 – Comparação entre os resultados da hemocultura e o desfecho alta ou óbito.

	Desfecho		Valor-p ^Q
	Alta	Óbito	
Enzimas de resistência			
ESBL	20 (17,6)	24 (17,6)	>0,999
AmpC	37 (32,7)	26 (19,1)	0,021
Carbapenemase/MBL	34 (30,1)	49 (36,0)	0,393
Cultura			
<i>Citrobacter sp</i>	1 (0,9)	0 (0,0)	0,466
<i>Enterobacter sp</i>	22 (19,5)	22 (16,2)	0,609
<i>E. Coli</i>	8 (7,1)	23 (16,9)	0,032
<i>Klebsiella sp</i>	47 (41,6)	61 (44,9)	0,698
<i>Morganella sp</i>	2 (1,8)	2 (1,5)	>0,999
<i>Proteus sp</i>	14 (12,4)	19 (14,0)	0,858

<i>Providencia sp</i>	10 (8,8)	9 (6,6)	0,674
<i>Salmonella sp</i>	0 (0,0)	1 (0,7)	>0,999
<i>Serratia marcescens</i>	19 (16,8)	10 (7,4)	0,034

^Q Teste Qui-quadrado

Com significância estatística ao nível de 5%, o uso de meropenem, a presença da enzima AmpC e a identificação da bactéria *Serratia marcescens* foram significativamente associados à alta hospitalar, destacando-se como fatores positivos para a sobrevida. Por outro lado, as variáveis associadas ao óbito incluíram: idade mais avançada, maior tempo de internação, exames laboratoriais fora dos valores de referência (exceto hemoglobina e PCR), prolongado tempo de ventilação mecânica e de uso de cateter venoso central, local inadequado do cateter venoso central, maior tempo de uso prévio de antibióticos, necessidade de hemodiálise, maior uso de amins e a presença da bactéria *E. coli*.

Foram selecionadas as demais variáveis com valor-p menor que 0,200 para inclusão nos modelos logísticos e cálculo dos *Odds Ratios*: peso (kg), hemoglobina, tempo até o início do antibiótico e uso de outros antimicrobianos. Além disso, as variáveis relacionadas à dose dos antibióticos e ao perfil de sensibilidade também foram incluídas na análise, mesmo que na análise univariada seus valores de p não tenham sido menores que 0,20, devido à sua relevância clínica e potencial impacto nos desfechos.

A Tabela 8 apresenta os valores de *Odds Ratio* (OR) não ajustados e ajustados. Na análise dos dados, algumas variáveis demonstraram associações significativas para a sobrevida. O uso de meropenem, por exemplo, apresentou um *odds ratio* (OR) ajustado de 0,34 [0,13 ; 0,85], sugerindo que ele reduz o risco de óbito em 66%.

Além disso, o clearance de creatinina apresentou um OR ajustado de 0,99 [0,99 ; 0,99], indicando que, para cada unidade adicional de clearance de creatinina, há uma pequena redução na chance de óbito. Embora o efeito seja sutil, essa redução é estatisticamente significativa, podendo refletir que uma melhor função renal está associada a um menor risco de mortalidade.

Por outro lado, variáveis relacionadas ao risco de óbito também foram identificadas como significativas. A idade foi uma das variáveis importantes, com um OR de 1,02 [1,00 ; 1,04] no modelo ajustado, indicando que a cada aumento de um ano de idade, há um acréscimo de 2% na chance de óbito. Outro fator que contribuiu

para o aumento do risco de mortalidade foi o nível de lactato acima dos valores de referência, com um OR ajustado de 2,13 [1,39 ; 3,48], mostrando que a elevação do lactato aumenta a chance de óbito em 213%. Além disso, cada dia adicional de ventilação mecânica também esteve associado a um aumento de 13% na probabilidade de óbito (OR de 1,13 [1,06 ; 1,22]).

Tabela 8 – Valores do *odds ratio* (OR) ajustados e não ajustados com seus respectivos intervalos de 95% de confiança para o desfecho óbito.

Variável	OR não ajustado	OR ajustado
Idade	1,03 [1,01 ; 1,04]*	1,02 [1,00 ; 1,04]
Peso (kg)	0,99 [0,97 ; 1,01]	0,99 [0,96 ; 1,02]
Tempo de internação (dias)	0,99 [0,99 ; 1,00]*	1,00 [0,99 ; 1,00]
Hemoglobina	0,88 [0,76 ; 1,02]	0,82 [0,65 ; 1,02]
Leucócitos	1,00 [1,00 ; 1,00]*	1,00 [1,00 ; 1,00]
Plaquetas	1,00 [1,00 ; 1,00]*	1,00 [1,00 ; 1,00]
Lactato	2,08 [1,54 ; 3,00]*	2,13 [1,39 ; 3,48]*
Clearance de creatinina	0,99 [0,98 ; 0,99]*	0,99 [0,99 ; 0,99]*
Tempo de ventilação mecânica (dias)	1,11 [1,06 ; 1,17]*	1,13 [1,06 ; 1,22]*
Tempo de uso de cateter venoso central (dias)	1,06 [1,01 ; 1,12]*	0,94 [0,86 ; 1,03]
Local do cateter venoso central		
Subclávia	4,01 [1,49 ; 11,63]*	3,25 [0,80 ; 14,10]
Jugular	4,33 [1,84 ; 11,20]*	2,57 [0,73 ; 9,67]
Femoral	5,77 [2,42 ; 15,07]*	3,45 [0,88 ; 14,47]
Sem cateter venoso central	-	-
Uso de antibiótico prévio	0,46 [0,21 ; 0,93]*	0,42 [0,15 ; 1,13]
Hemodiálise	7,38 [3,59 ; 16,80]*	2,37 [0,81 ; 7,36]
Uso de aminas	4,91 [2,87 ; 8,57]*	1,33 [0,60 ; 2,95]
Tempo até o início do antibiótico (dias)	0,52 [0,25 ; 0,94]*	0,61 [0,21 ; 1,51]
Perfil de sensibilidade		
Sensível à meropenem e polimixina	-	-
Resistente à meropenem e polimixina	1,34 [0,69 ; 2,68]	7,79 [0,10 ; 824,20]
Sensível à meropenem e resistente à polimixina	0,60 [0,32 ; 1,15]	0,99 [0,35 ; 2,87]
Resistente à meropenem e sensível à polimixina	0,88 [0,39 ; 2,01]	5,37 [0,06 ; 652,07]
Uso de Meropenem	0,53 [0,29 ; 0,97]*	0,34 [0,13 ; 0,85]*

Uso de outros antimicrobianos	0,62 [0,37 ; 1,04]	0,48 [0,20 ; 1,11]
Enzimas de resistência		
AmpC	0,49 [0,27 ; 0,86]*	1,06 [0,40 ; 2,91]
Carbapenemase/MBL	1,31 [0,77 ; 2,24]	0,16 [0,00 ; 11,61]
Cultura		
E. Coli	2,67 [1,19 ; 6,61]*	1,16 [0,35 ; 4,00]
Serratia marcescens	0,39 [0,17 ; 0,87]*	0,95 [0,22 ; 3,89]

* Variáveis com valor-p < 0,050

Também foram ajustados modelos com o uso dos antibióticos por dose e os resultados da hemocultura, conforme apresentado na Tabela 9.

O uso de meropenem se destacou como um fator potencialmente protetor. A dose elevada reduziu a chance de óbito em 57%, com um *odds ratio* ajustado de 0,43 [0,19 ; 0,91]* em modelo ajustado para o resultado da hemocultura. O intervalo de confiança de 0,19 a 0,91 sugere que a redução no risco de óbito pode variar entre 19% e 91%, corroborando a importância da dose elevada em pacientes com quadros graves e hemocultura positiva para *Enterobacterales*.

Tabela 9 – Valores de OR com seus intervalos de 95% de confiança no modelo com uso por dose dos antibióticos e resultado da hemocultura para o desfecho óbito.

