

**Luciana Rodrigues Pires de Campos**

**Características epidemiológicas, clínicas e microbiológicas dos  
pacientes vítimas de trauma com bacteremia por agentes  
multirresistentes**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e  
Parasitárias

Orientadora: Prof. Dra. Silvia Figueiredo  
Costa

**São Paulo**

**2021**

**Luciana Rodrigues Pires de Campos**

**Características epidemiológicas, clínicas e microbiológicas dos  
pacientes vítimas de trauma com bacteremia por agentes  
multirresistentes**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e  
Parasitárias

Orientadora: Prof. Dra. Silvia Figueiredo  
Costa

**São Paulo**

**2021**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Campos, Luciana Rodrigues Pires de  
Características epidemiológicas, clínicas e  
microbiológicas dos pacientes vítimas de trauma com  
bacteremia por agentes multirresistentes / Luciana  
Rodrigues Pires de Campos. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.  
Orientadora: Sílvia Figueiredo Costa.

Descritores: 1. Bacteremia 2. Trauma 3. Infecção  
hospitalar 4. Resistência microbiana a medicamentos  
5. Mecanismo de resistência 6. Reação em cadeia de  
polimerase

USP/FM/DBD-454/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## Dedicatória

Aos meus pais, por todos os ensinamentos, apoio e acolhimento

À minha irmã Flávia, pela sua alegria

## **Agradecimentos**

Agradeço a todos que contribuíram de alguma maneira na construção deste trabalho.

Em especial aos meus pais, irmã e amigos pela paciência, compreensão e incentivo incondicional ao longo destes anos.

À minha orientadora, Dra. Silvia Figueiredo Costa, por todos ensinamentos e atenção dispensada, fazendo-se sempre presente. Obrigada pela confiança no meu trabalho.

Às equipes do laboratório de microbiologia e do SCIH do Hospital Municipal de São José dos Campos, por toda ajuda oferecida, torcida e companheirismo.

À equipe de pesquisadores do LIM-49, pela execução dos procedimentos laboratoriais deste projeto.

## Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Viena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## Sumário

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1 Trauma .....	20
1.2 Trauma no Brasil .....	21
1.3 Trauma em São José do Campos.....	24
1.4 Infecções bacterianas em trauma .....	25
1.5 Infecções em trauma por bactérias multirresistentes (MR) .....	28
1.6 Infecções em trauma no Brasil .....	31
1.7 Principais mecanismos de resistência das bactérias investigadas.....	31
1.7.1 <i>S.aureus</i> resistente à meticilina (SAMR) .....	31
1.7.2 <i>Enterococcus sp</i> resistente à vancomicina (EVR) .....	33
1.7.3 Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) .....	35
1.7.3.1 Beta-lactamase da Classe A: KPC .....	38
1.7.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos .....	39
1.7.5 <i>Acinetobacter sp</i> resistente aos carbapenêmicos .....	41
1.8 Justificativa do estudo .....	41
2. OBJETIVOS .....	43
2.1 Objetivos primários .....	43
2.2 Objetivos secundários .....	43
3. MÉTODOS .....	44
3.1 Delineamento do estudo .....	44
3.1.1 Casuística .....	44
3.3.1.1 Critérios de Inclusão .....	44
3.3.1.2 Critérios de exclusão .....	44

3.1.2 Aspectos éticos .....	44
3.1.3 Coleta de dados epidemiológicos .....	44
3.1.3.1 Variáveis coletadas de todos pacientes incluídos no estudo.....	44
3.1.3.2 Variáveis coletadas dos pacientes com diagnóstico de bacteremia por agente MR .....	45
3.1.4 Coleta de dados microbiológicos .....	46
3.1.4.1 Amostras clínicas .....	46
3.1.4.2 Detecção dos genes codificadores de KPC, OXA-48 e NDM através da reação de cadeia de polimerase (PCR) in house .....	47
3.1.4.3 Detecção dos genes KPC, NDM, VIM, IMP e OXA-48 através da reação em cadeia de polimerase em tempo real (PCR-tr) – ensaio Cepheid Xpert Carba-R® .....	48
3.1.4.4 Detecção da produção de carbapenemases através de metodologia fenotípica .....	48
3.1.4.5 Análise da clonalidade das cepas de <i>K.pneumoniae</i> .....	49
3.1.4.6 Detecção dos genes codificadores de SCCmec das cepas de SAMR .....	49
3.1.4.7 Avaliação da clonalidade das cepas de SAMR .....	50
3.1.5 Análise estatística .....	50
4. RESULTADOS .....	52
4.1 Características clínicas e epidemiológicas da coorte .....	52
4.2 Características clínicas e epidemiológicas da coorte de trauma .....	54
4.3 Resultados da análise bivariada entre pacientes com e sem bacteremia por MR .....	60
4.4 Resultados da análise bivariada dos possíveis fatores de risco para bacteremia por agente MR na coorte de trauma .....	62
4.5 Resultados da análise bivariada dos fatores associados à bacteremia por SAMR na coorte de 1.528 pacientes .....	65
4.6 Resultados da análise bivariada dos fatores associados à bacteremia por <i>K.pneumoniae</i> resistente aos carbapenêmicos na coorte de 1.528 pacientes .....	67
4.7 Resultados microbiológicos .....	70
4.7.1 Perfil de sensibilidade das cepas de <i>S. aureus</i> .....	70



4.7.2	Perfil de sensibilidade das cepas de <i>K. pneumoniae</i> .....	71
4.7.3	Perfil de sensibilidade das cepas de <i>A. baumannii</i> .....	71
4.7.4	Perfil de sensibilidade das cepas de <i>P. aeruginosa</i> .....	72
4.7.5	Perfil de sensibilidade das demais cepas isoladas .....	73
4.8	Resultados da pesquisa dos mecanismos de resistência .....	73
4.8.1	Identificação dos genes de resistência das cepas de <i>K. pneumoniae</i> .....	74
4.8.2	Identificação dos genes de resistência das cepas das demais enterobactérias .....	75
4.8.3	Identificação dos genes de resistência das cepas de SAMR .....	75
4.8.4	Clonalidade das cepas de <i>K. pneumoniae</i> .....	76
4.8.5	Clonalidade das cepas de SAMR .....	77
5.	DISCUSSÃO.....	79
6.	CONCLUSÃO .....	88
7.	ANEXOS .....	89
	ANEXO A – Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética e Pesquisa .....	89
	ANEXO B – Instrumento para coleta de dados da coorte .....	90
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	91

## Lista de Siglas

ATT – Acidente de Transporte Terrestre  
BEC – *Brazilian Epidemic Clone*  
BR-116 – Rodovia Federal  
CC – Complexo Clonal  
CDC – *Centers for Disease and Control*  
CIM – Concentração Inibitória Mínima  
CLSI – *Clinical Laboratory Standard Institute*  
CTA – Centro Técnico Aeroespacial  
CTX-M – enzima betalactamase de espectro estendido CTX  
DataSUS – Departamento de Informação do Sistema Único de Saúde  
DCTA – Departamento de Ciência e Tecnologia Aeroespacial  
DM – Diabetes melito  
DNA – *Deoxyribonucleic Acid*, ácido desoxirribonucleico  
DP – Desvio-Padrão  
DVA – Droga vasoativa  
ERC - Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos  
ESBL – *Extended Spectrum Betalactamase*, betalactamase de espectro estendido  
EUA/ USA – Estados Unidos da América, *United States of America*  
ERV – Enterococos resistente à vancomicina  
FAB – Ferimento por Arma Branca  
FAF – Ferimento por Arma de Fogo  
GES-2 – *Guiana extended-spectrum two*  
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica  
HLA-DR – *Human Leukocyte Antigen-DR*  
HR – *Hazard ratio*  
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IC – Intervalo de Confiança  
ICS-CVC - Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central

IL – Interleucina

IMI/NMC – *imipenemase/non-metallo-carbapenemase*

IMP – *imipenemase metallo-carbapenemase*

INICC - *International Infection Control Consortium*

IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

ISC – Infecção de Sítio Cirúrgico

ITU – Infecção do Trato Urinário

KPC – *K.pneumoniae carbapenemase*

LIM – Laboratório de Investigação Médica

MBL – Metallo-betalactamases

MR – Multirresistente

MS - Ministério da Saúde

NDM – *New Delhi Metallo-beta-lactamase*

NHSN - *National Healthcare System Network*

n – tamanho de amostra

OMS/ WHO – Organização Mundial da Saúde, *World Health Organization*

OR – *Odds Ratio*, razão de possibilidades

OXA – Oxacilinase

p – probabilidade de significância

PAV – Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

PBP – Proteína Ligadora de Penicilina

PCR – *Polymerase Chain Reaction*, reação em cadeia de polimerase

PFGE – *Pulsed-Field Gel Electrophoresis*, eletroforese em gel de campo pulsado

PFT – *Pattern Field Types*

PIB – Produto Interno Bruto

PO – Pós-operatório

PVL – *Panton Valentine Leukocidin*

qSOFA – *quick Sequential Organ Failure Assessment Score*

RR – *relative risk*, risco relativo

RTS – *Revised Trauma Score*

SAMR – *S.aureus* Meticilina-Resistente

SAPS III – *Simplified Acute Physiology Score III*  
SCC – *Staphylococcal Cassete Chromosome*  
SEM-1 – *S.marcescens enzyme one*  
SFC-1 – *Serratia fonticola carbapenemase one*  
SHV – enzima betalactamase de espectro estendido SHV  
SIH/SUS – Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde  
SIS – Sistema de Informação sobre Mortalidade  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SPM – São Paulo metalo-beta-lactamase  
ST – subtipo  
SUS – Sistema Único de Saúde  
SVD – Sonda Vesical de Demora  
TCE – Traumatismo Crânio-encefálico  
TEM – enzima betalactamase de espectro estendido TEM  
TEST – *Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial*  
TGI – Trato Gastrointestinal  
TRS – Terapia Substitutiva Renal  
UTI – Unidade de Terapia Intensiva  
VIM – *Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase*  
VIVA – Sistema de Vigilância de Violência e Acidentes  
VM – Ventilação Mecânica

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> – Dendograma das 24 cepas de <i>K. pneumoniae</i> .....	76
<b>Figura 2</b> – Dendograma das 26 cepas de SAMR .....	77

## Lista de Gráficos

<b>Gráfico 1</b> – Principais causas de Trauma (n = 302) .....	55
<b>Gráfico 2</b> – Classificação dos ATT (n = 116) .....	55

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Características clínicas e epidemiológicas dos 1.528 pacientes internados na UTI de Maio de 2017 a Agosto de 2018 .....	52
<b>Tabela 2</b> - Principais motivos dos traumas, gênero, média etária e seus respectivos desfechos (302 pacientes) .....	56
<b>Tabela 3</b> - Características clínicas e epidemiológicas dos 302 pacientes com diagnóstico de trauma .....	56
<b>Tabela 4</b> - Dados epidemiológicos e clínicos dos 302 pacientes com trauma e 1.226 pacientes sem trauma .....	58
<b>Tabela 5</b> - Análise bivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por MR (66 pacientes com bacteremia por MR x 1562 pacientes sem bacteremia por MR) .....	60
<b>Tabela 6</b> - Análise multivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por bactérias MR em pacientes críticos .....	62
<b>Tabela 7</b> - Análise bivariada entre pacientes com bacteremia (n = 13) e sem bacteremia (n = 289) na coorte de pacientes com trauma (n = 302) .....	63
<b>Tabela 8</b> - Análise multivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por MR em uma coorte de trauma (n = 302) .....	65
<b>Tabela 9</b> - Análise bivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por SAMR (n = 28) na coorte de 1.528 pacientes .....	65
<b>Tabela 10</b> - Análise multivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por SAMR na coorte de 1.528 pacientes .....	67
<b>Tabela 11</b> - Análise bivariada dos fatores associados à bacteremia por <i>K.pneumoniae</i> resistente aos carbapenêmicos na coorte de 1.528 pacientes..	68
<b>Tabela 12</b> - Análise multivariada dos fatores de risco potencialmente associados à bacteremia por <i>K.pneumoniae</i> resistente aos carbapenêmicos na coorte de 1.528 pacientes .....	70
<b>Tabela 13</b> - Perfil de sensibilidade dos 28 isolados de <i>S. aureus</i> meticilino-resistente da coorte de 1.528 pacientes .....	70

