



Prevalência, desfechos e preditores de infecções nosocomiais do trato respiratório inferior multirresistentes em pacientes em uma UTI

Ana Beatriz Souza de Oliveira¹, Guilherme Hirassawa Sacilotto²,
Manuela Francisco Balthazar Neves², Andressa Hellen Nora da Silva²,
Tamiris Adriane Moimaz³, Joelma Villafanha Gandolfi³,
Mara Correa Lelles Nogueira³, Suzana Margareth Lobo³

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.
2. Residência em Medicina Intensiva, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.
3. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Recebido: 6 julho 2022.

Aprovado: 6 outubro 2022.

Trabalho realizado no Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência, os desfechos e os preditores de infecções do trato respiratório inferior (ITRI) nosocomiais em pacientes em uma UTI. **Métodos:** Estudo observacional de coorte com pacientes com ITRI nosocomiais (pneumonia associada à assistência à saúde, pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia associada à ventilação mecânica). Os dados foram coletados prospectivamente entre 2015 e 2019. Os patógenos multirresistentes (PMR) identificados nos isolados estudados incluíram *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a cefalosporinas de espectro estendido e carbapenêmicos, enterobactérias resistentes a carbapenêmicos e *Staphylococcus aureus* resistente à metilina no diagnóstico microbiológico. **Resultados:** Durante o período do estudo, 267 pacientes internados na UTI foram diagnosticados com ITRI, 237 dos quais tiveram confirmação microbiológica de ITRI. Destes, 146 (62%) apresentaram pelo menos um isolado de PMR. Os pacientes infectados por PMR tiveram piores desfechos do que os infectados por cepas sensíveis, como ventilação mecânica prolongada (18,0 dias vs. 12,0 dias; $p < 0,001$), tempo prolongado de internação na UTI (23,0 dias vs. 16,0 dias; $p < 0,001$) e maior mortalidade (73% vs. 53%; $p < 0,001$). Tempo de internação hospitalar ≥ 5 dias (OR = 3,20; IC95%: 1,39-7,39; $p = 0,005$) e uso prolongado de drogas vasoativas (OR = 3,15; IC95%: 1,42-7,01; $p = 0,004$) foram preditores independentes de ITRI por PMR (ITRI-PMR). A presença de ITRI-PMR foi um preditor independente de óbito (OR = 2,311; IC95%: 1,091-4,894; $p = 0,028$). **Conclusões:** O uso prolongado de drogas vasoativas e o tempo prolongado de internação hospitalar foram preditores independentes de ITRI-PMR nesta população de pacientes críticos com desfechos muito ruins.

Descritores: Resistência a múltiplos medicamentos; Pneumonia associada a assistência à saúde; Pneumonia associada à ventilação mecânica; Infecção hospitalar; Unidades de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de patógenos que expressam resistência a β -lactâmicos em virtude da produção de β -lactamases de espectro estendido, β -lactamases AmpC e carbapenemases, além da alteração da parede celular promovendo resistência à metilina, tem comprometido a eficácia terapêutica dos tratamentos atuais. Pacientes hospitalizados com infecções causadas por patógenos multirresistentes (PMR) têm maior risco de receber terapia inadequada e, conseqüentemente, de falha do tratamento, aumentando a carga de doenças nas UTIs.⁽¹⁾

A pneumonia em pacientes críticos com maior risco de infecção por PMR pode ser pneumonia associada à assistência à saúde (PAAS), pneumonia adquirida no hospital (PAH) ou pneumonia associada à ventilação

mecânica (PAVM), que geralmente estão associadas a complicações extrapulmonares e alta mortalidade.⁽²⁾ As características dos pacientes, a infecção por patógenos específicos e a gravidade da doença influenciam a escolha dos antibióticos. A resistência aos antibióticos é uma grande preocupação nas infecções do trato respiratório inferior (ITRI) em todo o mundo, especialmente por causa de sua associação com tempo prolongado de internação e alta mortalidade.⁽²⁾ A antibioticoterapia adequada é fundamental para melhorar os desfechos em pacientes críticos com infecções. É, portanto, importante identificar os pacientes que apresentam maior risco de infecções por PMR. A compreensão das características epidemiológicas e dos fatores de risco para infecções pulmonares causadas por PMR é importante para o direcionamento de opções de tratamento mais precoce e adequado.