Variável	OR ajustado
Aminoglicosídeo	
Não uso	-
Subdose	0,82 [0,20 ; 3,13]
Dose usual	1,65 [0,82 ; 3,40]
Dose elevada	0,74 [0,03 ; 8,48]
Sobredose	1,20 [0,25 ; 6,48]
Meropenem	
Não uso	-
Dose usual	0,41 [0,14 ; 1,17]
Dose elevada/sobredose	0,43 [0,19 ; 0,91]*
Polimixina	
Não uso	-
Subdose	3,46 [0,30 ; 78,85]
Dose usual	1,53 [0,75 ; 3,14]
Dose elevada	1,33 [0,55 ; 3,25]
Sobredose	2,93 [0,86 ; 11,10]
Resultado da Hemocultura	
<i>Morganella sp, Proteus sp, Providencia sp ou Serratia marcescens</i>	0,57 [0,21 ; 1,53]

<i>Enterobacter sp</i>	0,69 [0,25 ; 1,89]
<i>E. Coli</i>	2,35 [0,72 ; 8,11]
<i>Klebsiella sp</i>	0,86 [0,33 ; 2,20]

* Variáveis com valor-p < 0,050

O perfil de sensibilidade, o uso por dose dos antibióticos, os tempos de internação e de ventilação mecânica e o clearance de creatinina foram apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 – Valores de OR com seus intervalos de 95% de confiança no modelo com o perfil de sensibilidade, o uso por dose dos antibióticos, os tempos de internação e de ventilação mecânica e o clearance de creatinina para o desfecho óbito.

Variável	OR ajustado
Perfil de sensibilidade	
Sensível à meropenem e polimixina	
Resistente à meropenem e polimixina	1,16 [0,43 ; 3,24]
Sensível à meropenem e resistente à polimixina	0,57 [0,26 ; 1,25]
Resistente à meropenem e sensível à polimixina	0,64 [0,22 ; 1,89]
Aminoglicosídeo	
Não uso	
Subdose	0,56 [0,09 ; 3,19]
Dose usual	1,15 [0,41 ; 3,24]
Dose elevada	2,44 [0,09 ; 39,99]
Sobredose	0,62 [0,10 ; 4,01]
Meropenem	
Não uso	
Dose usual	0,38 [0,11 ; 1,31]
Dose elevada/sobredose	0,45 [0,18 ; 1,07]
Polimixina	
Não uso	
Subdose	1,38 [0,06 ; 47,36]
Dose usual	1,35 [0,59 ; 3,12]
Dose elevada	0,82 [0,29 ; 2,31]
Sobredose	1,64 [0,39 ; 7,52]
Tempo de internação (dias)	0,99 [0,98 ; 0,99]*
Tempo de ventilação mecânica (dias)	1,14 [1,08 ; 1,22]*
Clearance de creatinina	0,98 [0,98 ; 0,99]*

* Variáveis com valor-p < 0,050

6. DISCUSSÃO

Foram avaliados 249 pacientes com idade média de 51 anos, sendo 78,3% do sexo masculino e 21,7% do sexo feminino. O motivo de internação mais frequente foi trauma, e podemos relacionar a alta taxa de pacientes do sexo masculino ao fato de que os homens estão mais expostos aos acidentes decorrentes de causas externas, sendo o risco entre homens quase cinco vezes maior em relação às mulheres (32,6 óbitos e 7,1 óbitos por 100 mil pessoas, respectivamente). As lesões ocasionadas pelo trauma estão associadas à quebra do mecanismo de defesa imunológica e conseqüentemente maior susceptibilidade à infecções causadas por microrganismos do ambiente hospitalar (WATANABE et al., 2015).

As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguido de diabetes mellitus (DM), doença renal crônica e imunossupressão. Um estudo realizado por Maioline et al. (2020) avaliou as principais comorbidades em pacientes de UTI com sepse e choque séptico e identificou que a presença de comorbidades pode influenciar no prognóstico e desfecho clínico dos pacientes, sendo necessário identificar tais fatores.

A Hipertensão Arterial Sistêmica foi observada em 30,9% dos pacientes que evoluíram a óbito, em comparação com 26,5% entre os que receberam alta. Da mesma forma, a diabetes foi mais frequente entre os que evoluíram a óbito (14,0%) em relação aos que tiveram alta (10,6%). A doença renal crônica apresentou a diferença mais expressiva, com 7,4% dos pacientes que evoluíram a óbito, comparado a apenas 3,5% dos que sobreviveram.

O tempo de internação variou entre 1 e 349 dias, com uma média de 68 dias. A permanência prolongada em UTI pode afetar negativamente o estado de saúde do paciente, uma vez que quanto mais longa é a internação, maior a probabilidade de colonização e/ou infecção dos pacientes por microrganismos multirresistentes (DE PAULA et al., 2016). Um estudo identificou que, em internações que ultrapassam 72 horas, a probabilidade de mortalidade pode chegar a 53,3% (MOURA et al., 2017). No estudo de Silva e colaboradores (2023) o tempo médio de internação foi 51 dias, se assemelhando mais à nossa pesquisa.

Infecções causadas por bactérias multirresistentes são de terapêutica complexa, já que as opções de antimicrobianos disponíveis para o tratamento são restritas. Em consequência disso, há um grande impacto clínico e econômico,

relacionado ao tempo de internação dos pacientes, que ocasiona aumento nas taxas de morbimortalidade nas UTIs e maiores custos hospitalares (ALVARES et al., 2022).

Dos 249 pacientes, 54,6% vieram a óbito e 45,4% obtiveram alta. Em uma pesquisa realizada com pacientes com infecções por *Enterobacterales*, 56,0% dos pacientes evoluíram para óbito (SILVA et al., 2023), dado que se assemelha ao nosso resultado.

Em relação aos exames laboratoriais, 99,6% dos pacientes apresentaram valor reduzido de hemoglobina, 57,0% leucocitose, 8,0% leucopenia e 32,9% plaquetopenia. Além disso, 39,8% dos pacientes tiveram elevação dos níveis de creatinina, e quase 25,0% necessitaram de hemodiálise.

A baixa hemoglobina em casos de trauma grave geralmente resulta de perdas sanguíneas significativas, comuns em lesões severas como fraturas múltiplas ou hemorragias internas (MAIOLINE et al. 2020).

Uma pesquisa realizada por Porto et al. (2019) identificou que indivíduos com leucograma alterado apresentavam risco 3,5 vezes maior de morte do que indivíduos com leucograma normal.

A Proteína C Reativa (PCR) é considerada um marcador inespecífico de inflamação sistêmica e tem como função ajudar na resposta imune, promovendo ativação do sistema complemento. Em pacientes com trauma, eleva-se como parte da resposta sistêmica para reparar tecidos (RAMOS et al., 2018). Em geral, inflamações leves e infecções virais conduzem a elevações na faixa de 10-40 mg/L, enquanto inflamações mais graves e infecção bacteriana, concentrações séricas entre 40-200 mg/L, sendo o valor de referência inferior a 10,0 mg/L (AGUIAR et al., 2013).

O lactato, forma ionizada do ácido láctico, é um marcador de hipóxia tecidual. A hiperlactatemia relaciona-se com a incapacidade do organismo de suprir a demanda de oxigênio dos tecidos. O nível elevado de lactato é frequentemente utilizado como indicador de choque, sepse, trauma grave ou outras condições clínicas que podem comprometer a oxigenação tecidual (RAMOS et al., 2018).

O aumento da PCR e do lactato está associado a uma maior morbimortalidade. Nesta pesquisa, todos os pacientes (100%) apresentaram PCR elevado, enquanto 22,9% tiveram lactato elevado. A média de PCR registrada foi de 243,0 mg/L. Um estudo multicêntrico que incluiu 14 unidades de terapia intensiva

portuguesas demonstrou que 20% dos pacientes com bacteremia estavam com níveis de lactato elevado (SILVA et al., 2022).

No presente estudo, 100% dos pacientes que evoluíram a óbito apresentaram hemoglobina abaixo do valor de referência. Além disso, 61,8% apresentaram leucocitose, 100% tinham PCR elevado, 34,6% mostraram hiperlactatemia e 56,6% apresentaram níveis elevados de creatinina.