<b>Tabela 14</b> - Perfil de sensibilidade das 26 cepas de <i>K. pneumoniae</i> resistente a pelo menos uma classe de carbapenêmicos da coorte de 1.528 pacientes .....	71
<b>Tabela 15</b> - Perfil de sensibilidade das 5 cepas de <i>A. baumannii</i> resistentes a pelo menos uma classe de carbapenêmico da coorte de 1.528 pacientes .....	72
<b>Tabela 16</b> - Perfil de sensibilidade das 3 cepas de <i>P. aeruginosa</i> resistentes a pelo menos uma classe de carbapenêmico da coorte de 1.528 pacientes .....	72
<b>Tabela 17</b> - Caracterização do mecanismo de resistência das cepas de <i>K.pneumoniae</i> (n =24) .....	74
<b>Tabela 18</b> - Caracterização do mecanismo de resistência das cepas de <i>S.aureus</i> (n = 26) .....	76



## Lista de Quadros

<b>Quadro 1</b> - Primers utilizados para detecção dos genes codificadores para KPC, NDM e OXA-48 .....	47
<b>Quadro 2</b> - Sequência de primers utilizados na PCR-multiplex para determinação dos tipos de SCC <i>mec</i> .....	49

## Resumo

Campos LRP. *Características epidemiológicas, clínicas e microbiológicas dos pacientes vítimas de trauma com bacteremia por agentes multirresistentes* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

**INTRODUÇÃO:** Três grandes problemas de saúde pública mundiais são trauma, infecções relacionadas à assistência à saúde e resistência antimicrobiana dada à alta probabilidade de morbidade dos pacientes e, eventualmente, um desfecho trágico. Nosso objetivo é descrever uma coorte de pacientes críticos em um serviço de referência para trauma e identificar os fatores de risco para bacteremia por agentes multirresistentes (MR) e os mecanismos de resistência dos dois principais agentes. **MÉTODOS:** de Maio de 2017 a Agosto de 2018, todos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal de São José dos Campos foram incluídos em uma coorte prospectiva. Foram identificados os pacientes com diagnóstico de primeira bacteremia por bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos, *S.aureus* resistentes à meticilina (SAMR) e enterococos resistentes à vancomicina. Dados demográficos e clínicos foram comparados entre os pacientes com bacteremia por MR e sem bacteremia por MR na coorte geral e na coorte de trauma. Todas variáveis cujo  $p$  fosse  $< 0,05$  eram incluídas no modelo de análise multivariada por regressão logística para identificação dos fatores de risco. As cepas foram submetidas à técnica de PCR para identificação das carbapenemases e gene SCCmec e foi realizada Eletroforese em gel de campo pulsado para clonalidade. **RESULTADOS:** Foram incluídos 1528 pacientes, sendo 302 (19,8%) trauma e 66 (4,3%) tiveram bacteremia por agentes MR. Ventilação mecânica (OR 3,16;  $p$  0,02), terapia substitutiva renal (OR 3,16;  $p$  0,0003) e cirurgia foram fatores de risco independentes para bacteremia por agente MR na coorte geral. Já na coorte de trauma, apenas hemodiálise foi fator de risco para bacteremia por agente MR (OR 12,1;  $p < 0,001$ ). Os agentes mais frequentes isolados foram SAMR ( $n=27$ ) e *K.pneumoniae* ( $n=26$ ). Todas as cepas de SAMR expressavam gene *mecA* (predomínio do subtipo II) e consideradas policlonais. Já 83% das cepas de *K.pneumoniae* carregavam o gene *bla<sub>KPC</sub>* (apenas 1 carregava o gene NDM). A maioria das cepas pertenciam a um clone predominante. **CONCLUSÃO:** Trauma não é um fator de risco para bacteremia por agente MR. Os fatores de risco para bacteremia por MR aparentemente estão veiculadas à gravidade dos casos. KPC é o mecanismo principal das cepas de *K.pneumoniae* resistente a carbapenêmicos, que pertenciam a um clone predominante indicando a possibilidade de transmissão cruzada em nosso serviço. Já as cepas de SAMR eram policlonais, indicando a possibilidade de colonização prévia à internação destes pacientes.

**Descritores:** Bacteremia, Trauma, Infecção hospitalar; Resistência microbiana a medicamentos; Mecanismo de resistência; Reação em cadeia de polimerase.

## Abstract

Campos LRP. *Epidemiological, clinical and microbiologic features of trauma patients with bacteremia by a multidrug-resistant agents* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

**BACKGROUND:** Three major public health concerns are injuries, healthcare associated infections and antimicrobial resistance given the high probability of morbidity among the patients and, eventually, a tragic outcome. Our purpose is to describe a cohort of critical patients in a trauma reference center and identify the risk factors for bacteremia by a multidrug-resistant (MDR) agent and the mechanisms of resistance of the two major agents. **METHODS:** From May, 2017 to August, 2018, all patients admitted in the Intensive Care Unit (ICU) of São José dos Campos Municipal Hospital were enrolled in this prospective cohort. We included the first episode of bacteremia by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococcus. Demographic and clinical data were compared among patients with and without BSI and variables with  $p < 0,05$  were tested in a multivariate analysis. PCR was performed for identification of carbapenemases ( $bla_{KPC}$  and  $bla_{NDM}$ ) for enterobacteriales and *SCCmec* genes for MRSA. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) was used to determine the clonality of isolates. **RESULTS:** Out of 1528 patients enrolled, 302 (19.8%) were trauma and 66 (4.3%) had a bacteremia by a MDR agent (19.5% were trauma). The multivariate analysis showed that mechanical ventilation (OR 3.16;  $p$  0.02), renal substitutive therapy (RST) (OR 3.16;  $p$  0.0003) and surgery (OR 1.76;  $p$  0.04) were independent risk factors for MDR-BSI. In the trauma cohort, RST was the only risk factor for bacteremia by a MDR agent. The most frequent MDR agents were *K.pneumoniae* ( $n=26$ ) and MRSA ( $n=27$ ). Regarding *K.pneumoniae* strains ( $n=24$ ), 20(83.8%) harbored  $bla_{KPC}$  gene and one  $bla_{NDM}$ . The majority of KPC isolates belonged to a predominant clone; while the MRSA were polyclonal and *SCCmec* type II. **CONCLUSIONS:** Trauma was not a risk factor for bacteremia by a MDR agent. Mechanical ventilation, surgery and hemodialysis were independent risk factors for MDR-BSI in our cohort. KPC was the main mechanism of resistance among carbapenem-resistant *K.pneumoniae* that belonged to a predominant clone which could indicate cross-transmission. MRSA strains were polyclonal perhaps indicating the possibility of previous colonization before hospital admission.

**Descriptors:** Bacteremia; Injury; Cross infection; Drug resistance; Mechanism of resistance; Polymerase chain reaction.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Trauma

A palavra trauma é oriunda do grego trauma cujo significado é ferida.

Uma das definições de trauma adotadas pela literatura médica consiste em “lesão de extensão, intensidade e gravidade variáveis que pode ser produzida por agentes diversos (físicos, químicos ou elétricos), de forma acidental ou intencional, capaz de produzir perturbações locais ou sistêmicas” (Sociedade Brasileira de Atendimento Integrado ao Traumatizado, 2015).

O Ministério da Saúde (MS) define trauma como “evento não intencional e evitável, causador de lesões físicas ou emocionais no ambiente doméstico ou nos outros ambientes sociais, como o do trabalho, do trânsito, da escola, de esportes e o de lazer” (Brasil, Ministério da Saúde, 2002).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), as causas externas são o conjunto de agravos à saúde responsáveis por algum tipo de lesão, seja física, mental ou psicológica, que pode levar ou não ao óbito. Essas lesões podem ser classificadas como não intencionais (acidentes) – evento não intencional e evitável, causador de lesões físicas e emocionais, no âmbito doméstico ou social e - intencionais (violências) – uso da força física ou do poder, real ou em ameaça, contra si próprio, contra outra pessoa, ou contra um grupo ou uma comunidade, que resulte ou tenha qualquer possibilidade de resultar em lesão, morte, dano psicológico, deficiência de desenvolvimento ou privação (WHO, 2002).

Os traumas podem ser classificados de acordo com sua etiologia: acidentes de transporte terrestre (ATT); acidentes por outros meios de transporte; quedas; acidentes de recreação; agressões interpessoais; ferimento por projétil de arma de fogo; ferimento por arma branca; lesão por corrente elétrica, suicídios e envenenamentos (WHO, 2014).

Mais de 5 milhões de pessoas morrem anualmente devido a causas externas, o que representa aproximadamente 9% da mortalidade global. Aproximadamente um quarto destas mortes são resultados de homicídios e suicídios, enquanto o outro quarto pode ser atribuído a ATT. Outras causas são

atribuídas a quedas, afogamentos, queimaduras, envenenamentos e guerra (WHO, 2014).

A natureza das causas externas varia consideravelmente de acordo com a faixa etária, gênero, região e status econômico. Como exemplo, nos países em desenvolvimento das Américas, as causas principais de morte relacionada a trauma são o homicídio e os ATT. Já em países desenvolvidos, o suicídio figura em primeiro lugar, seguido dos ATT e quedas (WHO, 2014).

O número de mortes em ATT mantém-se alto e eles foram responsáveis pela morte de 1,35 milhão de pessoas no ano de 2016 no mundo (WHO, 2018). Constitui a 8ª causa de morte mundial e a principal causa de morte em crianças e adultos jovens entre 5 a 29 anos.

Existe uma grande associação entre o risco de morte por ATT e o desenvolvimento socioeconômico dos países. Com uma taxa média de 27,5 mortes para cada 100.000 habitantes, o risco é 3 vezes maior em países de baixa renda que os países de alta renda, onde a taxa média é de 8,3 mortes para cada 100.000 habitantes (WHO, 2018).

Os acidentes de trânsito custam em média aos países cerca de 3% do seu Produto Interno Bruto (PIB) (OPAS, 2019).

Para cada morte, é estimada uma dúzia de hospitalizações, centenas de atendimentos aos departamentos de emergência e milhares de consultas médicas. Uma grande porcentagem dos sobreviventes apresenta incapacidades temporárias ou permanentes (WHO, 2014).

## **1.2 Trauma no Brasil**

A maior parcela dos estudos publicados no Brasil a respeito de mortalidade por causas externas baseia-se em registros do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e do Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), ambos disponíveis no endereço eletrônico do Departamento de Informação do SUS (Datasus). Os códigos mais utilizados para causas externas, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10ª edição (CID-10), são os dos capítulos XIX – “Lesões, envenenamentos e algumas

outras consequências de causas externas” - (códigos S00 à T98) e XX – “Causas externas de morbidade e mortalidade” - (códigos V01 à Y98). Para quedas, os códigos abrangem o intervalo de W00 à W19 (OMS, 1994). Algumas ressalvas são feitas pelos autores desses estudos em relação à qualidade dos bancos de dados citados: subnotificações, erros de classificação dos diagnósticos de internação (aventa-se a hipótese de dificuldade de utilização do CID-10) (Pepe., 2009), má qualidade do preenchimento dos dados (Melo et al., 2014; Mathias et al., 2014) e divulgação apenas da causa básica pelo SIM (Melo et al., 2014).

No Brasil, entre 2000 e 2010, verificou-se um aumento de 19,1% na taxa de internação hospitalar por causas externas e no ano de 2010 os acidentes de transporte foram responsáveis por 85% do total de internações devido a causas externas no SUS (Ministério da Saúde, 2010). As causas externas representam a terceira causa de óbito na população geral (Malta et al., 2017) e constituem a primeira causa de morte nas faixas etárias entre 1 a 49 anos (Brasil, Ministério da Saúde, 2016).