Endereço para correspondência:

Suzana Margareth Lobo. Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544, Vila São José, CEP 15090-000, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Tel.: 55 17 3231-5054. E-mail: suzanaalobo@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Existem fatores de risco conhecidos para PMR como fatores sociodemográficos, gravidade da doença, comorbidades e uso prévio de antibióticos, entre muitos outros que podem variar de acordo com a população e o tipo de serviço de saúde.⁽²⁻⁶⁾ Nossa hipótese é a de que pacientes com ITRI por PMR (ITRI-PMR) apresentam piores desfechos e possivelmente diferentes padrões de resposta inflamatória, bem como características diferentes, em comparação com pacientes com infecções secundárias a organismos sensíveis. Nosso objetivo foi avaliar os desfechos e identificar os preditores precoces de ITRI-PMR.

MÉTODOS

Desenho, local e participantes do estudo

Este estudo observacional de coorte foi uma análise retrospectiva de uma coleta prospectiva de dados de indivíduos com ITRI admitidos em uma UTI mista de 40 leitos do Hospital de Base, um hospital universitário terciário, localizado na cidade de São José do Rio (SP). Os dados foram coletados entre 1º de agosto de 2015 e 1º de agosto de 2019. O tamanho da amostra foi determinado por meio de uma amostra de conveniência de pacientes com ITRI confirmadas microbiologicamente que foram incluídos em nosso banco de dados de registro durante o período do estudo. O estudo foi aprovado pelo comitê de revisão institucional local (Protocolo n. 12569319.1.0000.5415) e seguiu as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.⁽⁷⁾

Os critérios de inclusão foram idade ≥ 18 anos e diagnóstico de ITRI (PAAS, PAH ou PAVM). O tempo de internação hospitalar e na UTI antes do diagnóstico de ITRI foi registrado para cada indivíduo (dias desde a admissão até o diagnóstico). O tratamento com antibióticos foi prescrito de acordo com as diretrizes locais. A PAAS foi definida de acordo com os critérios da *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* de 2007.⁽⁸⁾ A PAH foi definida como a presença de sinais e sintomas clínicos de pneumonia com infiltrado novo ou progressivo na radiografia de tórax após > 48 h de hospitalização ou até 7 dias após a alta hospitalar ou pelo menos 48 h para pacientes não intubados. Os sinais e sintomas clínicos foram tosse, taquipneia (FR > 25 ciclos/min), expectoração purulenta, hipoxemia, necessidade de ventilação mecânica e alterações agudas no sistema de suporte ventilatório para aumentar a oxigenação, bem como pelo menos um dos seguintes sinais: febre (temperatura corporal $\geq 38^\circ\text{C}$) e número total de leucócitos periféricos ≥ 10.000 ou ≤ 4.500 células/mm³.⁽⁹⁾ A PAVM foi definida como a presença de infiltrado novo ou progressivo e sinais de infecção em pacientes em ventilação mecânica via tubo orotraqueal por pelo menos 48 h. A SDRA foi diagnosticada com base nas definições de Berlim de 2012.⁽¹⁰⁾

COLETA DE DADOS

Foram coletados dados sobre características clínicas, exames laboratoriais e tipo de suporte orgânico

necessário. Foram calculados o SOFA, o *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS III) e o *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS).⁽¹¹⁻¹³⁾ Culturas qualitativas e quantitativas de aspirados endotraqueais ($n = 210$) ou escarro ($n = 27$) foram realizadas de acordo com os métodos padrão. Foram coletados dados sobre os níveis de proteína C reativa (PCR) medidos nas primeiras 48 h após a admissão, o uso de corticosteroides e o tempo de ventilação mecânica e de uso de vasopressores. O menor nível de albumina sérica obtido nas primeiras 48 h após a admissão foi registrado. A avaliação radiológica incluiu radiografia e TC de tórax (ou angiotomografia de tórax).