Os procedimentos invasivos, como intubação endotraqueal, cateterização urinária e uso de cateteres intravasculares são responsáveis por um grande número das infecções que ocorrem em UTIs (PORTO et al., 2019). No presente estudo, o tempo médio de uso de dispositivo invasivos foi 7 dias de tubo endotraqueal, 7 dias de sonda vesical de demora e 6 dias de cateter venoso central (CVC) sendo o principal local de punção do CVC a veia jugular (36,5%), seguido da veia femoral (34,5%) e subclávia (15,3%). A taxa de pacientes que possuíam cateter venoso central no momento da bacteremia foi de 86,3%, em concordância com os estudos de Navarro et al., (2015) e Silva et al., (2023) que relataram 84,0% e 75,0% de pacientes utilizando CVC no momento da infecção, respectivamente.

O cateterismo venoso central é um procedimento comum em pacientes de unidade de terapia intensiva, podendo ser feito em vários locais, entretanto a bacteremia associada ao cateter é muito grave podendo ser influenciado pelo seu local de inserção. Segundo o estudo de Delfino et al. (2021), as taxas de infecção da corrente sanguínea pelo cateter parecem ser maiores quando a abordagem é feita por veias jugular e femoral.

De acordo com o Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS), os principais focos de infecção que dão origem à bacteremia são: pulmonar, abdominal e urinário, sendo o foco pulmonar o responsável por aproximadamente 50% dos casos. As infecções nesses locais podem estar relacionadas, à elevada microbiota endógena do sistema respiratório e digestivo, que pode propiciar a infecção em indivíduos imunocomprometidos (MARQUES et al., 2023).

Em relação ao foco da bacteremia, nesta pesquisa 38,2% dos casos tiveram origem pulmonar e 12,0% estavam associados a cateter venoso central (foco primário).

Conforme Miranda et al. (2008), as aminas vasoativas, como noradrenalina e vasopressina, objetivam oferecer suporte hemodinâmico e restabelecer a perfusão tecidual do paciente que se encontra instável hemodinamicamente. No estudo, as

drogas vasoativas foram utilizadas por 59,8% dos pacientes.

De acordo com Takano e Macedo (2023), o uso prévio de antimicrobianos é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de mecanismos de resistência bacteriana, além de subdoses e tempo de tratamento insuficiente.

Nesta pesquisa, 83,9% dos pacientes realizaram uso de antimicrobianos previo à bacteremia, o que pode ter contribuído para os elevados índices de resistência observados. Uma pesquisa realizada com pacientes com infecções por *Enterobacterales* em um hospital público de ensino do Ceará 78,6% dos pacientes utilizaram antibioticoterapia nos últimos 30 dias da infecção (SILVA et al., 2023).

O tempo médio de tratamento encontrado foi de 13 dias. Em um estudo que avaliou pacientes com bacteremia por *Enterobacterales* produtoras de carbapenemases o tempo médio foi de 12 dias, resultado semelhante ao encontrado em nosso estudo (NAVARRO et al., 2015).

A terapia antimicrobiana de amplo espectro deve ser administrada preferencialmente dentro da primeira hora após a coleta da hemocultura, e após, deve-se reavaliar diariamente a terapia para descalonamento. Esta estratégia é considerada de extrema relevância para reduzir o risco de resistência microbiana (HUMACAYO, et al., 2022). Nesta pesquisa, 89,6% dos tratamentos foram iniciados no mesmo dia da coleta da hemocultura, 8,0% foram iniciados um dia após a coleta e 2,0% dois dias após a coleta. Este atraso no início do tratamento eleva as chances de desfechos negativos, incluindo a mortalidade, especialmente em infecções por bactérias multirresistentes, onde a intervenção rápida é essencial para o sucesso terapêutico.

A escolha do antibiótico deve abranger o maior espectro possível, no entanto, a terapia deve ser revisada entre 48 e 72 horas após o início do tratamento, de preferência guiado pelos resultados parciais ou completos das hemoculturas, reduzindo o espectro de ação (BORGES, 2019).

As infecções de corrente sanguínea causadas por *Enterobacterales* são eventos frequentes e relacionados à elevada morbimortalidade, sobretudo quando causadas por microrganismos resistentes (GALVÃO et al., 2023). Conhecer o perfil microbiológico e identificar a resistência a antimicrobianos tem se tornado cada vez mais importante na prática clínica frente ao cenário de multirresistência (RODRIGUES et al., 2022).

Nesta pesquisa, a principal bactéria encontrada nas culturas foi a *Klebsiella*

sp., seguido de *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *E. coli*, *Serratia marcescens* e *Providencia sp.* As bactérias *Citrobacter sp.*, *Morganella sp.* e *Salmonella sp.* apresentaram frequências baixas.

A *Klebsiella* possui grande potencial de morbimortalidade, sendo um importante patógeno hospitalar. É um oportunista isolado que acomete principalmente indivíduos hospitalizados, imunodeprimidos e que possuem doenças de base (FRIEDRICH et al., 2022).

A emergência causada pela resistência microbiana pode surgir por uma combinação de mecanismos: modificação da permeabilidade da membrana externa, sistemas de produção de beta-lactamases e enzimas específicas que hidrolisam os carbapenêmicos, as carbapenemases (NAVARRO et al., 2015). O mecanismo enzimático de resistência, que promove a inativação do fármaco, ocorre quando a bactéria produz enzimas que degradam ou inativam o antimicrobiano (DE PAULA et al., 2016).

A produção da carbapenemase KPC é o mecanismo de resistência mais comum entre *Enterobacterales* produtores de carbapenemase, sendo especialmente prevalente em isolados de *Klebsiella pneumoniae* (NORDMANN et al., 2009).

No Brasil, o primeiro relato de *Enterobacterales* produtora de carbapenemase ocorreu em 2005, enquanto a detecção da carbapenemase do tipo KPC ocorreu em 2009. A partir de então, foram surgindo outros relatos em hospitais do país. Apesar de ser menos frequente, a metalo-beta-lactamase (MBL) tem grande importância clínica, pois consegue hidrolisar todos os antimicrobianos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, diminuindo drasticamente as opções terapêuticas disponíveis para tratamento (DE PAULA et al., 2016).

Barros e colaboradores (2024), realizaram uma pesquisa que evidenciou que houve um aumento no risco de infecção por *Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos e maior mortalidade em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva colonizados por estes microrganismos.

No presente estudo, observou-se que 36% dos pacientes com infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenemase evoluíram para óbito. Além disso, a taxa de mortalidade foi ainda maior entre os pacientes com infecções por bactérias produtoras de metalo-beta-lactamase (MBL), com 50% dos casos resultando em óbito. Esses dados indicam um alto risco de mortalidade associado a infecções por bactérias multirresistentes, especialmente as produtoras de MBL.

Em uma revisão os fatores de risco frequentemente relatados como significativamente associados a infecções por GRAM negativos resistentes aos carbapenêmicos foram o uso prévio de antibióticos, colonização, uso de ventilação mecânica, hemodiálise, tempo de internação hospitalar prolongado e presença de comorbidades (OLIVEIRA et al., 2022).

Quanto ao uso de antimicrobianos para tratar as infecções de corrente sanguínea identificadas no presente estudo, 76,3% dos pacientes utilizaram meropenem, 60,6% polimixina e 27,7% aminoglicosídeos. Além disso, 39,0% fizeram uso de outros antimicrobianos, sendo os mais comuns o cefepime (39,0%) e a combinação de piperacilina + tazobactam (35,1%).

Em relação ao perfil de sensibilidade, a bactéria causadora da infecção foi resistente ao meropenem e polimixina em 20,9% dos casos. Além disso, 33,7% dos patógenos foram classificados como multirresistentes.

Entre os regimes avaliados, a combinação de meropenem + polimixina apresentou um valor de p significativo, indicando uma associação estatisticamente relevante com o desfecho clínico, em particular uma maior prevalência de óbito. Esse achado pode refletir o fato de que essa combinação é frequentemente utilizada em pacientes com infecções mais graves, muitas vezes enfrentando resistência microbiana e com poucas opções terapêuticas disponíveis, o que pode contribuir para a maior mortalidade observada.