De acordo com o SIM/MS, ocorreram 62.517 homicídios no Brasil em 2016 (Brasil, Ministério da Saúde, 2016), o que equivale a uma taxa de 30,3 mortes para cada 100 mil habitantes. Segundo o Atlas da Violência publicado em 2018 pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e Fórum Brasileiro de Segurança Pública (FBSP), foi observado um aumento do número de homicídios no período compreendido entre os anos 2000 e 2013. Na faixa etária de 15 a 29 anos, correspondeu a 50,3% do total de óbitos do gênero masculino. Existe uma disparidade bem acentuada entre as evoluções das taxas de homicídios entre as Unidades Federativas na última década analisada, variando de - 56,7% em São Paulo a + 256% no Rio Grande do Norte. É observada uma queda importante na taxa de homicídios no Estado de São Paulo desde 2010, porém as causas para este decréscimo não são bem elucidadas (IPEA, 2018).

Através do Sistema de Vigilância de Violências e Acidentes (VIVA), que permite a notificação de vítimas de violência e acidentes, inclusive os eventos de menor gravidade, verificou-se que 27,9% dos atendimentos de emergência de 27 capitais do país são decorrentes de acidentes de transporte (VIVA, 2017). Observou-se também aumento progressivo da demanda de internação

hospitalar pública devido a causas externas de 2002 a 2011 e 15% eram resultantes de acidentes de transporte (Malta et al., 2011).

Como mencionado anteriormente, os ATT acabam influenciando grandemente os serviços de saúde. Em 2008, um estudo observacional demonstrou que 2,5% da população acima dos 18 anos havia se envolvido em pelo menos um acidente de trânsito nos últimos 12 meses (Malta et al., 2011). Segundo Andrade et al. (2016),  $\frac{1}{4}$  das internações por ATT no SUS durante o período de 2000 a 2013 tinham diagnósticos sugestivos de sequelas físicas (sejam elas permanentes, como amputações traumáticas ou possivelmente permanentes, como traumatismo cranioencefálico e queimaduras). O IPEA publicou em 2015 uma estimativa sobre os custos dos acidentes de trânsito: os acidentes em rodovias custam cerca de R\$ 40 bilhões anuais e os acidentes ocorridos em perímetro urbano custam ao redor de R\$ 10 bilhões. Os custos estimados dos ATT em rodovias federais, estaduais, municipais e em conglomerados urbanos são realizados de maneira distinta. Para exemplificar, no ano de 2014, houve 167.247 ATT nas rodovias federais com 8.233 óbitos e 26.182 considerados feridos graves. O custo gerado foi de R\$ 12,8 bilhões: 62% destinado às vítimas dos acidentes, englobando assistência à saúde e perda de produção devido às lesões ou morte e 37,4% destinado aos veículos, como danos materiais e perda de cargas. Foi verificado que o maior valor estimado é reservado à perda de produção das pessoas (41,5%), o quanto de renda uma vítima deixa de angariar ou durante o período de convalescência ou, em caso de morte, em relação a sua expectativa de vida (IPEA, 2015).

Entre o período compreendido entre 2000 a 2015, o número absoluto de vítimas fatais em ATT teve um incremento de 33%, de 28.995 para 38.651. O risco de morte variou de 17,6 óbitos/100 mil habitantes em 2000 para 18,3 óbitos/100 mil habitantes em 2015. Também foi possível constatar que, em 2000, as principais vítimas fatais foram os pedestres (30%) e, em 2015, as principais foram os motociclistas (31,4%), cuja taxa de mortalidade saltou de 1,5 óbitos para 5,9 óbitos/100 mil habitantes. Um dos motivos para este aumento estaria relacionada ao rápido aumento da taxa de motorização – de 17,1 para 44,4 veículos para cada 100 habitantes – principalmente em relação às motocicletas (Brasil, Ministério da Saúde, 2017).

É importante atentar para o fato de que a população de pacientes acima dos 70 anos apresentou uma taxa de mortalidade por ATT mais elevada entre o período de 2000 a 2015 e um risco 11 vezes maior ao ser comparado com o grupo etário de crianças até os 9 anos (Ministério da Saúde, 2017).

Em uma coorte retrospectiva brasileira realizada em 2000 foi avaliada a morbimortalidade por causas externas em indivíduos com idade acima dos 60 anos. Os ATT ocuparam primeiro lugar da causa de óbito nesta população, enquanto as quedas lideraram as internações (Gawryszewski et al., 2004).

De acordo com a WHO (2018), são estimadas 646.000 quedas fatais a cada ano, sendo que 80% delas ocorrem em países de baixa e média renda. Estima-se que ocorram 37,3 milhões de quedas graves (com necessidade de assistência médica) anualmente. No Brasil, Abreu et al (2018) descreveu 66.876 óbitos por queda e 941.923 internações com diagnóstico secundário associado a este agravo no período compreendido entre 1996 a 2012 em pessoas com mais de 60 anos. Neste intervalo de tempo, a taxa de mortalidade desta população decorrente de quedas subiu de 1,25 para 3,75/ 10.000 idosos. Também foi evidenciado aumento na taxa de internação: de 2,58 para 41,37/ 10.000 idosos.

Concluindo, os traumas representam um problema de saúde pública mundial, gerando um forte impacto na morbimortalidade da população, principalmente na faixa etária economicamente ativa.

### **1.3 Trauma em São José dos Campos**

São José dos Campos é o principal município da Região Metropolitana do Vale do Paraíba e um dos mais importantes polos aeroespaciais da América Latina. Está localizado a cerca de 100 km de São Paulo e seu processo de industrialização foi acelerado após a instalação do Centro Técnico Aeroespacial (CTA) em 1950 – atualmente Departamento de Ciência e Tecnologia Aeroespacial (DCTA) - e a inauguração da Via Dutra (BR-116) em 1951, constituindo um importante eixo de ligação entre as duas metrópoles nacionais da região Sudeste (Prefeitura Municipal de São José dos Campos, 2019).

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2019), a população do município em 2010 era de 629.921 habitantes e a



estimada em 2018 era de 713.943 pessoas. Possui o 8º PIB do Estado de São Paulo (Prefeitura Municipal de São José dos Campos, 2019).

Segundo Melione (2004), a razão entre o número de internações pelo SUS e óbitos por ATT entre o período de 1997 e 2002 em São José dos Campos foi igual a 3:1. As taxas de mortalidade oscilaram durante este período, sendo a maior observada em 1997 com 37,8 por 100 mil habitantes. Em 2002, a taxa verificada foi de 26,6 óbitos por 100 mil habitantes. Em relação as taxas de internação, estas apresentaram uma queda de 91,8 por 100 mil habitantes em 1998 para 63 por 100 mil habitantes em 2000. Já em 2001 e 2002, foram observados aumentos: 81 e 109 por 100 mil habitantes. Quanto às vítimas, em 1998, as mais acometidas eram os pedestres (36,6%), ocupantes de veículo (32%), motociclista (24,7%) e ciclista (4,9%). Já em 2002, as mais acometidas eram os ocupantes de veículos (33,3%), pedestres (26,4%), motociclista (24,5%) e ciclista (13,4%). Neste mesmo período, foi constatada uma diminuição progressiva das taxas de ATT sem vítimas nas zonas rural e urbana do município: de 356,2 por 10 mil veículos em 1998 para 237,5 por 10 mil veículos em 2002.

A pedido de um portal de notícias (Portal G1, 2015), a Polícia Federal Rodoviária (PFR) levantou o número de ATT em um trecho de 100 quilômetros da via Dutra (de Jacareí a Canas, que faz parte da microrregião de Guaratingueta) durante os anos de 2013 e 2014. Foram 3407 acidentes em 2013 com 1265 vítimas e 67 óbitos. Já em 2014, ocorreram 3266 acidentes com 1200 vítimas e 71 óbitos (destes, 35 atropelamentos). Houve uma queda de 6,24% no número de acidentes, o que não se refletiu em sua gravidade. O provável motivo do elevado número de acidentes e óbitos é a utilização dessa via pelo tráfego urbano das cidades que a permeiam.

#### **1.4 Infecções bacterianas em trauma**

Nos estudos a respeito de infecções bacterianas em trauma existe uma predominância de grandes coortes de militares norte-americanos, transferidos de combates travados no Iraque e Afeganistão, assim como coortes de pacientes assistidos em hospitais para veteranos de guerra nos Estados Unidos (EUA)

(Ramanathan et al., 2017; Gilbert et al., 2016; Mende et al., 2017). Além destes, há também publicações sobre infecções em pacientes assistidos em centros de grandes queimados, sejam eles vítimas de guerras civis ou de acidentes domésticos ou ocupacionais (Munier et al., 2017; Patel et al., 2012).

Tribble et al. (2018) observaram em uma coorte de 1006 pacientes provenientes de combates no Iraque e Afeganistão que 35% eram diagnosticados com mais de uma infecção durante sua hospitalização inicial. Em um seguimento de 24 meses, 32% apresentaram um episódio infeccioso (infecção de partes moles ou osteomielite) após alta hospitalar.

Entre os pacientes vítimas de queimaduras, observam-se taxas de mortalidade superiores nos que apresentaram bacteremia em comparação aos que não a apresentaram (Munier et al., 2017). Foi constatada também uma piora do perfil de resistência bacteriano ao longo dos anos com predominância de bacilos gram negativos não fermentadores multidroga-resistentes (Patel et al., 2012; Tribble et al., 2018; Sousa et al., 2017).

Aparentemente, a susceptibilidade à infecção varia conforme o mecanismo do trauma e sua gravidade (Papia et al., 1999). A necessidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos nestes casos gera múltiplas portas de entrada, o que poderia aumentar a incidência de infecção nesta população. Morgan (1992) demonstraram que complicações de natureza infecciosa são a segunda causa de morte em pacientes vítimas de trauma crânio-encefálico (TCE) grave.

Centros de referência de trauma em países desenvolvidos reportam uma prevalência maior de infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS) em relação a hospitais gerais (Major et al., 2015). A média de densidade de incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) nos centros de trauma foi igual a 17,2 contra 8,1 constatada nos demais centros (2006-2008). Em estudo conduzido em 9 países europeus, trauma esteve associado com um risco maior de desenvolvimento de PAV (OR 2,89; intervalo de confiança [IC] 95% 2,26-3,69), porém não esteve associado a um desfecho desfavorável; a mortalidade era superior nos pacientes não-trauma (42,6% x 17,2%,  $p < 0,001$ ) (Magret et al., 2010). Em pacientes com TCE, PAV esteve associada com maior tempo de ventilação mecânica (15 dias x 8 dias,  $p < 0,0001$ ), maiores tempos de

internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (17 dias x 9 dias,  $p < 0,0001$ ) e maiores tempos de internação hospitalar (60 dias x 28 dias,  $p < 0,0001$ ), mas não associada significativamente com maior mortalidade (31% x 25%,  $p = 0,6$ ) (Zygun et al., 2006). Fatores de risco independentes que podem estar envolvidos no desenvolvimento de PAV em pacientes com trauma são o nível de consciência no momento da assistência inicial e contusões pulmonares (Cook et al., 2010).

Em um estudo, há um aumento do tempo de internação em UTI dos pacientes com trauma e IPCS-CVC (24 dias x 16 dias,  $p = 0,0007$ ), todavia sem alteração de mortalidade (Smith et al., 2011).

Inicialmente, o trauma leva ao desencadeamento dos mecanismos da resposta imune inata, em uma tentativa de “limpar” os tecidos danificados, seguidos de ativação dos mecanismos de reparação com o objetivo final de restaurar células e tecidos ao seu estágio pré-agressão. Após um trauma grave, está descrita uma cadeia de efeitos protetores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios mediados por mecanismos de quimiotaxia, produção de citocinas, geração de espécies reativas a oxigênio, fagocitose e formação de redes extracelulares de neutrófilos. Toda esta resposta inflamatória visa limpar danos moleculares e instituir mecanismos de reparação tissulares. Entretanto, dependendo da dimensão do stress causado pelo trauma, a resposta imune inata torna-se desequilibrada, com desregulação do sistema de cascata de anti-coagulação e supressão da função do sistema imunológico, como a diminuição da expressão de HLA-DR em macrófagos. A expressão aumentada de citocinas pode levar, por exemplo, a alterações nas bombas de sódio e potássio, resultando em disfunção eletrofisiológica das membranas celulares (Huber-Lang et al., 2018).