Os pacientes foram divididos em dois grupos: PMR- e PMR+. O grupo PMR- incluiu cepas não multirresistentes relacionadas à ITRI identificadas nos isolados estudados, e o grupo PMR+ inclui ao menos uma das seguintes cepas multirresistentes: cepas de *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* com fenótipo multirresistente, ou seja, resistência a mais de um agente antimicrobiano em três ou mais diferentes categorias de antimicrobianos, incluindo cefalosporinas de espectro estendido (ceftriaxona, ceftazidima e cefepime) e/ou carbapenêmicos (imipenem e meropenem).⁽¹⁴⁾ Enterobactérias resistentes à carbapenêmicos e *Staphylococcus aureus* resistente à metilina também foram incluídos nesse grupo. Todos os isolados foram revisados e classificados por um microbiologista. Os desfechos avaliados foram óbito, bacteremia, SDRA e tempo de internação hospitalar e na UTI.

Análise estatística

Para a análise estatística, utilizou-se estatística descritiva e comparação de proporções. Em caso de distribuição não gaussiana, as variáveis contínuas foram analisadas por meio do teste de Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste do qui-quadrado de Pearson ou do teste exato de Fisher. Foram realizadas análises de regressão logística univariada e multivariada (técnica *stepwise forward*) para determinação dos preditores independentes da presença de PMR. Os valores das medianas foram utilizados como pontos de corte para determinação de categorias binárias para as variáveis contínuas. As variáveis dependentes foram ITRI-PMR e óbito. As variáveis independentes com valor $< 0,25$ na análise univariada foram selecionadas para a análise de regressão logística binária. As variáveis testadas para ITRI-PMR na análise multivariada foram sexo, SOFA, SAPS III, DPOC (referência: sem DPOC), relação PCR/albumina, uso de corticosteroides (referência: sem uso), uso de drogas vasoativas, tempo de internação hospitalar e na UTI antes do diagnóstico de ITRI e motivo da admissão hospitalar (referência: cirurgia). As variáveis testadas para óbito na análise multivariada foram idade, SOFA, SAPS III, DPOC (referência: sem DPOC), relação PCR/albumina e motivo da admissão hospitalar (referência: cirurgia). Para testar a multicolinearidade, calcularam-se

os fatores de inflação de variância; para todas as covariáveis, um fator < 5 foi indicativo de ausência de multicolinearidade. Calcularam-se as *odds ratios* ajustadas e os intervalos de confiança de 95% para os preditores. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

No geral, foram avaliados 267 pacientes com ITRI. Desses, 237 foram incluídos após confirmação microbiológica, 146 (62%) dos quais estavam infectados por pelo menos um PMR (Tabela 1). A média de idade foi de $57,2 \pm 17,1$ anos, e as médias do SAPS III, SOFA e CPIS foram de $64,7 \pm 16,6$; $8,7 \pm 3,9$ e $6,1 \pm 1,9$, respectivamente. As taxas de incidência e mortalidade de acordo com o tipo de ITRI são apresentadas na Figura 1.

As características clínicas e os desfechos nos grupos PMR+ e PMR- são apresentados na Tabela 1. A DPOC foi significativamente mais comum no grupo PMR+ do que no grupo PMR- (10,2% vs. 5,5%; $p = 0,029$; Tabela 1). O tempo de internação hospitalar e na UTI antes do diagnóstico de ITRI foi significativamente maior no grupo PMR+ do que no grupo PMR-. Os pacientes do grupo PMR+, comparados com os do grupo PMR-, utilizaram vasopressores (mediana: 11 [6-18] dias vs. 6 [4-12] dias; $p < 0,001$) e ficaram em ventilação mecânica (mediana: 18,0 [11,5-26,0] dias vs. 12,0 [6,0-22,0] dias; $p < 0,001$) por mais tempo. Além disso, os pacientes do grupo PMR+ apresentaram maior tempo de internação na UTI (mediana: 23 [15-33] dias vs. 16 [10-24] dias; $p < 0,001$), maior tempo de internação hospitalar (mediana: 31,0 [21,0-50,5] dias vs. 26,0 [15,0-41,0] dias; $p = 0,004$) e maior mortalidade (73% vs. 53%; $p = 0,001$; Tabela 1).

Na análise de regressão logística binária, tempo de internação hospitalar ≥ 5 dias (OR = 3,20; IC95%: 1,39-7,39; $p = 0,005$) e duração prolongada do

tratamento (≥ 9 dias) com drogas vasoativas (OR = 3,15, IC95%: 1,42-7,01; $p = 0,004$) foram preditores independentes de ITRI-PMR nesta população de pacientes críticos (Tabela 2). A presença de ITRI-PMR foi o único preditor independente de óbito (OR = 2,31; IC95%: 1,091-4,894; $p = 0,028$).