Um outro fator que pode ter influenciado para maior associação da combinação de antimicrobianos com óbito seria a nefrotoxicidade causada pela polimixina, que pode levar o paciente à insuficiência renal, necessidade de hemodiálise, entre outras complicações. Neste trabalho, 23,8% dos pacientes utilizaram uma dose elevada de polimixina e 9,9% utilizaram uma dose acima do permitido pelas bases de dados, o que pode ter contribuído para este cenário.

Na análise dos dados, as variáveis associadas ao óbito indicam fatores de maior gravidade clínica. A idade avançada apresentou relação com mortalidade, possivelmente por maior vulnerabilidade dos pacientes conforme elevação da faixa etária. No contexto de respostas hematológicas, os valores elevados de leucócitos e os níveis reduzidos de plaquetas indicaram maior risco de óbito, indicando uma resposta intensa do sistema imunológico à infecção e comprometimento da capacidade de coagulação.

Entre os exames laboratoriais, níveis elevados de lactato e creatinina foram

associados ao óbito, refletindo má perfusão tecidual e disfunção renal, enquanto o clearance de creatinina mais baixo apontou uma baixa capacidade de filtração glomerular.

Um maior tempo de ventilação mecânica e o uso prolongado de cateter venoso central foram observados em pacientes que evoluíram a óbito, além disso, o local de punção do acesso venoso central também demonstrou impacto, sendo a veia femoral a mais associada ao óbito, possivelmente devido ao risco aumentado de complicações infecciosas e trombóticas neste local.

O uso de aminsas, indicando choque, e a necessidade de hemodiálise, representando disfunção renal grave, também foram variáveis associadas ao óbito.

A presença de *E. coli* nas culturas esteve associada a uma maior chance de óbito, sugerindo um desfecho clínico mais grave. A presença da enzima AmpC e da bactéria *Serratia marcescens* foram significativamente associadas à alta hospitalar, indicando que infecções com essas características podem ter um prognóstico mais favorável para recuperação, possivelmente devido ao tratamento com meropenem, que é um agente eficaz para esses casos.

O tempo de tratamento mais prolongado com meropenem esteve relacionado à alta hospitalar. Esse dado mostra que pacientes que receberam meropenem por períodos maiores tiveram uma resposta mais favorável ao tratamento, indicando controle da infecção e uma boa evolução clínica do paciente.

A dose elevada de meropenem reduziu a chance de óbito em 57%. O intervalo de confiança de 0,19 a 0,91 sugere que a redução no risco de óbito pode variar entre 19% e 91%, corroborando a importância da dose elevada em pacientes com quadros graves e hemocultura positiva para *Enterobacterales*.

Conclui-se, portanto, que a dose elevada de meropenem pode aumentar as chances de sobrevivência em pacientes críticos, pois melhora a cobertura terapêutica contra patógenos resistentes e otimiza a farmacocinética do antibiótico.

Além disso, novas estratégias terapêuticas vêm sendo adotadas visando melhora no desfecho clínico e diminuição da mortalidade, como a utilização do antimicrobiano ceftazidima + avibactam devido à ação sinérgica entre os dois componentes da combinação. A ceftazidima, uma cefalosporina de terceira geração, inibe a síntese da parede celular, mas sua eficácia é reduzida por beta-lactamases, como as carbapenemases. O avibactam atua como inibidor destas carbapenemases, permitindo que a ceftazidima mantenha sua ação antimicrobiana.

Essa combinação se torna eficaz no tratamento de infecções causadas por cepas de *Enterobacterales* produtoras de carbapenemases (como KPC e OXA-48). (TORRES, et al., 2019).

A bacteremia por *Enterobacterales* ocorre em pacientes gravemente enfermos e é acompanhada por alta mortalidade. Há grande heterogeneidade no manejo antimicrobiano utilizado em nosso ambiente, mas a inclusão de carbapenêmicos no esquema de tratamento com doses elevadas pode estar associada a menor mortalidade (NAVARRO et al., 2015).

O uso racional e eficaz de antimicrobianos é de suma importância para a redução das taxas de infecções e a diminuição dos mecanismos de resistência microbiana. Deve-se realizar atividades preventivas tais como, educação continuada para prevenção da resistência microbiana e sua disseminação, criação de protocolos para uso de antibióticos, conhecer o perfil de resistência da instituição, fornecer opções de tratamento alternativo e o uso racional de antimicrobianos (NAVARRO et al., 2015).

Este é um estudo retrospectivo e, por isso, apresenta algumas limitações. Não foi possível avaliar o uso de certos esquemas terapêuticos, como ceftazidima-avibactam, devido ao número pequeno de pacientes que utilizaram este medicamento. Além disso, não foi identificado um esquema antimicrobiano superior aos demais, corroborando achados de outros estudos que indicam a falta de uma terapia claramente eficaz para infecções causadas por *Enterobacterales* resistentes. Ainda há uma carência de opções terapêuticas mais eficientes por essas infecções, o que exige investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos, mesmo que as bactérias continuem a desenvolver resistência rapidamente.

7. CONCLUSÃO

A administração de doses maiores de meropenem ajuda a garantir que suas concentrações permaneçam acima da concentração inibitória mínima (CIM) dos patógenos, por tempo suficiente para maximizar o efeito bactericida, especialmente contra *Enterobacterales* multirresistentes.

Esses achados enfatizam a importância de identificar fatores que aumentam o risco de óbito, permitindo intervenções mais direcionadas e uma melhor gestão clínica. Variáveis como idade avançada, níveis elevados de lactato e tempo de ventilação mecânica prolongado indicam que esses pacientes necessitam de um monitoramento cuidadoso e de intervenções rápidas para minimizar as chances de óbito. Por outro lado, o uso de antimicrobianos, em especial o Meropenem, mostra-se um recurso eficaz em certos casos, com um impacto significativo na redução do risco, reforçando a importância da escolha correta e oportuna do tratamento antimicrobiano para maximizar as chances de recuperação.

A ausência de associação entre o uso de polimixina ou aminoglicosídeos e uma redução da mortalidade também levanta questões sobre a real efetividade desses agentes, sugerindo a possibilidade de que, em vez de serem protetores, possam contribuir para piora da função renal e aumento da mortalidade. Dessa forma, estudos adicionais são necessários para determinar os esquemas terapêuticos mais adequados para pacientes com bacteremia por *Enterobacterales* em unidades de terapia intensiva, além de melhor compreender o impacto de agentes como polimixinas e aminoglicosídeos nesses cenários.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, F. J. B., FERREIRA-JÚNIOR, M., SALES, M. M., CRUZ-NETO, L. M., FONSECA, L. A. M., SUMITA, N. M., DUARTE, N. J. C., LICHTENSTEIN, A., & DUARTE, A. J. S. (2013). Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 59(1), 85–92. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302013000100016>
- ALVARES, F. A., DE OLIVEIRA, C. S., ALVES, D. C. I., & BRAUN, G. (2022). Pneumonia associada à ventilação mecânica: incidência, etiologia microbiana e perfil de resistência aos antimicrobianos. *Revista de Epidemiologia E Controle de Infecção*, 11(4). <https://doi.org/10.17058/reci.v11i4.16781>
- ANDRADE, L. N., & DARINI, A. L. C. (2017). Bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases: que bla bla bla é esse? *Journal of Infection Control*, 6(1), 16–25. <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/173>
- ANDRADE, T., LIMA, W. G., DE, P., SIMIÃO, D., & CRISTINA. (2023). Resistência a antimicrobianos em isolados de *Morganella morganii* de ambientes aquáticos: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 5(1), 35–48. <https://doi.org/10.29327/226760.5.1-4>
- ANJOS, Y. Y. F., VASCONCELOS, B. S. N., MARQUES, C. R. DE G., ARAGÃO, N. V. B. T., & SANTOS, E. S. (2020). Escores prognósticos à admissão e desfechos de pacientes em unidade de terapia intensiva. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(11), e4765. <https://doi.org/10.25248/reas.e4765.2020>
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota Técnica Nº 01/2013: Medidas De Prevenção E Controle De Infecções Por Enterobactérias Multirresistentes. Brasília, 17 de abril de 2013. (n.d.). <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec?version=1.1>
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 05/2021: Orientações para prevenção e controle da disseminação de microrganismos multirresistentes em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. Brasília, 03 de agosto de 2021. (n.d.).
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. *Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde*. Caderno 10, 2021. (n.d.). <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2021/03/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>
- ANTUNES, L. C. M., FERREIRA, R. B. R., BUCKNER, M. M. C., & FINLAY, B. B. (2010). Quorum sensing in bacterial virulence. *Microbiology*, 156(8), 2271–2282. <https://doi.org/10.1099/mic.0.038794-0>
- BARROS, L. M., NILBÉRICK, J., CAETANO, J. Á., APARECIDA, R., GILBERTO, F., FROTA, N. M., MOURA, T., & SOARES, E. (2024). Prevalência de micro-organismo

e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 33(3) <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-658502>