Mandrigo et al. (2016) avaliaram a contagem de células polimorfonucleares no sangue periférico e a concentração de interleucina-10 (IL-10) dos sobrenadantes destas células após 24 horas de bacteremia por bacilo gram-negativo em pacientes com e sem diagnóstico de trauma ( $n = 16$  e  $204$ , respectivamente). A taxa de mortalidade em 28 dias foi de 18,8% em pacientes com trauma e 48% em pacientes sem trauma (odds ratio 0,25,  $p: 0,034$ ). Em análise de regressão logística, considerando idade e comorbidades, trauma foi

um fator protetor contra um desfecho desfavorável. A concentração de IL-10 era maior nos pacientes com sepse pós-trauma. Paralelamente, foi conduzido um estudo em cobaias. Foi evidenciado que em cobaias submetidas a trauma (fratura de fêmur e pneumotórax) e posterior inoculação de *P.aeruginosa*, houve também uma maior liberação de IL-10 por células mononucleares, o que estaria associado a um melhor desfecho desta população, ao ser comparada com os que apenas receberam inóculo bacteriano.

Em outro estudo, foi observado que bacteremia por gram-negativos em pacientes vítimas de trauma foi um fator de risco independente para o óbito (odds ratio, 1,86; IC, 1,13-3,08;  $p = 0,015$ ). O mesmo desfecho não foi observado em bacteremias por cocos gram positivos. Foram comparadas as expressões genéticas de marcadores inflamatórios de pacientes bacterêmicos e não-bacterêmicos que demonstrou supressão dos genes das respostas imune inata e adaptativa no primeiro grupo (Thompson et al., 2014).

### **1.5 Infecções em trauma por bactérias multirresistentes (MR)**

A resistência antimicrobiana ocorre quando bactérias desenvolvem a habilidade para defender-se contra drogas confeccionadas para destruí-las.

Ela pode afetar pessoas em qualquer estágio de sua vida, sendo considerado um problema de saúde pública. A cada ano nos Estados Unidos, pelo menos 2 milhões de indivíduos são infectados por bactérias resistentes a várias classes de antimicrobianos e cerca de 23.000 morrem em decorrência destas infecções. Algumas populações apresentam maior risco de contrair infecções por bactérias multirresistentes (MR), como pacientes com doenças crônicas, pacientes com internações prolongadas e imunossuprimidos (CDC, 2013).

Em 2019, foram publicados os resultados do programa de vigilância antimicrobiana SENTRY, estabelecido em 1997. Durante 20 anos, foram isoladas 264.901 cepas provenientes de mais de 200 centros médicos localizados em 45 países. Os agentes mais prevalentes foram *E. coli* e *S. aureus* (responsáveis por mais de 40% das bacteremias), seguidos por *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *E. faecalis*. Verificou-se, ao longo de 20 anos, um aumento da

incidência de *E. coli* (de 18,7% em 1997-2000 para 24% de 2013-2016) e um declínio da frequência de *S. aureus* (de 22,5% para 18,7%). Essa alteração foi acompanhada por um aumento da proporção de bacilos Gram-negativos entre os 10 primeiros agentes etiológicos responsáveis por bacteremias (de 33,5% para 43,4% entre 1997 a 2000 e 2013 a 2016) (Diekema et al., 2019).

A frequência de enterobactérias classificadas como MR aumentou de 6,2% entre 1997 e 2000 para 15,8% entre 2013 a 2016, principalmente entre os isolados hospitalares. A frequência destes agentes também varia de acordo com a região, sendo as taxas mais altas observadas na América Latina (28,1%). Também houve um aumento da frequência das bactérias *E. coli* e *Klebsiella spp* com fenótipo produtor de betalactamase de espectro estendido (ESBL) e enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos durante o período de estudo (Diekema et al, 2019)

Essas infecções por agentes MR também podem acometer pacientes vítimas de trauma. Souza et al. (2017) reportaram uma piora do perfil de sensibilidade dos agentes responsáveis por 103 bacteremias em pacientes vítimas de queimaduras durante o período de 2000 a 2014 em uma unidade para queimados na Espanha. *P. aeruginosa* e *Klebsiella spp* foram os principais agentes etiológicos de bacteremias consideradas tardias (após duas semanas de internação) com um aumento progressivo da incidência de *Pseudomonas* resistente aos carbapenêmicos ao longo do tempo (0%, 67%, 75% em 2000-2004, 2005-2009, 2010-2014, respectivamente).

Em uma população de militares vítimas de trauma em combate no Iraque e Afeganistão ao longo de 2009 e 2012, 14% (n = 289) eram colonizados por bactérias gram-negativas, sendo 77% (n = 222) colonizadas por *E. coli* produtora de betalactamase de espectro estendido (ESBL) (Gilbert et al., 2016). Essa mesma coorte de militares, durante um período mais longo, de 2009 a 2015, foi avaliada quanto à colonização por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (Mende et al., 2017). Em um total de 4090 cepas de enterobactérias, cento e quarenta e uma (3,4%) eram resistentes a pelo menos um carbapenêmico e dezesseis (0,4%) eram resistentes a todos carbapenêmicos disponíveis (imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem). Destes dezesseis, 44% eram *Enterobacter aerogenes*, 37% *K. pneumoniae* e

19% *E. coli*. Foram avaliados os mecanismos de resistência através de biologia molecular das 5 cepas de *K. pneumoniae*. Quatro cepas carregavam o gene *bla<sub>KPC-3</sub>* e uma cepa, o gene *bla<sub>NDM</sub>*. Os autores consideraram a taxa baixa ao compararem com a proporção de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) dos hospitais gerais norte-americanos que aumentou de 1,2% em 2001 para 4,2% em 2011 (com a *Klebsiella spp* apresentando o maior aumento dentre as enterobactérias: de 1,6% para 10,4%, respectivamente).

Sessenta e sete vítimas da guerra civil na Líbia foram transferidas para um hospital de referência na Alemanha durante um período de 6 meses em 2017 e foi observado que 60% (n = 40) desses pacientes estavam colonizados por bactérias MR, incluindo ERC, bacilos gram-negativos não fermentadores resistentes aos carbapenêmicos, *S. aureus* resistente à meticilina (SAMR) e enterococos resistentes à vancomicina (ERV). Quinze cepas de *A. baumannii* demonstraram a produção de carbapenemase: *bla<sub>OXA-23</sub>* (n = 9), *bla<sub>NDM</sub>* (n = 2) e *bla<sub>NDM/OXA-51</sub>* (n = 4). Em dezenove cepas de *K. pneumoniae*, foram detectados *bla<sub>OXA-48</sub>* (n = 9), *bla<sub>NDM</sub>* (n = 6) e *bla<sub>OXA-48</sub> + bla<sub>NDM</sub>* (n = 4). Outras duas cepas de *K. pneumoniae* que eram resistentes apenas à ertapenem eram produtoras de ESBL. Ainda foram detectados uma *E. coli* produtora de OXA-48, um *E. cloacae* produtor de NDM e uma *Serratia marcescens* produtora de OXA-48. Não foram identificados EVR (Lohr et al., 2017). A predominância de produtores de oxacilinas demonstrada nestes estudos corrobora com a hipótese de que o norte da África é considerado seu reservatório, particularmente de OXA-48 em enterobactérias (Mathlouthi et al., 2016) e OXA-23 em cepas de *A. baumannii* (Djami et al., 2014). Os autores chamam a atenção para possível disseminação destes clones em continente europeu, dada a publicação de relatos de casos de identificação de cepas de *K. pneumoniae* produtoras de OXA-48 na Eslovênia e Dinamarca (todos coletados de pacientes transferidos da Líbia) (Pirs et al., 2011; Hammerum et al., 2012).

## 1.6 Infecções em trauma no Brasil

Existem poucas publicações brasileiras a respeito de IRAS em pacientes críticos vítimas de trauma; sendo a maioria de infecções osteoarticulares. Tuon

et al. (2018) avaliaram a etiologia e o padrão de sensibilidade de infecções osteoarticulares relacionadas a traumas ortopédicos em uma coorte retrospectiva de 151 pacientes realizada durante o período de 2014 a 2017 em um hospital escola em Curitiba. Foram consideradas apenas culturas de fragmentos de tecido (n=147). Dos agentes isolados, 56% eram bacilos Gram-negativos (BGN), sendo 15% *Enterobacter spp*; 12% *P. aeruginosa* e 8% *Serratia spp*. *S. aureus* foi isolado em 34% das culturas; 86% deles sensíveis à metilina.

Em outra coorte retrospectiva de 1380 pacientes vítimas de trauma admitidos em hospital escola de Londrina, 15% apresentaram alguma IRAS no decorrer da internação (49% apresentaram infecção de vias aéreas inferiores; 23% de trato urinário; 10% de sítio cirúrgico e 9% infecção primária de corrente sanguínea). Foram isolados 328 microrganismos e os agentes mais prevalentes foram *Acinetobacter spp* (16%); *K. pneumoniae* (13%) e *P. aeruginosa* (12%) (Watanabe et al, 2015).

## **1.7 Principais mecanismos de resistência das bactérias investigadas**

### **1.7.1 *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (SAMR)**

Os primeiros betalactâmicos como as cefalosporinas e a semissintética metilina entraram no mercado no final da década de 50 e a descrição do primeiro SAMR também ocorreu na mesma época. Desde então, a prevalência de SAMR aumentou progressivamente (Que et al., 2020). O Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) estima a ocorrência de cerca de 80461 infecções por SAMR e 11285 óbitos relacionados em território norte-americano no ano de 2011 (Lambert, 2005).

A resistência à metilina é conferida pela expressão do gene *mecA*, que codifica a proteína ligadora de penicilina 2a (PBP2a), que apresenta baixa afinidade aos betalactâmicos, conferindo resistência à metilina, oxacilina e cefalosporinas (Que et al., 2020). O gene *mecA* é componente estrutural do cassete genético *mec* e está inserido em um maior cassete cromossômico estafilocócico (*SCCmec*), que aparentemente foi adquirido por transferência

horizontal da espécie de estafilococo coagulase negativo (Lambert, 2005). Pelo menos cinco tipos diferentes de SCC*mec* de sequências genéticas e tamanhos variáveis foram descritas. Os subtipos menores (I, IV e V) codificam apenas genes recombinantes e genes estruturais e regulatórios para resistência à meticilina. Os isolados de SAMR adquiridos em ambiente hospitalar tipicamente são os subtipos I, II e III e raramente carregam o gene para toxina Pantone-Valentine (PVL) (Appelbaun, 2007). Entretanto, tipos IV e V são associados a isolados de SAMR adquiridos na comunidade e pelo menos o tipo IV produz essa toxina. É uma hemolisina codificada por um fago móvel e as cepas produtoras desta toxina estão associadas a infecções de partes moles e pneumonia em crianças e adultos jovens (Que et al, 2020).

A expressão do gene de resistência à meticilina é controlada por dois componentes regulatórios do gene *mec*, *mec R1* e *mecI* e pelos genes codificadores de betalactamase – *blaI*, *blaRI* e *blaZ* – que regulam a transcrição do gene *mecA*. Embora o gene *mecA* esteja presente em todos SAMR, a expressão fenotípica da resistência à meticilina é variável (Appelbaun, 2007).

Apesar da infecção pelo SAMR ocorrer mundialmente, não há uma cepa pandêmica única. Ela é frequentemente caracterizada pela emergência em série de cepas predominantes. Os exemplos mais recentes implicam o complexo clonal 30 (CC30) na América do Norte e Europa e USA300 também na América do Norte, porém relacionado à aquisição comunitária (Turner et al., 2019).