As principais características demográficas e clínicas dos pacientes infectados por cepas Gram-negativas ou Gram-positivas multirresistentes são apresentadas na Tabela 3. A Figura 2 apresenta a distribuição dos PMR em número de pacientes e de isolados.

DISCUSSÃO

Os principais achados de nosso estudo são os seguintes: os PMR foram a causa de ITRI em quase dois terços dos pacientes da UTI; a taxa de mortalidade foi notavelmente alta nessa população heterogênea de pacientes críticos; o tempo prolongado de internação na UTI (≥ 5 dias) e o tratamento prolongado com vasopressores (≥ 9 dias) foram preditores de ITRI-PMR; e a presença de ITRI-PMR foi identificada como o único fator de risco independente para óbito.

Uma grande parte de nossa população de UTI com ITRI estava infectada por PMR (62%). Na admissão na UTI, o SAPS III e o SOFA não foram significativamente diferentes ao compararmos os pacientes com ITRI por cepas sensíveis e por cepas resistentes; no entanto, os pacientes do grupo PMR+ apresentaram maiores taxas de mortalidade e maior utilização de recursos conforme demonstrado pelo maior tempo de uso de ventilação mecânica e de vasopressores, bem como maior tempo de internação na UTI e hospitalar, em comparação com o grupo PMR-. A taxa de mortalidade foi de 73% no grupo PMR+.

Outros autores relataram resultados semelhantes (maiores taxas de mortalidade) ao compararem adultos hospitalizados infectados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos com controles pareados infectados por cepas de *K. pneumoniae* sensíveis.^(15,16) A mortalidade dos pacientes infectados por bactérias multirresistentes foi significativamente maior do que a dos pacientes infectados por bactérias não multirresistentes [51,85% vs. 30,56%] em pacientes com PAVM em um hospital de um condado na China.⁽¹⁷⁾ Em um estudo realizado no Brasil, a taxa de mortalidade para PAVM causada por PMR foi de 61,3%, enquanto a para PAVM não causada por PMR foi de 25,0%.⁽¹⁸⁾ Diferenças na gravidade da doença, conforme demonstrado pelo SOFA e pelo SAPS III elevados, podem explicar a mortalidade ainda maior observada em nosso estudo. Nossos dados sugerem que a multirresistência é a causa da alta mortalidade, uma vez que o isolamento de PMR foi considerado o único preditor independente de óbito, mesmo quando variáveis como idade, SAPS III e SOFA entraram no modelo de regressão logística. Um motivo fundamental para a maior mortalidade pode ser o atraso no fornecimento de antibioticoterapia adequada.⁽¹⁹⁾ Além disso, *A. baumannii* e *K. pneumoniae* tiveram a maior prevalência em nossos pacientes com ITRI, sendo ambos os patógenos associados a pior prognóstico.

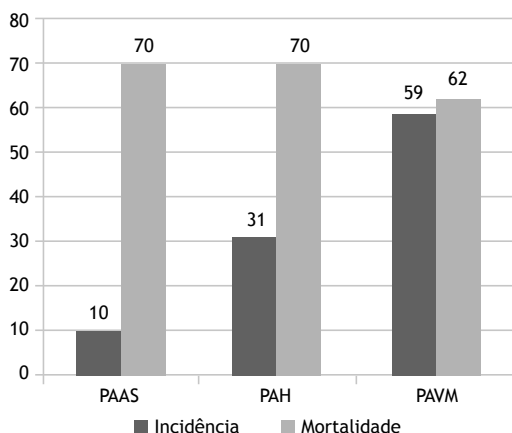


Figura 1. Incidência de infecções do trato respiratório inferior de acordo com o diagnóstico e as respectivas taxas de mortalidade (em %). Observação: números arredondados. PAAS: pneumonia associada à assistência à saúde; PAH: pneumonia adquirida no hospital; e PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da amostra total e dos dois grupos estudados.^a