BELTRÃO, E. M. B. (2021). Análise do perfil genético de virulência, resistência e relação clonal de isolados clínicos de *Proteus mirabilis* carreadores e não carreadores do gene blaKPC e blaNDM provenientes de um hospital de Recife-PE. [Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco] Repositório UFPE. <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/42890>

BLIZIOTIS, I. A., SAMONIS, G., VARDAKAS, K. Z., CHRYSANTHOPOULOU, S., & FALAGAS, M. E. (2005). Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clinical infectious diseases*. 41(2), 149–158. <https://doi.org/10.1086/430912>

BORGES, E. R. P. (2019). Sinais clínicos e bioquímicos com fator de tempo de internação em terapia intensiva para pacientes sépticos. *Revista Científica de Enfermagem*, 9(25), 63. <https://doi.org/10.24276/rrecien2358-3088.2019.9.25.63-70>

BRIXNER, B., BIERHALS, N. D., OLIVEIRA, C. F. DE, & RENNER, J. D. P. (2019). Infecções da corrente sanguínea em unidade de terapia intensiva: estudo retrospectivo em um hospital de ensino. *Revista Enfermagem Atual in Derme*, 87(25). <https://doi.org/10.31011/reaid-2019-v.87-n.25-art.215>

BROOCKS, G. F., CARROLL, K. C., BUTEL, J. S., & MORSE, S. A. (2012). Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelbert (25ª ed.). AMGH.

CARNEIRO, A. A., GARCIA, P. G., & TAVELLA, P. G. (2021). Prevalência de *Enterobacterales* isoladas em amostras de hemoculturas de pacientes em um hospital privado de Juiz de Fora-MG. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 53(4). <https://doi.org/10.21877/2448-3877.202201985>

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. (2021). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (M100-Ed31). *Clinical and Laboratory Standards Institute*. <https://clsi.org/>

DA COSTA, A. L. P., & SILVA JUNIOR, A. C. S. (2017). Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, 7(2), 45. <https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>

DALMOLIN, J., NAKANO, R. L., MARCUSSO, P., BOLETA-CERANTO, D. DE C. F., COGO, J., MELO, P. G. B. DE, & ZARDETO, G. (2022). Mecanismos de expressão de resistência aos antibióticos e saúde pública. *Arq. Ciências Saúde UNIPAR*, 681–692. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1399322>

DE PAULA, V. G., QUINTANILHA, L. V., E SILVA, F. DE A. C., DA ROCHA, H. F., & DOS SANTOS, F. L. (2016). Enterobactérias produtoras de carbapenemase: reflexão sobre o surgimento de superbactérias em UTI's. *Universitas: Ciências Da Saúde*,

14(2). <https://doi.org/10.5102/ucs.v14i2.3847>

DELFINO, M. M., SEBIM, Á. F. C., TUMA, C. C., SOUZA, J. DE, ALMEIDA, M. J. DE O., BICALHO, M. B., SILVA, S. F., & LEITE, N. A. A. (2021). Bacteremia associada a inserção de cateter venoso central em unidades de terapia intensiva para adultos: fatores de risco, prevenção e manejo. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(6). <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-217>

DIEKEMA, D. J., BEEKMANN, S. E., CHAPIN, K. C., MOREL, K. A., MUNSON, E., & DOERN, G. V. (2003). Epidemiology and Outcome of Nosocomial and Community-Onset Bloodstream Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(8), 3655–3660. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.8.3655-3660.2003>

DONLAN, R. M., & COSTERTON, J. W. (2002). Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 167–193. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.2.167-193.2002>

FALAGAS, M. E., TANSARLI, G. S., IKAWA, K., & VARDAKAS, K. Z. (2012). Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 56(2), 272–282. <https://doi.org/10.1093/cid/cis857>

FALAGAS M. E., KASIAKOU S. K., SARAVOLATZ L. D. (2005). Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 40(9), 1333–1341. <https://doi.org/10.1086/429323>

FALAGAS, M. E., LOURIDA, P., POULIKAKOS, P., RAFAILIDIS, P. I., & TANSARLI, G. S. (2014). Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(2), 654–663. <https://doi.org/10.1128/AAC.01222-13>

FARIAS, L. L., MARTO, F., STOPIGLIA, A., MACIEIRA, C. L., VALDELEDA, M., VIANA, & CORREIA, J. W. (2024). Perfil clínico e laboratorial de pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico admitidos em uma unidade de terapia intensiva. *Rev. Saúde Públ., Santa Catarina*, 6(3), 50-60. https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/8345/1/2013_art_fmIpinheirojunior.pdf

FAUCI, A. S.; KASPER, D. L. (2017). Harrison's infectious diseases. *McGraw Hill Education*.

FEDERICO, M., PRIETO SAKATA, R., FIGUEIREDO, P., PINTO, C., HENRIQUE, G., & FURTADO, C. (2015). Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. *Rev Soc Bras Clin Med*, 15(3), 201-205. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875537/sbcm_153_201-205.pdf

FERRÃO, A. A. R. C. N., PEREIRA, J. M., MARTELLETTI, L. B. S. DE J., MARTINELLO, L. R., DOS SANTOS, L. C. G., DOS SANTOS, C. T. B., & CRUZ, K. C. T. DA. (2020). Perfil de mortalidade dos pacientes internados em uma Unidade de

Terapia Intensiva (UTI) adulto em um hospital universitário do Distrito Federal. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(8). <https://doi.org/10.25248/reas.e3509.2020>

FRIEDRICH, J. V., FRIEDRICH, J. M., DARONCO, A., FRIEDRICH, J. L., & PETRINI, S. (2022). Perfil de hemoculturas de pacientes internados em unidade de terapia intensiva em hospital de ensino do Paraná. *Research Society and Development*, 11(13). <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35325>

GALVÃO, L., BOMFIM, A. P., BARBOSA, M. S., AZEVEDO, J., OLIVEIRA, E., GOUVEIA, E., SILVA, G. M., REIS, M. G., & REIS, J. N. (2023). Caracterização clínico-epidemiológica de casos de infecções de corrente sanguínea causadas por enterobacteriales em dois hospitais terciários de Salvador, Bahia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 27, 103338–103338. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.103338>

CORRÊA G. P., BENEDITO, L., ROSA, J., SALCI, M. A., MOURA, D. R. O., SANCHES, R. C. N. (2024). Perfil clínico-epidemiológico de pacientes internados em unidade de terapia intensiva de um hospital escola. *Enfermería Global*, 23(2), 495–507. <https://doi.org/10.6018/eglobal.589401>

HADDIX, P. L., & SHANKS, R. M. Q. (2018). Prodigiosin pigment of *Serratia marcescens* is associated with increased biomass production. *Archives of Microbiology*, 200(7), 989–999. <https://doi.org/10.1007/s00203-018-1508-0>

HENRIQUES, A., VASCONCELOS, C., & CERCA, N. (2013). A Importância Dos Biofilmes Nas Infecções Nosocomiais - O Estado Da Arte. *Arquivos de Medicina*, 27(1), 27–36. https://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132013000100004

HOSPITAL DAS CLÍNICAS UNICAMP. (2019). Manuais do Hospital das Clínicas da UNICAMP. UNICAMP.