Em estudo norte-americano, a prevalência da colonização nasal por *S. aureus* era de 28 a 32% e por SAMR era igual a 0,9 a 1,5% (Gorwitz et al, 2008). Em uma cidade no interior do Estado de São Paulo, foi demonstrada prevalência de colonização por *S. aureus* igual a 32%, sendo que 0,9% era de SAMR em uma população aleatória. Todos estes isolados de SAMR carregavam o SCC*mec* tipo IV e pertenciam ao clone ST5 (ST1776 ou ST 2594) (Pires et al., 2014), que é amplamente disseminado nas Américas, Europa, Ásia e Austrália (Monecke et al., 2011). Em outro estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro com pacientes admitidos em hospital escola, 702 pacientes foram submetidos à pesquisa de colonização nasal: 180 (25%) eram colonizados por *S.aureus* e 21 (3%), SAMR. Quanto à avaliação da clonalidade, a linhagem predominante era a SCC*mec*



IV/USA1100/ST30 (42,8%), uma linhagem comum comunitária; seguida da SCC*mec* IV/USA800/ST5 (23,8%) (Cavalcante et al, 2017).

Um clone brasileiro, denominado Brazilian epidemic clone (BEC), caracterizado como SCC*mec* tipo III ST239, era o principal responsável pela maioria das infecções nosocomiais por SAMR até a primeira década do século XXI (Teixeira et al., 1995; Sousa-Junior et al., 2009). Entretanto, já existe evidência da possibilidade de outras cepas de SAMR carreando SCC*mec* tipo II em um cenário mais atual. Caiaffa-Filho et al. (2013) analisou 50 cepas de SAMR de espécimes clínicos responsáveis por infecções em 2010 e reportou que 60% dos isolados carreavam SCC*mec* tipo II, 16% tipo IV, 10% tipo III e 6% tipo I. Doze cepas que carreavam o SCC*mec* tipo II foram submetidas à análise da clonalidade e todas eram altamente relacionadas ao clone japonês (ST5-MRSA II).

### **1.7.2 *Enterococcus sp* resistente à vancomicina (EVR)**

Os enterococos apresentam sensibilidade reduzida a várias classes de agentes ativos contra estreptococos e estafilococos. Entre os beta-lactâmicos, eles são intrinsecamente resistentes a praticamente todas as cefalosporinas (com possíveis exceções feitas à ceftarolina e ao ceftobiprole, que apresentam ação *in vitro* contra o *E. faecalis*). A resistência dos enterococos aos beta-lactâmicos é atribuída à expressão da proteína ligadora de penicilina 4 (PBP4) no *E. faecalis* e PBP5 no *E. faecium* de baixa afinidade. São também intrinsecamente susceptíveis à vancomicina, tetraciclinas e eritromicina, mas resistentes à clindamicina e sulfametoxazol-trimetropim (Miller et al., 2020).

Os *E. faecalis* e *E. faecium* foram susceptíveis à vancomicina durante praticamente 3 décadas após sua introdução. As primeiras cepas clinicamente relevantes de ERV foram descritas primeiramente na Inglaterra em 1998 (Garcia-Solache et al., 2019). Foi aventada a hipótese de que o EVR, na Europa, emergiu primeiramente no gado devido ao uso da avoparcina, glicopeptídeo utilizado para promover o crescimento dos rebanhos (Uttley et al., 1988).

A resistência à vancomicina nos enterococos é definida pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) quando a concentração inibitória mínima (CIM) à vancomicina for igual ou maior que 32 µg/ml (CLSI, 2016).

A vancomicina e outros antimicrobianos glicopeptídeos ligam-se à D-alanina-D-alanina, presentes nos terminais de precursores de peptideoglicanos e previnem o acesso à PBP (a vancomicina, dado ao seu grande tamanho molecular, também interfere na reação de transglicosilação). A resistência é imputada à substituição do terminal D-alanina do precursor peptídeoglucano pelo D-lactato através da aquisição de operons que alteram a natureza destes precursores de peptídeoglucanos. A afinidade da vancomicina ao ligar-se ao terminal D-lactato do pentapeptídeo é 1000 vezes menor se comparada à sua ligação ao terminal D-alanina e, portanto, não é capaz de inibir eficazmente a síntese da parede celular destas cepas (Miller et al., 2020).

Os operons são constituídos de sete genes responsáveis pela substituição do terminal D-Ala-D-Ala do pentapeptídeo pelo terminal D-Ala-D-Lac. Foram descritos 9 operons responsáveis pela resistência aos glicopeptídeos: *vanA*, *vanB*, *vanD* e *vanM* substituem o terminal D-Ala por D-lactato e *vanC*, *vanE*, *vanG*, *vanL* e *vanN* o D-Ala por D-serina. O primeiro operon descrito foi o *vanA*, o mais comumente isolado na prática clínica (Cetinkaya et al, 2000).

As cepas de ERV tem se tornado endêmicas em hospitais terciários com vários surtos sendo reportados também (Reyes et al, 2016). De acordo com o NHSN, das infecções nosocomiais causadas por enterococos, 35,5% eram resistentes à vancomicina no período entre 2009 a 2010 (Sievert et al, 2013) comparado a 33% no período entre 2006 a 2007 nos Estados Unidos (Hidron et al, 2008). Em 2007, a resistência à vancomicina entre os isolados clínicos de enterococos na Europa variou de 30% em países como a Grécia e Irlanda para 1% em países escandinavos, apesar da Suécia ter reportado um crescimento de 4 vezes nas infecções por ERV do período de 2007-2009 em comparação com 2000-2006 (Arias et al, 2012).

Em um programa de monitoramento dos padrões de sensibilidade antimicrobiana na América Latina, em 2011, foram analisadas 218 cepas de enterococos. A taxa média de ERV foi de 15%, sendo que o Brasil apresentou

uma das maiores taxas (27%), seguido do México (26%). O fenótipo *vanA* foi observado em 89% das cepas brasileiras (Jones et al, 2013).

### 1.7.3 Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC)

De acordo com publicação feita pelo CDC em 2013, estima-se que ocorram 140.000 infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) por enterobactérias anualmente em território norte-americano e, destas, 9300 são ocasionadas por ERC, principalmente *K. pneumoniae* e *E. coli* (CDC, 2013). Os carbapenêmicos eram a última classe de antimicrobianos utilizados com sucesso contra infecções por bactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL) ou produtoras de ampC. A disseminação de ERC globalmente constitui um desafio ao arsenal terapêutico existente. Existe evidência científica sobre o aumento da morbidade e mortalidade de pacientes com diagnóstico de infecção por estes agentes resistentes aos carbapenêmicos ao serem comparados com pacientes infectados por agentes susceptíveis, provavelmente devido à prescrição de antimicrobianos com ação subótima ou sem atividade contra estes agentes (van Duin et al, 2013; Cai et al, 2016; Nordmann et al, 2019). Recentemente, ceftazidima-avibactam, meropenem-varbobactam e plazomicina foram adicionados ao conjunto de drogas existentes como escolhas terapêuticas contra infecções por ERC com desfechos superiores e tolerabilidade melhor (Petty et al, 2018; van Duin et al, 2018).

Segundo o CLSI, as enterobactérias são consideradas resistentes aos carbapenêmicos caso sua CIM para ertapenem seja  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  e para imipenem e meropenem,  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  (CLSI, 2015).

A resistência aos carbapenêmicos provavelmente decorre de quatro mecanismos distintos: (1) produção de beta-lactamase com capacidade para hidrolisá-los; (2) diminuição da permeabilidade, principalmente pela ausência de Oprd em algumas bactérias gram negativas; (3) efluxo da droga pela membrana externa das bactérias gram negativas; (4) produção de proteína ligadora de penicilina (PBP) de baixa afinidade ou alterada. A resistência normalmente é decorrente da associação destes mecanismos (Nelson et al., 2020; Meletis et al., 2016).

As beta-lactamases são categorizadas de acordo com a classificação molecular de Ambler (1980), organizada de acordo com a homologia dos aminoácidos de sua composição. As classes A, C e D compartilham um resíduo de serina no sítio de atividade, enquanto a classe B necessita de zinco para sua performance (por isso chamada de metalo-beta-lactamase - MBL).

As beta-lactamases da classe A são caracterizadas por seus mecanismos de hidrólise que necessitam de um sítio de serina ativo na posição 70 (Shibata et al., 2003). Estas incluem as penicilinasas e cefalosporinasas dos grupos TEM, SHV e CTX-M, incapazes de hidrolisar os carbapenêmicos (Walther-Rasmussen et al., 2003).

As beta-lactamases da classe A com atividade de carbapenemase podem ser cromossômicas ou codificadas em elementos móveis (como por exemplo, plasmídeos). A primeira carbapenemase classe A foi identificada em 1990 em uma cepa de *Serratia marcescens* do Reino Unido (Yang et al., 1990). Logo em seguida outras carbapenemases foram reconhecidas: *S. marcescens* enzyme one (*bla<sub>SME-1</sub>*), Guiana extended-spectrum two (*bla<sub>GES-2</sub>*), *K. pneumoniae* carbapenemase (*bla<sub>KPC</sub>*), imipenemase/non-metallo carbapenemase-A (*bla<sub>IMI/NMC</sub>*), *Serratia fonticola* carbapenemase one (*bla<sub>SFC-1</sub>*) (Poirel et al., 2001; Poirel et al., 2003; Henriques et al., 2004; Rasmussen et al., 1996; Yigit et al., 2001).

As beta-lactamases da classe B são também conhecidas como metalo-beta-lactamases (MBL) dependem de zinco para uma hidrólise eficiente dos beta-lactâmicos. Não são inibidas por ácido clavulânico ou outro inibidor de beta-lactamase utilizado na prática clínica (Pitout et al., 2015). A New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) é endêmica em algumas regiões da Ásia e pode ocasionar alguns surtos em outras localidades do mundo (Zmarlicka et al., 2015). Estudo de vigilância em resistência antimicrobiana demonstrou que o gene *bla<sub>NDM-1</sub>* era o mais comum das MBL durante o período de 2008 a 2012 em vários países asiáticos (incidência de 96,3% e n = 135) (Hsueh et al., 2012).

A primeira NDM-1 identificada no Brasil foi isolada em um hospital no Rio Grande do Sul em 2013 em uma cepa de *Providencia rettgeri* (Carvalho-Assef et al., 2013). Desde então, foram publicados vários casos de NDM-1 em alguns estados brasileiros e em diferentes espécies bacterianas (Silva et al., 2019;

Monteiro et al., 2019). Silva et al. (2019) identificaram 81 cepas produtoras de NDM-1 em enterobactérias e *Acinetobacter sp* provenientes de 9 estados brasileiros durante o período de Outubro de 2012 a Outubro de 2015. A maior parte foi produzida por cepas de *K. pneumoniae* (n=39) e todos os isolados também apresentavam expressão do gene *bla<sub>CTX-M</sub>*. Monteiro et al. (2018) descreveram um surto de *K. pneumoniae* produtora de NDM-1 em dois hospitais da cidade de São Paulo onde foram identificados dois clones: ST340 (complexo clonal 258) e ST 2570, este último sendo o primeiro identificado no Brasil.

Já a imipenase metallo-beta-lactamase (IMP) é a MBL mais comum na China, Japão e Austrália e a Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM) é detectada em ampla escala nos países mediterrâneos, com destaque para Itália e Grécia (Nordmann et al., 2011).