Características	Total (N = 237)	Grupos		p
		PMR – (n = 91)	PMR + (n = 146)	
Idade, anos	57,2 ± 17,1	57,3 ± 16,6	57,2 ± 17,5	0,800
Sexo masculino	160 (67,5)	66 (72,5)	94 (64,4)	0,193
Pontuação nos escores de gravidade				
SAPS III	64,7 ± 16,6	62,5 ± 17,7	66,0 ± 15,7	0,193
SOFA na admissão	8,7 ± 3,9	9,3 ± 4,0	8,3 ± 3,8	0,098
CPIS	6,1 ± 1,9	6,0 ± 1,8	6,1 ± 1,9	0,680
PCR (1º dia)	19,3 ± 14,1	19,4 ± 16,0	19,1 ± 12,8	0,647
Relação PCR/albumina	7,6 ± 6,9	5,9 ± 5,0	8,4 ± 7,6	0,083
Tipo de admissão				
Clínica	135 (57,0)	52 (57,2)	83 (56,8)	0,965
Cirúrgica	102 (43,0)	39 (42,9)	63 (43,2)	0,965
Trauma	52 (21,9)	23 (25,27)	29 (19,86)	0,330
Comorbidades				
DPOC	20 (8,4)	5 (5,5)	15 (10,23)	0,029
Diabetes mellitus	23 (9,7)	10 (11,1)	13 (8,9)	0,689
Tabagismo	21 (8,9)	9 (9,8)	12 (8,21)	0,554
Doença cardiovascular	52 (21,9)	21 (23,1)	31 (21,2)	0,739
Doença respiratória	51 (21,5)	16 (17,6)	35 (23,9)	0,240
Uso de corticosteroide	31 (13,1)	8 (8,8)	23 (15,8)	0,109
ITRI				
PAAS	23 (9,7)	12 (13,2)	11 (7,5)	0,150
PAH	73 (30,8)	29 (31,9)	44 (30,1)	0,779
PAVM	139 (58,6)	51 (56,0)	88 (60,3)	0,585
TI na UTI antes do diagnóstico de ITRI	3 [0-6]	2 [0-4]	4 [1-9]	< 0,001
TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI	5,5 [2-13]	4 [1-7]	7 [4-15]	< 0,001
Terapias de suporte				
Drogas vasoativas	224 (94,9)	84 (92,3)	140 (95,9)	0,155
Drogas vasoativas, dias	9 [5-16]	6 [4-12]	11 [6-18]	< 0,001
Ventilação mecânica	210 (88,6)	85 (93,40)	125 (86,20)	0,076
Ventilação mecânica, dias	16 [9-24]	12 [6-22]	18 [12-26]	< 0,001
Desfechos				
SDRA	36 (15,2)	13 (13,9)	23 (22,1)	0,742
Bacteremia	70 (32,6)	23 (25,1)	47 (44,9)	0,528
TI na UTI, dias	20 [13-30]	16 [10-24]	23 [15-33]	< 0,001
TI hospitalar, dias	30 [18-45]	26 [15-41]	31 [21-51]	0,004
Mortalidade hospitalar	154 (65,2)	48 (53,0)	106 (73,0)	< 0,001

PMR: patógenos multirresistentes; SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*; CPIS: *Clinical Pulmonary Infection Score*; PCR: proteína C reativa; ITRI: infecção do trato respiratório inferior; PAAS: pneumonia associada à assistência à saúde; PAH: pneumonia adquirida no hospital; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica; e TI: tempo de internação. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ].

Constatamos que tempo de internação hospitalar ≥ 5 dias e uso de vasopressores por ≥ 9 dias mais do que triplicaram a probabilidade de ter ITRI-PMR. Outros estudos relataram muitos outros fatores de risco associados aos PMR em pacientes hospitalizados, como ventilação mecânica, uso prévio de antibióticos e cateteres de longa permanência.⁽⁴⁾ Em uma revisão incluindo um total de 92 estudos, os fatores de risco mais frequentemente relatados como significativamente associados a infecções Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos foram uso prévio de antibióticos, colonização prévia, ventilação mecânica, diálise, tempo de internação hospitalar, comorbidades, APACHE II e

intubação.⁽³⁾ A população incluída em nosso estudo era homogênea quanto à gravidade da doença; quase todos os pacientes estavam intubados ou em choque séptico, o que dificulta a comparação de nossa população com as de outros estudos, pois essas variáveis não puderam ser testadas na análise de regressão.