HUMACAYO, F. S., POSSAGNO, G. C. H., & MIYOSHI, E. (2022). Avaliação da prevalência e impacto do descalonamento antimicrobiano no tratamento da sepse em pacientes internados em um hospital universitário. *Research, Society and Development*, 11(14). <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36637>

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE (2022). Guia prático de terapia antimicrobiana na sepse. (4ª ed.). https://ilas.org.br/wp-content/uploads/2022/07/Guia_ATM.pdf

JANG, J., HUR, H. G., SADOWSKY, M. J., BYAPPANAHALLI, M. N., YAN, T., & ISHII, S. (2017). Environmental *Escherichia coli* : ecology and public health implications-a review. *Journal of Applied Microbiology*, 123(3), 570–581. <https://doi.org/10.1111/jam.13468>

KATZUNG, B. G. (2012). Basic & clinical pharmacology (12th ed.). Mcgraw-Hill Medical.

KLEIN, C., GONÇALVES, E., FERREIRA, V. A., FELIPE, E., & SAITO, D. M. (2022).

Emprego dos parâmetros farmacocinéticos/ farmacodinâmicos (PK/PD) na terapia antimicrobiana de pacientes em terapia intensiva em um hospital público do interior de Rondônia. *Brazilian Journal of Development*, 59730–59749.

<https://doi.org/10.34117/bjdv8n8-316>

LEE, J., PATEL, G., HUPRIKAR, S., CALFEE, D. P., & JENKINS, S. G. (2009). Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Journal of clinical microbiology*, 47(5), 1611–1612.

<https://doi.org/10.1128/JCM.02466-08>

LEITE, A. C., SILVA, M. P. B., SOUSA, G. M. R. DE, SANTOS, S. L. DOS, CERQUEIRA, D. B. B., ALVES, W. DE C., SILVA, C. G. M. DA, LIMA, E. W. DE M., SOUSA JÚNIOR, C. P. DE, RODRIGUES, A. F. A., COSTA, M. T., SANTOS, J. L. C., SOBRINHO, W. D., PRUDÊNCIO, L. D., SOUSA NETA, R. DA S., CARVALHO, S. M. O. DE, COSTA, M. DOS M. S. DA, SANTOS, T. A. V. DOS, SANTOS, Y. V. DOS, & SOUSA, B. B. DE. (2021). Sepse associada ao cateter venoso central em pacientes adultos internados em Unidade de Terapia Intensiva. *Research, Society and Development*, 10(16). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.22853>

LEVINSON, W. (2010). Microbiologia médica e imunologia (10ª ed.). Artmed.

MAGALHÃES, M. C., CRUZ, R. F., SILVA, G. M. M. (2019). Perfil microbiológico dos pacientes submetidos à cultura de vigilância ativa em um hospital universitário da Região Sudeste de Minas Gerais. *HU Revista*, 44(3), 361–367.

<https://doi.org/10.34019/1982-8047.2018.v44.16951>

MANGES, A. R., GEUM, H. M., GUO, A., EDENS, T. J., FIBKE, C. D., & PITOUT, J. D. D. (2019). Global Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) Lineages. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(3). <https://doi.org/10.1128/cmr.00135-18>

MAIOLINE, B. B. N., PINTO, R. L., FORATO, K. DE F., RODRIGUES, M. V. P., ROSSI, R. C., SANTOS, E. C. N., & GIUFFRIDA, R. (2020). Fatores De Risco Associados Ao Agravamento De Sepse Em Pacientes Em Unidade De Terapia Intensiva De Um Hospital De Ensino. *Colloquium Vitae*. 12(3), 47–64.

<https://journal.unoeste.br/index.php/cv/article/view/3808/3103>

MARQUES, D. S., CALAGE, S. S., CASTRO, D. E., FATURI, C. L. N., ALVES, A. P. P., CALADO, A. B. M., SUBRINHO, D. O., FREITAS, E. S., RAMOS, R. S., & SILVA J. P. A. S. (2023). Fatores de risco relacionados à piora de sepse em adultos na Unidade de Terapia Intensiva *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 23(6).

<https://doi.org/10.25248/reas.e13258.2023>

MARTINS, L. Z., ALVES, E. C., MARQUES, D. F., LEMOS, A. P., BINHARDI, F. M. T., SOARES, M. M. C. N., & DE SANTI, M. P. (2021). Investigation of blaKPC and blaNDM genes in enterobacteriaceae received in a public health laboratory. *Arquivos de Ciências Da Saúde*, 28(1), 26.

<https://doi.org/10.17696/2318-3691.28.1.2021.1901>

MELO, E. M., DE OLIVEIRA, T. M. M., MARQUES, A. M., FERREIRA, A. M. M., SILVEIRA, F. M. M., & LIMA, V. F. (2016). Caracterização dos pacientes em uso de

drogas vasoativas internados em unidade de terapia intensiva. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, 8(3), 4898–4904.

<https://doi.org/10.9789/2175-5361.2016.v8i3.4898-4904>

MELO, F. DA S. DE, AZEVEDO, S. L. DE, PORTO, I. S., TAVARES, F. G., BRAGA, A. L. DE S., & PAIVA, P. B. (2019). Uso racional de antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva. *Rev. Enferm. UFPE on Line*, 1475–1484.

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1024754>

MENEZES, E. A., CEZAFAR, F. C., ANDRADE, M. DO S. DE S., ROCHA, M. V. A. DE P., & CUNHA, F. A. (2004). Frequência de *Serratia* sp em Infecções Urinárias de pacientes internados na Santa Casa de Misericórdia em Fortaleza. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37(1), 70–71.

<https://doi.org/10.1590/s0037-86822004000100020>

MITT, P., ADAMSON, V., LÕIVUKENE, K., LANG, K., TELLING, K., PÄRO, K., RÕÕM, A., NAABER, P., MAIMETS, M. (2009). Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *Journal of Hospital Infection*.

<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.01.008>

MIRANDA, M. P. F., SORIANO, F. G., & SECOLI, S. R. (2008). Efeitos de dopamina e noradrenalina no fluxo sanguíneo regional no tratamento do choque séptico. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 20(1).

<https://doi.org/10.1590/s0103-507x2008000100008>

MOTA, F. S. DA., OLIVEIRA, H. A. DE., SOUTO, R. C. F. (2018) Profile and prevalence of antimicrobial resistance of negative-Gram bacteria isolated from intensive care patients. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 50(3).

<https://www.rbac.org.br/artigos/perfil-e-prevalencia-de-resistencia-aos-antimicrobiano-s-de-bacterias-gram-negativas-isoladas-de-pacientes-de-uma-unidade-de-terapia-intensiva/>

MOURA, J. M., BERTOLLI, E. S., PEREIRA, R. M., FRUTUOSO, I. S., WERNECK, A. L., & CONTRIN, L. M. (2017). Diagnóstico de sepse em pacientes após internação em unidade de terapia intensiva. *Arquivos de Ciências da Saúde*. 24(3), 55–60.

https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-24-3/diagnostico-de-sepse-em-pacientes-apos-internacao-em-unidade-de-terapia-intensiva.pdf

MURRAY, P. R., ROSENTHAL, K. S., & PFALLER, M. A. (2014). *Microbiologia médica* (7ª ed.). Elsevier.

NASCIMENTO, Y. L. O., AGUIA, H. G. M. V., BARROS, N. B. DE, & SOUZA, L. F. B. (2021). Doenças causadas por enterobacteriaceae *morganella morganii* e a resistência aos fármacos beta lactâmicos. *Brazilian Journal of Development*, 7(12), 112426–112439. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-161>

NAUE, C. R., RIBEIRO, T., RIBEIRO, R., BATISTA, K., & AQUINO, S. (2019). Ocorrência e perfil bacteriano de culturas coletadas em pacientes internados na unidade de terapia intensiva em um hospital terciário. *HU Revista*, 45(2), 122–133.