As beta-lactamases da classe D são denominadas também como enzimas do tipo OXA devido à sua habilidade preferencial de hidrolisar oxacilina. Este grupo é bastante heterogêneo e foram identificadas 5 famílias capazes de hidrolisar carbapenêmicos em diferentes graus de eficiência: OXA-23, OXA-24/OXA-40, OXA-48, OXA-58, OXA-143 e OXA-51 (Walther-Rasmussen et al, 2006). As oxacilinases tem sido descritas com frequência em várias regiões do mundo, principalmente países do Mediterrâneo (Bakthavatchalam et al., 2016), e o gene *bla<sub>OXA-48</sub>* é o mais comumente identificado, sendo descrito pela primeira vez na Turquia em 2001 em uma cepa de *K. pneumoniae* (Poirel et al., 2004). Algumas variantes da OXA-48 acabam se distinguindo pelas poucas substituições ou deleções de aminoácidos que resultam na diminuição ou perda da atividade de hidrólise dos carbapenêmicos (Oueslati et al., 2015). Em Maio de 2013, em um hospital terciário de Porto Alegre, foi descrita a primeira variante da OXA-48 no Brasil, a OXA-370, em uma cepa de *Enterobacter hormaechei* (Sampaio et al, 2014). Outro estudo também realizado no estado do Rio Grande do Sul avaliou 4451 cepas e em 2,5% (n=74) foram detectados o gene OXA-48 like, a maioria eram de cepas de *Enterobacter spp* (44,6% *E. cloacae* e 2,7% *E. aerogenes*), seguido de cepas de *Klebsiella sp* (31,1% *K. pneumoniae* e 6,7% *K. oxytoca*). A maior parte das cepas eram provenientes de apenas um hospital (90,5%) e, segundo os autores, a análise do perfil de susceptibilidade aos

antimicrobianos sugere a ausência de atividade de carbapenemase (Magagnin et al., 2017).

### 1.7.3.1 Beta-lactamase da classe A: KPC

Sua primeira descrição data do final da década de 90 na Carolina do Norte (Yigit et al., 2001). Desde então, mais de 20 variantes diferentes de KPC foram descritas, sendo que as mais comuns continuam sendo a KPC-2 e a KPC-3 (Walther-Rasmussen et al., 2007). A beta-lactamase de classe A KPC tem sido descrita extensivamente e segundo o CDC (2013), a proporção de enterobactérias produtoras de carbapenemases apresentou um aumento de 2 para 10% entre 2001 e 2010 nos Estados Unidos (EUA). Houve também um aumento da prevalência de isolados de KPC em outras regiões do mundo, incluindo Europa (Naas et al., 2005; Hoenigl et al., 2012), Ásia (Navon-Venezia et al., 2006; Wei et al., 2007) e América do Sul (Villega et al., 2006). Atualmente, as bactérias produtoras de KPC são consideradas endêmicas em várias partes do globo, como no noroeste dos EUA, Porto Rico, Colômbia, Grécia, Itália, Israel e China e são importantes causas de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (Nordmann et al., 2009).

Essas enzimas são caracterizadas pela hidrólise altamente eficiente dos carbapenêmicos o que confere alto grau de resistência a esta classe de antimicrobianos na ausência de alterações de permeabilidade da membrana complementares ou expressão de ESBL (Pitout et al., 2015).

Os diferentes genes que conferem resistência aos carbapenêmicos na *K. pneumoniae* são frequentemente carregados por estruturas móveis, como os plasmídeos e os transposons, o que pode facilitar sua disseminação para outras enterobactérias (Pitout et al., 2015). Atribui-se ao transposon Tn4401 a disseminação das variantes do gene *bla*<sub>KPC</sub> em plasmídeos (Cuzon et al., 2011). Os isolados de *K. pneumoniae* produtores de KPC responsáveis por seu caráter pandêmico provavelmente pertencem ao mesmo complexo clonal, considerado de alto risco. Clones de alto risco apresentam a capacidade de potencializar sua habilidade de colonizar, disseminar-se e persistir em vários nichos, através da

aquisição de traços adaptativos que aumentam sua patogenicidade (Baquero et al., 2013). Pertencem ao complexo clonal 258 (CC258 ou ST 258), exemplo de clone de alto risco (Munoz-Price et al., 2013; Chen et al., 2014). Entre as espécies detectadas no Brasil, ST11 e ST437 são as mais frequentemente detectadas e pertencem CC258 (Sampaio et al., 2016).

A primeira descrição de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase no Brasil foi realizada em 2006 em Recife (Monteiro et al., 2009). Porém, retrospectivamente, existem relatos da existência de KPC no Brasil desde 2005 (Pavez et al., 2009). A partir deste momento, um número crescente de casos tem sido reportado no país. Bartoletti et al. (2016) demonstrou um aumento importante da taxa de resistência aos carbapenêmicos durante o período de 2011 à 2015: de 6,8% para 35,5%, respectivamente. Foram analisadas 3085 cepas de *K. pneumoniae* provenientes de 10 hospitais da cidade de São Paulo e o gene KPC-2 foi detectado em 96,2% destas cepas.

#### **1.7.4 *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos**

Os motivos que tornam a *P. aeruginosa* um problema único podem estar relacionadas ao fato dela apresentar resistência intrínseca a algumas classes de antimicrobianos; sua habilidade de adquirir resistência através de mutações e sua taxa crescente de resistência antimicrobiana (Livermore, 2002).

Este bacilo gram negativo não fermentador, assim como algumas espécies de enterobactérias, é capaz de produzir beta-lactamases AmpC induzíveis, responsáveis pela hidrólise de cefalotinas e ampicilinas.

A resistência aos carbapenêmicos normalmente resulta da combinação de vários mecanismos de resistência. A produção de beta-lactamases do grupo B ou MBL é uma das mais importantes (Bonomo et al., 2006). A combinação destas enzimas com mutações que aumentam os números de bombas de efluxo, que transportam para fora da célula os beta-lactâmicos, pode resultar em CIM mais altas contra estas drogas. Além disso, mutações que levam à ausência de expressão de OprD ou à diminuição de sua expressão podem também comprometer o uso de carbapenêmicos, limitando sua entrada. Esta perda de

porina é a causa mais comum de resistência ao imipenem entre os isolados de *P. aeruginosa* na ausência de surtos por MBL (Bonomo et al, 2006).

Sader (2005) descreveu a produção de MBL em 25 isolados de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos provenientes de distintos países da América Latina (frequência de 46%). Das 39 cepas brasileiras, 21 apresentavam o gene SPM-1. Já foram reportados também cepas carreadoras de IMP-1, IMP-16 e VIM-2 em território brasileiro (Polotto et al., 2012; Marra et al., 2006; Martins et al., 2007).

As taxas de resistência aos carbapenêmicos das cepas de *P. aeruginosa* são distintas entre as diferentes regiões geográficas do globo. Em um estudo de vigilância epidemiológica durante o período compreendido entre 2004 e 2009, a taxa de susceptibilidade ao meropenem dos isolados de *P. aeruginosa* na América Latina foi igual a 59%, taxa semelhante à encontrada na Ásia (58%) e menor do que as taxas observadas nos Estados Unidos e continente europeu (79% e 68%, respectivamente) (Bertrand et al., 2012). Em outro estudo de vigilância epidemiológica, a taxa de isolados de *P. aeruginosa* com CIM  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$  para imipenem era de 24% na América Latina, 31% na Ásia, 28% na Europa e 18% nos EUA durante o período de 2006 a 2009 (Gales et al., 2012). Em publicação recente a respeito das tendências do perfil de resistência (n = 52.022 isolados entre 1997 a 2016), colistina foi a droga testada mais ativa (99% de susceptibilidade), seguida da amicacina (90% de susceptibilidade) (Shortridge et al., 2019).

### **1.7.5 *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos**

O mecanismo de resistência mais importante do *Acinetobacter spp* que confere resistência aos carbapenêmicos é a produção de oxacilinases e também, com menor frequência, de MBL como os tipos VIM e IMP (Bonomo et al., 2006).

Dois grandes estudos multicêntricos de vigilância epidemiológica evidenciaram o grau de susceptibilidade das cepas de *A. baumannii* aos carbapenêmicos. O estudo “Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) revelou que a sensibilidade ao meropenem era menor na América Latina (27%)



ao ser comparado com o continente europeu (53%) e América do Norte (60%) no período de 2004 a 2009 (Bertrand et al., 2012). O estudo SENTRY demonstrou que dos 303 isolados de *Acinetobacter spp* coletados em 2008, 60,1% (n=182) apresentavam CIM  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$  para imipenem e/ou meropenem. Foi observada a presença de oxacilinases em 35,7% destes isolados, onde a predominância era do gene *blaOXA-23* – identificado em 41 isolados (73,2% Brasil e 26,8% Argentina) (Gales et al., 2012). Antonio et al (2011) demonstraram que 58,3% (n = 36) de isolados de *A. baumannii* provenientes de 8 centros brasileiros carregavam o gene *blaOXA-143*. O grupo publicou também o primeiro isolamento dos genes *blaOXA-72* e *blaOXA-58*.

### 1.8 Justificativa do estudo

Conforme já explicitado na introdução, existem poucos estudos sobre colonização e infecção por agentes multirresistentes (MR) em pacientes vítimas de trauma. Os dados são provenientes de coortes de pacientes internados em hospitais especializados na assistência a veteranos de guerra (infecções urinárias de repetição em pacientes paraplégicos ou infecções de partes moles/osteomielites em pacientes com sequelas de amputações traumáticas) ou coortes de pacientes vítimas de queimaduras em acidentes domésticos ou guerras civis. Recentemente, houve um aumento do número de publicações de coortes de pacientes transferidos de guerras na Síria, Líbano, Afeganistão e Iraque para hospitais de apoio localizados em países europeus (notadamente, Alemanha). Foram publicadas taxas de colonização e infecção por agentes MR, principalmente enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC), realizada identificação de seu mecanismo de resistência através de técnicas de biologia molecular e, em alguns casos, sequenciamento genético.

O Hospital Municipal de São José dos Campos é considerado referência no atendimento de trauma para o município e região do Vale do Paraíba. Possui cerca de 318 leitos, sendo 38 pertencentes a duas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). A primeira cepa de *K. pneumoniae* produtora de KPC deste serviço foi identificada em dezembro de 2010 isolada no líquido pleural de um paciente internado em uma das UTI. A confirmação foi realizada pelo Instituto

Adolfo Lutz (IAL) através da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) (técnica será descrita em métodos).

Através de uma coorte prospectiva de pacientes internados na UTI, vítimas de trauma ou não, com coleta de dados epidemiológicos e clínicos, seria possível identificar os fatores de risco de bacteremia por agentes MDR. Diferentemente dos demais estudos apresentados na introdução, seria formada uma coorte de pacientes vítimas de trauma em uma área urbana. Além disso, seriam identificados os mecanismos de resistência através de técnicas de biologia molecular e sequenciamento genético com a finalidade avaliar sua clonalidade.

Acreditamos que o estudo poderia ser justificado pela escassez de dados sobre fatores de associação de bacteremia por agentes MDR em uma população de pacientes críticos e vítimas de trauma em perímetro urbano brasileiro.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos primários**

2.1.1 Identificar os fatores de risco para bacteremia por agentes MR (infecção de corrente sanguínea por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, *S. aureus* resistente à meticilina, *Enterococcus sp* resistente à vancomicina; *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos e *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos) na população de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva por trauma e na coorte geral.

2.1.2 Identificar as características epidemiológicas e clínicas da população internada na UTI quanto à bacteremia por agentes MR.

2.1.3 Identificar os fatores de risco para bacteremia por *S. aureus* meticilino-resistente e *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos na coorte geral.

### **2.2 Objetivo secundário**

2.2.1 Identificar os mecanismos de resistência das cepas de enterobactérias e *S. aureus* meticilino-resistente.

2.2.2 Avaliar a clonalidade das cepas de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos e *S. aureus* resistente à meticilina.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1 Delineamento do estudo**

##### **3.1.1 Casuística**

O Hospital Municipal de São José dos Campos tem 318 leitos, sendo 38 de UTI adulto. Existem duas UTI no serviço, separadas geograficamente, cujas equipes médica e de enfermagem são distintas. A admissão na UTI é realizada conforme haja disponibilidade de vaga (não existem distinção entre pacientes clínicos e cirúrgicos).

##### **3.3.1.1 Critérios de Inclusão**

Serão incluídos neste estudo todos os pacientes admitidos pela primeira vez em uma das duas UTI do Hospital Municipal de São José dos Campos durante o período de 1º de Maio de 2017 a 31 de Agosto de 2018.

##### **3.3.1.2 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão serão a readmissão deste paciente em qualquer UTI nesta mesma internação; paciente considerado desconhecido (sem registro de data de nascimento) até o momento de seu desfecho e paciente com tempo de internação na UTI inferior a 24 horas.