Em nosso estudo, apenas a DPOC foi associada aos PMR. O uso prolongado de drogas vasoativas e o tempo prolongado de internação hospitalar foram associados às ITRI-PMR. Foi relatado aumento da mortalidade em pacientes infectados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos e que apresentavam outras comorbidades.⁽²⁰⁾ Em um estudo prospectivo paralelo

Tabela 2. Regressão logística multivariada com preditores independentes de infecção por patógenos multirresistentes e óbito em pacientes com infecção do trato respiratório inferior.^a

	OR	IC95%	p
PMR			
Drogas vasoativas, dias	3,159	1,423-7,013	0,004
TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI	3,205	1,390-7,390	0,005
DPOC	9,770	1,062-89,870	0,014
Óbito			
PMR	2,311	1,091-4,894	0,028

PMR: patógenos multirresistentes; TI: tempo de internação; ITRI: infecção do trato respiratório inferior; ref.: referência; e PCR: proteína C reativa. ^aVariáveis que entraram na regressão logística: sexo; SOFA; SAPS III; DPOC (ref.: sem DPOC); relação PCR/albumina; corticosteroides (ref.: sem uso); drogas vasoativas, dias; TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI; e tipo de admissão (ref.: cirúrgica). Pontos de corte: SOFA (≤ 9); SAPS III ($\leq 65,5$); relação PCR/albumina (≤ 6); drogas vasoativas, dias (≤ 9); e TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI (≤ 5).

Tabela 3. Características demográficas e clínicas dos pacientes infectados por cepas Gram-negativas ou Gram-positivas multirresistentes.^a

Variáveis	Grupos		p
	Gram-negativo MR (n = 114)	Gram-positivo MR (n = 32)	
Idade, anos	57,7 \pm 17,4	55,4 \pm 18,1	0,714
Sexo masculino	75 (65,8)	19 (59,4)	0,506
Relação PCR/albumina	8,7 \pm 7,8	6,8 \pm 6,6	0,400
Pontuação nos escores de gravidade			
SAPS III	67,1 \pm 16,2	62,4 \pm 13,4	0,220
SOFA na admissão	8,6 \pm 3,9	7,3 \pm 3,1	0,072
CPIS	6,1 \pm 2,0	6,2 \pm 1,5	0,264
Tipo de admissão			
Clínica	66 (58,0)	17 (53,1)	0,631
Cirúrgica	48 (42,0)	15 (46,9)	0,631
Doenças coexistentes			
DPOC	11 (9,6)	4 (12,5)	0,639
Uso de corticosteroides	16 (14,0)	3 (9,4)	0,489
TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI	5,0 [2,0-11,7]	9,0 [4,0-23,2]	0,013
Drogas vasoativas, dias	14,5 \pm 13,3	12,5 \pm 10,2	0,464
Mortalidade hospitalar	81 (71,7)	25 (78,1)	0,468

MR: multirresistente; PCR: proteína C reativa; SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*; CPIS: *Clinical Pulmonary Infection Score*; TI: tempo de internação; e ITRI: infecção do trato respiratório inferior. ^aValores expressos em n (%), média \pm dp ou mediana [IIQ].

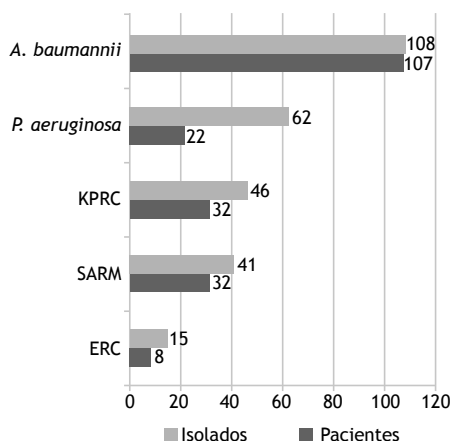


Figura 2. Distribuição dos patógenos multirresistentes e número de isolados na amostra. A.: *Acinetobacter*; P.: *Pseudomonas*; KPRC: *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; e ERC: enterobactérias resistentes a carbapenêmicos.

de coorte pareada na Europa, o tempo excessivo de internação hospitalar de 5 dias pôde ser atribuído à resistência a cefalosporinas de terceira geração nas infecções de corrente sanguínea por *Escherichia coli*.⁽²¹⁾ Ainda não se sabe o motivo da associação entre a duração do tratamento com drogas vasoativas e as infecções por PMR. Podemos especular que seja um marcador substituto para infecções de difícil tratamento, antibioticoterapia inicial inadequada ou doença mais grave; consequentemente, a reversão da sepse levaria mais tempo.