<https://doi.org/10.34019/1982-8047.2019.v45.25933>

- NAVARRO, A. O., URIBE, N., SIERRA, P., JAIMES, F., & GONZÁLEZ, J. M. (2015). Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio*, 19(2), 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.11.006>
- NORDMANN, P., CUZON, G., & NAAS, T. (2009). The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet Infectious diseases*, 9(4), 228–236. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70054-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70054-4)
- OLIVEIRA, A. B. S., SACILLOTTO, G. H., NEVES, M. F. B., SILVA, H. N., MOIMAZ T. A., GANDOLFI, J. V., NOGUEIRA, M. C. L., & LOBO, S. M. (2022). Prevalence, outcomes, and predictors of multidrug-resistant nosocomial lower respiratory tract infections among patients in an ICU. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 49(1). <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220235>
- OLIVEIRA, M. S. (2017). Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos à diálise estendida de baixa eficiência (SLED). [Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina]. *Universidade de São Paulo*. <https://repositorio.usp.br/item/002859775>
- OLIVEIRA, R. D. DE, BUSTAMANTE, P. F. O., & BESEN, B. A. M. P. (2022). Tackling healthcare-associated infections in Brazilian intensive care units: we need more than collaboration. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 34(3), 313–315. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.2022editorial-pt>
- ONUFRACK, N. J.; FORREST, A.; GONZALEZ, D. (2016). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clinical Therapeutics*, 38(9), 1930–1947. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.06.015>
- PEREIRA, A. F. F., AQUILA, A. M. D., PEREIRA, D. L. C., BASTOS, R. C., BORGES, P. S., & DE MOURA, S. C. (2022). Perfil epidemiológico das infecções de pele e partes moles complicadas do hospital do servidor público estadual (HSPE) em 2021. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26(2), 102441. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102646>
- PORTO, E. E. F. P., LEITE, J. R. DE O., & SANTOS, A. Z. DOS. (2019). Variáveis preditoras de mortalidade em pacientes com traumatismo crânio encefálico na terapia intensiva. *Revista Neurociências*, 15(1), 22–28. <https://doi.org/10.34024/rnc.2007.v15.8705>
- RAMOS, E. B. F., ROCHA SANTOS MACIEL, L., & OLIVEIRA BLACKMAN, A. (2018). Dosagem seriada de proteína c-reativa, lactato e procalcitonina como indicadores precoces de sepse em pacientes grandes queimados. *Programa de Iniciação Científica - PIC/UniCEUB - Relatórios de Pesquisa*, 3. <https://doi.org/10.5102/pic.n3.2017.5838>
- ROCHA, G. F. DOS S. (2021). Virulência e diversidade genética de *Escherichia coli* produtora de toxina shiga (STEC) isolada de bovinos e alimentos no estado do Rio de Janeiro entre 1989 e 2014. [Dissertação de Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz]. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/56257>

RODRIGUES, J. L. N., CAMPOS E REIS, H. P. L., SILVA, J. C. C., DE OLIVEIRA, A. R., ARAÚJO, D. M., DA SILVA, L. K. E., OLIVEIRA E SILVA LINHARES, M. G., LIMA, L. O., SOARES, M. V. R., JÚNIOR, J. W. B., MOREIRA, T. DA S., LIMA, A. C. V. DE O., DE PAULA, L. S., & NETO, J. M. DE A. (2022). Identificação de metalo-betalactamases e o perfil de sensibilidade para novos antimicrobianos em hospital de ensino no Brasil: passo fundamental para terapia de alvo racional. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102242. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102242>

SAGRILO, A. P., COSTA, A. M., GIRARDELLO, D. T. F. (2016). Infecção Da Corrente Sanguínea Em Pacientes Com Uso De Cateter Venoso Central Hospitalizados Em Uma Unidade De Terapia Intensiva. (2016). *Fiep Bulletin - Online*, 86(1). <https://ojs.fiepbulletin.net/fiepbulletin/article/view/86.a1.79>

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>

SANTOS, D. F. S. (2022). Características microbiológicas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas no meio ambiente hospitalar de pacientes com infecção nosocomial. [Dissertação de Mestrado, Pontifícia Universidade Católica de Goiás] Biblioteca Digital de Teses e Dissertações. <https://tede2.pucgoias.edu.br/handle/tede/3413>

SILVA, J. C., REIS, H. P., SAMPAIO, T. L., ALCÂNTARA-NETO, J. M., AMARAL, G.P., ARAÚJO, R. O., GIRÃO, E. S., & RODRIGUES, J. L. (2023). Identificação clínica, microbiológica e farmacoepidemiológica de enterobactérias com resistência ampliada em hospital público no Ceará. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 14(2), 976–976. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2023.142.0976>

SILVA, C. M., BAPTISTA, J. P., MERGULHÃO, P., FROES, F., GONÇALVES-PEREIRA, J., PEREIRA, J. M., DIAS, C. C., & PAIVA, J. A. (2022). Valor prognóstico da hiperlactatemia em pacientes admitidos com infecção em unidades de terapia intensiva: estudo multicêntrico. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 34(1). <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20220010-pt>

SILVA, L. O. P., & NOGUEIRA, J. M. DA R. (2021). Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19. *Rev. Bras. Anal. Clin.*, 185–186. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1352853>

SILVA, S. M. (2021). Investigação de genes de resistência e fatores associados à formação de biofilme em *Providencia stuartii*. [Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco]. Repositório Digital da UFPE. <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/44302>

SOUSA, Á. F. L. DE, MARQUES, D. M., MONTEIRO, R. M., QUEIROZ, A. A. F. L., ANDRADE, D., & WATANABE, E. (2017). Prevenção da formação de biofilmes em marcapassos artificiais: é viável? *Acta Paulista de Enfermagem*, 30(6), 644–650. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201700085>

SOUSA, A. T. H. I., MAKINO, H., BRUNO, V. C. M., CANDIDO, S. L., NOGUEIRA, B. S., MENEZES, I. G., NAKAZATO, L., & DUTRA, V. (2019). Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de animais domésticos e silvestres. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária E Zootecnia*, 71, 584–593. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-10599>

SOUZA, V. K. DE. (2021). Efetividade da infusão estendida de Piperacilina-tazobactana-Meropenem no tratamento de pacientes sépticos adultos queimados através da modelagem farmacocinética farmacodinâmica, PK/PD. [Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo] Biblioteca Digital USP. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-20122021-140532/pt-br.php>

TAKANO, K., & VEDILAINE APARECIDA MACEDO. (2023). Avaliação da suscetibilidade bacteriana aos carbapenêmicos por cepas isoladas de pacientes em uma unidade de terapia intensiva adulto. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 14(2), 864–864. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2023.142.0864>

TORRES, A., RANK, D., MELNICK, D., REKEDA, L., CHEN, X., RICCOBENE, T., CRITCHLEY, I. A., LAKKIS, H. D., TAYLOR, D., & TALLEY, A. K. (2019). Randomized Trial of Ceftazidime-Avibactam vs Meropenem for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA–Specified End Points. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(4). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz149>

TULLU, M., & DHARIWAL, A. (2013). Colistin: Re-emergence of the ‘forgotten’ antimicrobial agent. *Journal of Postgraduate Medicine*, 59(3), 208. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.118040>

VAN DUIN, D., & DOI, Y. (2016). The global epidemiology of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Virulence*, 8(4), 460–469. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343>

VIANNA, K. B., DA SILVA JR., J. M., DA SILVA JR., É. M., OLIVEIRA, T. C., FILHO, C. R. S., SANTOS, V. J., ROCHA, A., LANCHOTE, V. L., GOMEZ, D. S., & SANTOS, S. R. C. J. (2021). Eficácia do meropeném após infusão rápida versus infusão estendida em pacientes sépticos queimados pela abordagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD). *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 25, 101391. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101391>

WANG, M., EARLEY, M., CHEN, L., HANSON, B., YU, Y., LIU, Z., SALCEDO, S., COBER, E., LI, L., KANJ, S. S., GAO, H., MUNITA, J. M., ORDÓÑEZ, K., WESTON, G., SATLIN, M. J., VALDERRAMA-BELTRÁN, S., KALISVAR M., STRYJEWski, M. E., KOMAROW, L., & LUTERBACH, C. L. (2022). Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Infectious Diseases*, 22(3), 401–412. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00399-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00399-6)