##### **3.1.2 Aspectos Éticos**

Esse projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital Municipal de São José dos Campos (anexo A).

##### **3.1.3 Coleta de dados epidemiológicos**

##### **3.1.3.1 Variáveis coletadas de todos pacientes incluídos no estudo**

Através de instrumento padronizado (anexo B), foram coletados os seguintes dados: idade, gênero, motivo da internação na UTI, diagnósticos prévios de hipertensão (HAS), diabetes (DM), neoplasia, outra comorbidade (não foram considerados tabagismo ou etilismo), escore de gravidade Simplified Acute Physiology Score (SAPS III) (Metnitz et al, 2005) calculado à admissão na UTI por uma enfermeira contratada com apenas esta finalidade, presença de dispositivos invasivos (sonda vesical de demora, ventilação mecânica, acesso venoso central, cateter para hemodiálise), tempo de uso dos dispositivos, intervenção cirúrgica, tempo de internação na UTI, antimicrobianos prescritos e tempo de uso, tempo total de internação na instituição e desfecho.

Quanto aos pacientes vítimas de trauma, foram coletados os seguintes dados: tipo de trauma (classificados em ATT, agressão física, evento não intencional, acidente ocupacional, tentativa de auto-extermínio, queda ao solo e queda de outra altura); gravidade do trauma (aferido pelo Revised Trauma Score – RTS) (Champion et al, 1989); acometimento dos segmentos (lesão crânio-encefálica/ face; lesão abdominal; lesão torácica; lesão de extremidades e pelve) e fratura exposta de crânio ou ossos longos. Quanto aos ATT, as vítimas foram classificadas como ocupantes de automóveis, motocicletas, ônibus ou caminhonete e ciclistas ou vítimas de atropelamento. Quanto às agressões físicas, se houve espancamento, uso de arma de fogo ou arma branca. Os eventos não-intencionais incluíram acidentes durante período de lazer.

### **3.1.3.2 Variáveis coletadas dos pacientes com diagnóstico de bacteremia por agente MR**

Foram definidos como agentes MR aqueles resistentes a pelo menos um agente de três ou mais classes de antimicrobianos (Magiorakos et al., 2012). Apesar da definição, optamos por considerar as enterobactérias resistentes a pelo menos um dos carbapenêmicos, *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos, *S.aureus* metilino resistente e *Enterococcus sp* resistente à vancomicina.

Bacteremia foi definida como crescimento em hemocultura coletada de paciente internado na UTI de um dos organismos já citados (apenas a primeira hemocultura positiva do paciente naquela internação foi considerada).

Foram considerados apenas o primeiro episódio de bacteremia dos pacientes com os seguintes agentes etiológicos MR: enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, *A. baumannii* resistente a mais de três classes de antimicrobianos, *S. aureus* meticilino resistente e *Enterococcus sp* resistente à vancomicina. Bacteremia era definida como crescimento de um dos organismos citados em hemocultura e o início da bacteremia era definido como a primeira hemocultura coletada.

Os sítios de infecção foram definidos de acordo com os critérios utilizados para vigilância epidemiológica das IRAS preconizados pelo National Healthcare Safety Network (NHSN) (CDC/NHSN, 2013).

Além dos dados mencionados acima, foram também coletados: o cálculo do quick Sequential Organ Failure Assessment Score (qSOFA) (Seymour et al., 2016) no dia da bacteremia, o escore Pitt de bacteremia (Hilf et al., 1989), agente etiológico da bacteremia e seu antibiograma e intervalo de tempo entre a internação e a bacteremia.

### **3.1.4 Coleta dos Dados Microbiológicos**

#### **3.1.4.1 Amostras clínicas**

A identificação bacteriana das cepas e seus respectivos testes de sensibilidade foram feitos através de método automatizado (bioMeurix Vitek 2, Hazelwood, MO, USA) e foram utilizados os pontos de corte do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2015).

Seriam consideradas quaisquer enterobactérias que apresentassem resistência a pelo menos um dos carbapenêmicos testados: ertapenem, meropenem ou imipenem. Os isolados foram considerados resistentes ao meropenem ou/e imipenem com CIM  $\geq 4$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  e/ou a ertapenem com CIM  $\geq 2$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Quanto às bactérias gram negativas não-fermentadoras, foram

considerados resistentes ao meropenem ou/e imipenem, os isolados cuja CIM para estas drogas fosse  $> 4 \mu\text{g/dl}$ .

Quanto aos isolados de *S. aureus*, estes eram considerados resistentes caso CIM para oxacilina fosse  $\geq 4 \mu\text{g/dl}$ . A resistência à vancomicina nos enterococos era definida quando a CIM para vancomicina fosse igual ou maior que  $32 \mu\text{g/ml}$  (CLSI, 2015).

Todos os isolados que correspondessem aos critérios acima eram encaminhados ao Laboratório de Investigação Médica de Bacteriologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM-49) onde foram realizados testes para detecção dos genes descritos a seguir. Os isolados foram armazenados em BHI (brain heart infusion) – glicerol a  $-70^\circ$ .

### 3.1.4.2 Detecção dos genes codificadores de KPC, OXA-48 e NDM através da reação em cadeia de polimerase (PCR)

Foi realizada PCR in house para identificar os genes KPC, OXA-48 e NDM em todos isolados de enterobactérias.

Primeiro foi feito o lisado bacteriano por lise térmica, 15 minutos a  $95^\circ\text{C}$  e centrifugação imediata a  $13.000 \text{ rpm}$  por 15 minutos a  $4^\circ\text{C}$ . O sobrenadante foi separado e mantido a  $-20^\circ\text{C}$  até o momento do uso. PCR multiplex para *blaKPC*, *blaNDM* e *blaOXA-48* foi realizado de acordo com a técnica já descrita por Poirel et al., 2011.

Os primers utilizados para detecção dos genes codificadores de KPC, OXA-48 e NDM estão descritos abaixo no quadro 1:

Quadro 1. Primers utilizados para detecção dos genes codificadores para KPC, NDM e OXA-48

Enzima	Oligonucleotídeos	Peso Molecular (pB)	Referências
<i>blaKPC</i>	ATGTCACTGTATCGCCGTCT TTTTTCAGAGCCTTACTGCC	893	Bradford et al, 2004 [137]

blaNDM-1	GGCGGAATGGCTCATCACGA CGCAACACAGCCTGACTTTC	287	Chen et al, 2011 [138]
blaOXA-48-F blaOXA-48-R	TGTTTTTGGTGGCATCGAT GTAAMRATGCTTGGTTCGC	177	Monteiro et al, 2012 [139]

#### 3.1.4.3 Detecção dos genes KPC, NDM, VIM, IMP e OXA-48 através da reação em cadeia de polimerase em tempo real (PCR-tr) – ensaio Cepheid Xpert Carba-R®

Os isolados de enterobactérias também foram submetidos a PCR em tempo real automatizado utilizando o ensaio Cepheid Xpert Carba-R (Cepheid, Sunnyvale, USA) para pesquisa dos genes *bla<sub>KPC</sub>*, *bla<sub>NDM</sub>*, *bla<sub>VIM</sub>*, *bla<sub>IMP</sub>* e *bla<sub>OXA-48</sub>*.

Os ensaios foram realizados de acordo com as instruções do fabricante. Para cada isolado, uma suspensão era preparada com uma turvação de 0,5 na escala McFarland. A suspensão era então diluída em uma razão de 1:10 em solução salina e 10 µl desta solução era transferida para um frasco com reagente. Logo em seguida, 1,7 ml desta amostra era transferida para o cartucho do Xpert Carba-R. Os resultados eram interpretados pelo software do GeneXpert.

#### 3.1.4.4 Detecção da produção de carbapenemases através de metodologia fenotípica

Os isolados de enterobactérias também foram submetidos a ensaio colorimétrico para detecção de carbapenemases. Neste caso, foi utilizado o Carbapenembac® (Probac, Brasil).

Os ensaios foram realizados de acordo com as instruções do fabricante. Os isolados foram colocados em uma placa de Petri com a fita Carbapenembac juntamente com 150 µl de uma suspensão com turvação igual a 10 na escala McFarland da solução seletiva. A placa era incubada entre 35° e 37° por 60 minutos. Subsequentemente, 200 µl da solução de iodo especial era colocado sobre a fita. A leitura era realizada após 30 minutos.



### 3.1.4.5 Análise da clonalidade das cepas de *K.pneumoniae*

Para análise da clonalidade, os isolados de *Klebsiella pneumoniae* foram submetidos à eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE). Este foi realizado de acordo com o protocolo do CDC, modificado por Gautom (1997). O DNA genômico foi digerido pela enzima de restrição XbaI 50U e submetido à eletroforese (Chef-III, BioRad®). O perfil de restrição foi analisado pelo software Bionumerics, versão 7.5, 2014 (Applied Maths, Kortrijk, Bélgica).

Os perfis eletroforéticos produzidos foram agrupados, permitindo a geração de um dendograma pelo método de Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean, empregando o coeficiente de similaridade de Dice. Foram utilizados três níveis de cutoff para definir os Pulsed Field Types (PFT). Os isolados com similaridade > 95% pelo coeficiente Dice foram considerados idênticos e os com similaridade < 80% foram considerados de diferentes PFT. Já os isolados com similaridade entre 80 e 95% foram caracterizados como subtipos.

### 3.1.4.6 Detecção dos genes codificadores de SCC<sub>mec</sub> das cepas de SAMR

A caracterização do tipo de SCC<sub>mec</sub> foi realizada em todas as amostras identificadas como SAMR. Para caracterização molecular do SCC<sub>mec</sub>, utilizou-se o método de reação de cadeia de polimerase multiplex (PCR-m), conforme descrito por Zhang et al. (2005). Os iniciadores utilizados nestas reações estão descritos no quadro 2 abaixo:

Quadro 2. Sequência de primers utilizados na PCR-m para determinação dos tipos de SCC<sub>mec</sub>

<i>Primer</i>	Sequência de oligonucleotídeos (5'- 3')	Tamanho do <i>amplicon</i>	Especificidade (tipo de SCC <sub>mec</sub> )
---------------	--	-------------------------------	---

Type I-F	GCTTTAAAGAGTGTCGTTACAGG	613	SCCmec I
Type I-R	GTTCTCTCATAGTATGACGTCC		
Type II-F	CGTTGAAGATGATGAAGCG	398	SCCmec II
Type II-R	CGAAATCAATGGTTAATGGACC		
Type III-F	CCATATTGTGTACGATGCG	280	SCCmec III
Type III-R	CCTTAGTTGTCGTAACAGATCG		
Type IVa-F	GCCTTATTCGAAGAAACCG	776	SCCmec IVa
Type IVa-R	CTACTCTTCTGAAAAGCGTCG		
Type IVb-F	TCTGGAATTACTTCAGCTGC	493	SCCmec IVb
Type IVb-R	AAACAATATTGCTCTCCCTC		
Type IVc-F	ACAATATTTGTATTATCGGAGAGC	200	SCCmec IVc
Type IVc-R	TTGGTATGAGGTATTGCTGG		
Type IVd-F5	CTCAAATACGGACCCCAATACA	881	SCCmec IVd
Type IVd-R6	TGCTCCAGTAATTGCTAAAG		
Type V-F	GAACATTGTTACTTAAATGAGCG	325	SCCmec V
Type V-R	TGAAAGTTGTACCCTTGACACC		
MecA147-F	GTGAAGATATACCAAGTGATT	147	<i>mecA</i>
MecA147-R	ATGCGCTATAGATTGAAAGGAT		

#### 3.1.4.7 Análise da clonalidade das cepas de SAMR

Para análise da clonalidade, os isolados de SAMR foram submetidos à eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE) conforme já descrito acima.

### 3.2 Análise estatística

Os dados foram digitalizados em base de dados do EPI INFO 7 em sua versão 7.1.2 (CDC, Atlanta, GA).

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva sobre as características epidemiológicas e clínicas de toda coorte e dos pacientes com diagnóstico de trauma.

Posteriormente conduzimos uma análise descritiva comparando as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com trauma e sem

trauma utilizando média e desvio-padrão para variáveis contínuas e frequência para variáveis dicotômicas.