As infecções causadas por patógenos resistentes estão associadas a aumento de custos.⁽²²⁾ Programas eficazes de *stewardship* de antimicrobianos e prevenção de infecções são necessários para prevenir essas infecções. Dificuldades no desmame de drogas vasoativas devem ser um sinal de alerta para infecções por PMR, e essa hipótese deve ser testada em estudos prospectivos. Portanto, é de extrema importância estar ciente dos fatores de risco para PMR e desenvolver estratégias

para identificação de pacientes com maior risco a fim de buscar antibioticoterapia adequada e apropriada, juntamente com políticas de *stewardship* de antibióticos.

Este estudo tem diversos pontos fracos. Em primeiro lugar, a natureza unicêntrica e universitária deste estudo pode impedir a generalização dos achados para outros hospitais ou populações de pacientes hospitalizados. Em segundo lugar, esta população de pacientes críticos é singular; como quase todos os pacientes foram admitidos na UTI em uso de antibioticoterapia, utilizaram cateter de longa permanência, foram intubados e desenvolveram sepse, não foi possível identificar nenhuma dessas variáveis como preditoras de ITRI-PMR; portanto, atenção a outros fatores de risco deve fazer parte da assistência diária ao paciente. Não obstante, esperamos que nossos resultados aumentem a conscientização dos médicos que atuam em UTIs. O principal ponto forte de nosso estudo foi a coleta cuidadosa e prospectiva de dados que foram revisados por um microbiologista.

Em suma, em pacientes de UTI com ITRI, o tempo prolongado de internação hospitalar e o uso prolongado de vasopressores foram preditivos de infecções causadas por PMR e foram associados a desfechos ruins.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SML: desenho do estudo; proposta do estudo; análise dos dados; redação e revisão do manuscrito. ABSO: desenho do estudo; aquisição e interpretação dos dados; análise dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final. GHS, MFBN, TAM e AHNS: aquisição dos dados; revisão do manuscrito; aprovação da versão final. JVG e MCLN: interpretação e análise dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care*. 2016;20(1):136. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1320-7>
- Cillóniz C, Torres A, Niederman MS. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ*. 2021;375:e065871. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065871>
- Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):228-235. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016>
- Huang H, Chen B, Liu G, Ran J, Lian X, Huang X, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2932-5>
- Ponce de Leon A, Merchant S, Raman G, Avendano E, Chan J, Tepichin Hernandez G, et al. Pseudomonas infections among hospitalized adults in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):250. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04973-0>
- Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:79. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0370-9>
- STROBE Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology [homepage on the Internet]. Bern, Switzerland: STROBE; c2021 [cited 2021 Mar 12]. STROBE checklists. Available from: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-S72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2006 May;32(5):796]. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-1355. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>
- Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S131-S135. <https://doi.org/10.1086/653062>
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Wang Z, Qin RR, Huang L, Sun LY. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Mortality of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(1):56-62. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.221267>
- Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1028-1033. <https://doi.org/10.1128/AAC.01020-07>
- Hu Z, Zhou S. Risk factors and etiological analysis of ventilator-associated pneumonia: three year's cases analysis of intensive care unit in county hospital [Article in Chinese]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2018;30(10):933-938.
- Teixeira PJ, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Hallal RC, Moreira JS. Ventilator-associated pneumonia: impact of bacterial multidrug-resistance on morbidity and mortality. *J Bras Pneumol*. 2004;30(6):540-548. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000600009>
- Bonine NG, Berger A, Altincatal A, et al. Impact of Delayed Appropriate Antibiotic Therapy on Patient Outcomes by Antibiotic Resistance Status From Serious Gram-negative Bacterial Infections. *Am J Med Sci*. 2019;357(2):103-110. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.11.009>
- Gonçalves Barbosa LC, Silva E Sousa JA, Bordoni GP, Barbosa GO, Carneiro LB. Elevated Mortality Risk from CRKp Associated with Comorbidities: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(7):874. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070874>
- de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):398-407. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq412>
- Filice GA, Nyman JA, Lexau C, Lees CH, Bockstedt LA, Como-Sabetti K, et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(4):365-373. <https://doi.org/10.1086/651094>