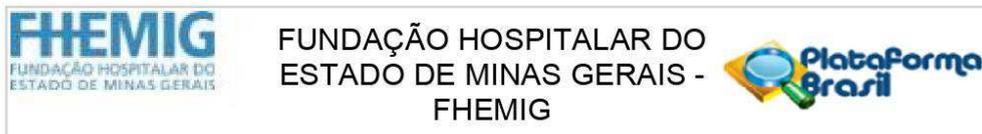
WATANABE, E. M., VIVIAN, V., OTTUNES, A. F., DESSUNTI, E. M., PIERI, F. M.,

PENHA, A., & KERBAUY, G. (2015). Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes acometidos por trauma. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 36, 89–98.
<https://doi.org/10.5433/1679-0367.2015v36n1suplp89>

WEI, W., ORTWINE, J. K., MANG, N. S., JOSEPH, C., HALL, B. C., & PROKESCH, B. C. (2020). Limited Role for Antibiotics in COVID-19: Scarce Evidence of Bacterial Coinfection. *The Lancet Infectious Diseases*
<https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3622388>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2015) Antimicrobial resistance: draft global action plan on antimicrobial resistance.
http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-en.pdf

ANEXO A - Parecer do CEP FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS ANTIMICROBIANOS ASSOCIADOS À SOBREVIDA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA COM INFECÇÃO CONFIRMADA EM HEMOCULTURA POR

Pesquisador: LAURA PORTO BORBA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60703622.8.0000.5119

Instituição Proponente: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.297.337

Apresentação do Projeto:

De acordo com o documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2129111_E1.pdf:

Justificativa da Emenda: Esta emenda tem como objetivo tornar possível a realização de uma continuidade do trabalho de conclusão de residência Incidência de microrganismos multirresistentes em um Complexo Hospitalar de Urgência no contexto da pandemia da COVID-19. O estudo realizado anteriormente permitiu a identificação de Enterobacterales em hemoculturas de pacientes internados na UTI adulta do Complexo Hospitalar de Urgência. A pesquisa atual Avaliação dos esquemas terapêuticos antimicrobianos associados à sobrevida em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva com infecção confirmada em hemocultura por Enterobacterales será um projeto de mestrado realizado na UFMG, com foco na avaliação dos esquemas terapêuticos dos pacientes identificados com tais infecções por Enterobacterales durante a realização do primeiro estudo.

Resumo: As infecções de corrente sanguínea (ICS) estão entre as complicações infecciosas mais frequentes e graves decorrentes de hospitalização, estando associadas a altas taxas de mortalidade. Tais infecções estão frequentemente associadas a utilização de dispositivos invasivos, principalmente o cateter venoso central (CVC). Os pacientes internados em unidades de

Endereço: Rodovia Papa João Paulo II, 4001 - 13º andar do Edifício Gerais - Cidade Administrativa
Bairro: Serra Verde **CEP:** 31.630-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3915-9343 **Fax:** (31)3915-9000 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 6.297.337

terapia intensiva (UTI) apresentam maiores riscos de adquirir infecções, pois o ambiente mostra-se favorável à presença de agentes patogênicos, maior fluxo de pacientes submetidos a cirurgias, longo tempo de internação, uso de medicamentos imunossupressores, estado imunológico do paciente e a própria doença de base, além da elevada taxa de administração de antimicrobianos. Considerando os principais patógenos associados às infecções nosocomiais, destacam-se os bastonetes GRAM negativos. As Enterobacterales resistentes aos carbapenêmicos (ERC) causam infecções graves, como infecções de corrente sanguínea, e estão associadas a taxas de mortalidade entre 40 e 50% em alguns estudos. Tal resistência aos carbapenêmicos pode estar associada a diferentes mecanismos, no entanto, a produção de carbapenemases é considerada o mais importante devido à facilidade de disseminação dos genes por plasmídeos. O presente projeto tem como objetivo avaliar os melhores esquemas antimicrobianos para infecções hospitalares em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva com hemocultura positiva por Enterobacterales e detectar fatores protetores associados à sobrevida destes pacientes. Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo que será realizado com pacientes internados na UTI adulta do Hospital João XXIII entre janeiro de 2018 e junho de 2022. Acredita-se que o estudo possa colaborar na avaliação dos melhores esquemas terapêuticos para tratar infecções de corrente sanguínea por Enterobacterales, especialmente aquelas com diferentes mecanismos de resistência. A rápida instituição de uma terapia eficaz com dose e tempo de infusão otimizados melhoram a sobrevida de pacientes com infecção grave confirmada por hemocultura com uma bactéria GRAM negativa.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2129111_E1.pdf:

Objetivo Primário:

Avaliar os melhores esquemas antimicrobianos para infecções hospitalares em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva com hemocultura positiva por Enterobacterales.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2129111_E1.pdf:

Riscos: O projeto abrange riscos mínimos de constrangimento para o serviço e população envolvida, pois se trata de uma pesquisa sigilosa onde os envolvidos não serão citados. Serão utilizadas duas formas para filtrar os dados, através do SIGH e Liga Sistemas, para que a tabulação seja feita de maneira adequada, serão analisados também a partir de dados registrados nos

Endereço: Rodovia Papa João Paulo II, 4001 - 13º andar do Edifício Gerais - Cidade Administrativa
Bairro: Serra Verde **CEP:** 31.630-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3915-9343 **Fax:** (31)3915-9000 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 6.297.337

prontuários para que não haja discordâncias.

Benefícios: Existem atualmente poucas opções terapêuticas para tratar pacientes com infecções graves como bacteremia por bactérias GRAM negativas, especialmente aquelas com diferentes mecanismos de resistência, elevando a mortalidade destes pacientes. A rápida instituição de uma terapia eficaz com dose e tempo de infusão otimizados melhoram a sobrevida de pacientes com infecção grave confirmada por hemocultura com uma bactéria GRAM negativa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

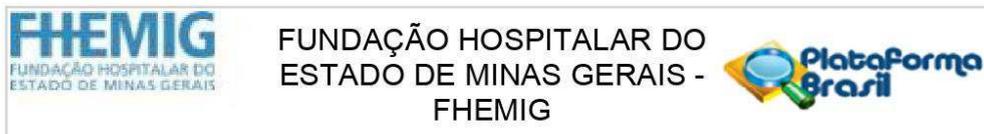
- Projeto: devidamente descrito.
- TCLE: justificada a dispensa do termo.
- FR: devidamente preenchida e assinada.
- Orçamento: adequado e de responsabilidade dos autores.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/2012), o CEP-FHEMIG recomenda aos Pesquisadores:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil;
2. Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da Pesquisa;
3. Apresentar na forma de NOTIFICAÇÃO relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (RELATÓRIO FINAL).

Endereço: Rodovia Papa João Paulo II, 4001 - 13º andar do Edifício Gerais - Cidade Administrativa
Bairro: Serra Verde **CEP:** 31.630-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3915-9343 **Fax:** (31)3915-9000 **E-mail:** cep@hemig.mg.gov.br



Continuação do Parecer: 6.297.337

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- O estudo pode ser realizado com base na metodologia e nos documentos apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2129111_E1.pdf	29/08/2023 17:44:59		Aceito
Outros	SEI_UFMG_2582485_Oficio.pdf	29/08/2023 17:41:26	LAURA PORTO BORBA	Aceito
Outros	PARECER_CONSUBSTANCIADO_PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	29/08/2023 17:38:48	LAURA PORTO BORBA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/07/2023 18:39:56	LAURA PORTO BORBA	Aceito
Outros	Parecer_Tecnico.pdf	04/07/2023 19:48:24	LAURA PORTO BORBA	Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia.pdf	04/07/2023 19:47:44	LAURA PORTO BORBA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_dissertacao_Laura_Porto_Borba.pdf	04/07/2023 19:27:04	LAURA PORTO BORBA	Aceito
Outros	Emenda.pdf	04/07/2023 19:25:07	LAURA PORTO BORBA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 13 de Setembro de 2023

Assinado por:
Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia Papa João Paulo II, 4001 - 13º andar do Edifício Gerais - Cidade Administrativa
Bairro: Serra Verde **CEP:** 31.630-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3915-9343 **Fax:** (31)3915-9000 **E-mail:** cep@hemig.mg.gov.br