Foram feitas análises bivariadas para avaliação dos fatores associados a bacteremia por agentes MR, a bacteremia em pacientes com trauma, a bacteremia por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos e a bacteremia por SAMR. Para as variáveis dicotômicas, foi determinado risco relativo com um intervalo de confiança de 95%. Para as variáveis contínuas, foi utilizado teste t. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

Análise multivariada por regressão logística foi utilizada para identificar os fatores de risco independentes para bacteremia por agentes MR, bacteremia por *K. pneumoniae* e bacteremia por SAMR. As variáveis cujo valor de p fosse menor que 0,05 eram incluídos no modelo de multivariada e aqueles que apresentassem  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

Quanto aos perfis de sensibilidade dos agentes, foram calculadas as frequências de sensibilidade às classes antimicrobianas respectivas para cada agente MR.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características clínicas e epidemiológicas da coorte

Durante o período compreendido entre 01 de Maio de 2017 à 31 de Agosto de 2018, foram internados 1621 pacientes nas duas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Municipal de São José. Oitenta e seis pacientes foram excluídos porque foram admitidos pela segunda vez; 6 foram excluídos porque eram desconhecidos (sem identificação e sem data de nascimento) e 3 foram excluídos porque permaneceram por menos de 24 horas internados neste setor. Portanto, foram incluídos 1.528 pacientes no estudo.

As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes que participaram do estudo estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas dos 1.528 pacientes internados na UTI de Maio de 2017 a Agosto de 2018

	Pacientes (n = 1.528)
Idade (anos), média ± DP	55,6 ± 18,2
Idade > 60 anos n (%)	733 (48%)
Gênero masculino n (%)	891 (58%)
Tempo médio de internação prévio à UTI (dias) ± DP	2,4 ± 4,6
Valor do SAPS III, média ± DP e mediana	53,9 ± 16,4 53
Principal motivo da internação em UTI n (%)	302 (20%)
Trauma	295 (19%)
Doenças neurológicas	206 (13%)
Doenças infecciosas	185 (12%)
Doenças cardiovasculares	
Internações na UTI por PO imediato n (%)	637 (41%)
Hipertensão arterial n (%)	753 (49%)
Diabetes n (%)	367 (24%)
Neoplasias n (%)	203 (13%)
SNC	78 (38%)

TGI	56 (27%)
Trato urinário	27 (13%)
Hematológico	13 (6%)
Mama	12 (6%)
Pulmonar	6 (3%)
Uso de ventilação mecânica n (%)	905 (59%)
Tempo de ventilação mecânica (dias), média ± DP	6,5 ± 9,8
Uso de acesso venoso central n (%)	979 (64%)
Tempo de uso de acesso venoso central (dias), média ± DP	6,4 ± 8,7
Uso de sonda vesical de demora n (%)	1259 (82%)
Tempo de uso de sonda vesical de demora (dias), média ± DP	7 ± 8,4
Pacientes em terapia renal substitutiva n (%)	139 (9%)
Tempo de TRS (dias), média ± DP	12,1 ± 10,5
Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos n (%)	717 (47%)
Tempo de internação na UTI (dias), média ± DP	10,2 ± 10,2
Uso de antifúngicos n (%)	42 (3%)
Uso de antimicrobiano n (%)	1086 (71%)
Fluorquinolona como 1ª escolha n (%)	39 (3%)
Carbapenemico como 1ª escolha n (%)	26 (2,5%)
Pacientes com diagnóstico de bacteremia por agentes MR n (%)	66 (4%)
Infecção de Corrente Sanguínea	47 (71%)
Infecção de Sítio Cirúrgico	10 (15%)
Pneumonia	7 (10%)
Infecção do trato urinário	2 (3%)
Agente etiológico n (%)	69
<i>S. aureus</i>	28 (40%)
<i>K. pneumoniae</i>	26 (38%)
<i>A. baumannii</i>	5 (7%)
<i>P. aeruginosa</i>	3 (4%)
<i>Enterobacter spp</i>	2 (3%)
<i>E. faecium</i>	2 (3%)
<i>E. faecalis</i>	1 (1%)
<i>M. morgannii</i>	1 (1%)
<i>S. marcescens</i>	1 (1%)
Mortalidade intrahospitalar n (%)	627 (41%)

Tempo de internação hospitalar (dias), 18,3 ( $\pm$  17,7)  
 média  $\pm$  DP

*DP* desvio-padrão; *UTI* Unidade de Terapia Intensiva; *SAPSIII* Simplified Acute Physiology Score III; *PO* pós-operatório; *SNC* Sistema Nervoso Central; *TGI* Trato Gastrointestinal; *TRS* Terapia Substitutiva Renal; *MR* Multirresistente

O diagnóstico de bacteremia por agente MR foi feito em 63 pacientes e foram isoladas 69 cepas. Dois pacientes apresentaram o diagnóstico de co-infecção: o primeiro com infecção de corrente sanguínea por *S. aureus* e *A. baumannii* e o segundo por *M. morgannii*, *S. aureus* e *K. pneumoniae*.

O principal sítio de bacteremia nesta coorte de 1528 pacientes foi infecção primária de corrente sanguínea (n = 47) em que 93% (n = 44) foram infecções de corrente sanguínea relacionadas a acesso venoso central. Os agentes etiológicos identificados foram SAMR (n = 28), *K. pneumoniae* (n = 14), *A. baumannii* (n = 4), *P. aeruginosa* (n = 1), *E. cloacae* (n = 1), *S. marcescens* (n = 1) e *M. morgannii* (n = 1). O segundo sítio foi infecção de sítio cirúrgico (n = 10) cujo principal agente etiológico foi a *K. pneumoniae* (n = 7). Destes, 6 pacientes eram pós-operatórios de cirurgias abdominais e dois eram pós-operatórios de pacientes vítimas de trauma (uma artrodese e uma craniectomia descompressiva). O terceiro sítio de bacteremia foi atribuído à pneumonia nosocomial (n = 7), cujos principais agentes foram a *K. pneumoniae* (n = 3) e *P. aeruginosa* (n = 2). Infecção do trato urinário foi responsável por dois casos de bacteremia e o agente etiológico responsável foi a *K. pneumoniae*.

#### 4.2 Características clínicas e epidemiológicas da coorte de trauma

Dentre os pacientes com diagnóstico de trauma (n=302), houve um predomínio do gênero masculino (77,15%) e 88 pacientes tinham idade acima dos 60 anos (29,14%). As principais causas de trauma estão expostas no Gráfico 1 e a classificação dos ATT no Gráfico 2. Os desfechos de cada tipo de injúria estão na tabela 2. A seguir, a tabela 3 expõe as características clínicas da coorte de trauma.

Gráfico 1. Principais causas de Trauma (n = 302)

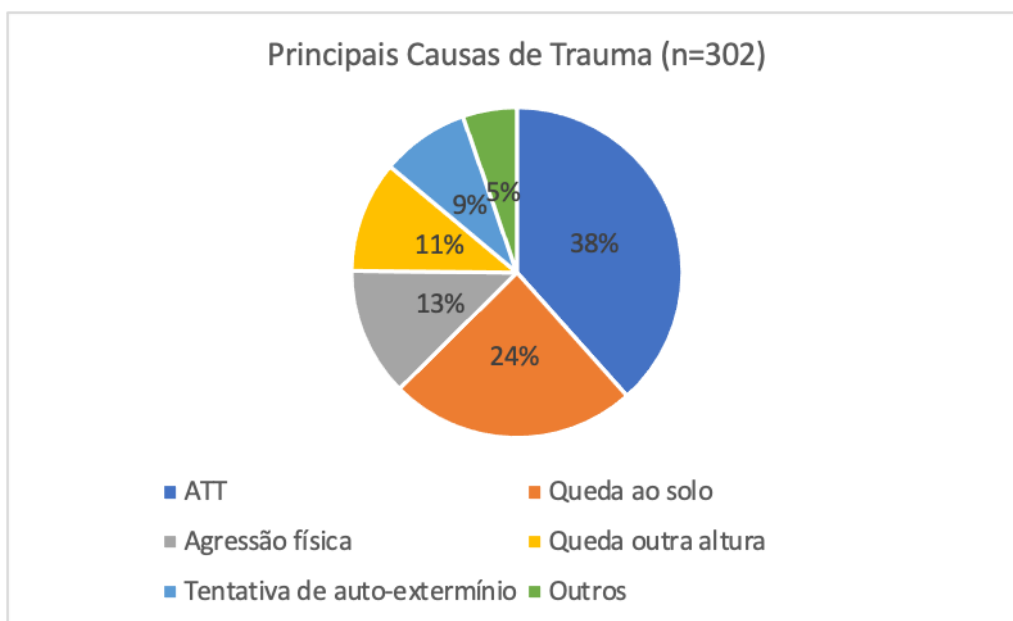


Gráfico 2. Classificação dos ATT (n=116)

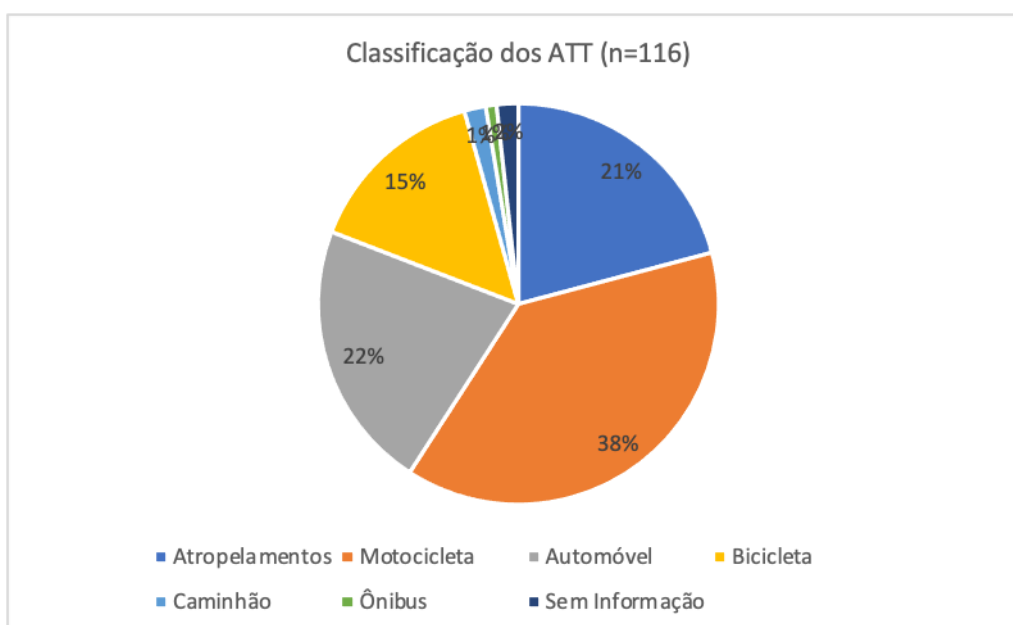


Tabela 2. Principais motivos dos traumas, gênero, média etária e seus respectivos desfechos (302 pacientes)

	n (%)	Gênero masculino n (%)	Idade anos (média ± DP)	Óbito n (%)
ATT	116 (38%)	87 (75%)	37,6±17	23 (20%)
Queda ao solo	73 (24%)	49 (66%)	67,5±16,7	31 (42%)
Idade > 60 anos	53 (71%)			
Agressão física	38 (12%)	34 (89%)	33,7±13	14 (36%)
FAF	17 (44%)			
FAB	5 (13%)			
Ingestão soda caustica	1 (2%)			
Sem informação	15 (39%)			
Queda de outra altura	33 (11%)	31 (93%)	48,3±12	13 (39%)
Tentativa de autoextermínio	26 (8,6%)	21 (81%)	36,9±10	7 (27%)

DP desvio-padrão; ATT acidente de transporte terrestre; FAF ferimento de arma de fogo; FAB ferimento de arma branca

Tabela 3. Características clínicas e epidemiológicas dos 302 pacientes com diagnóstico de trauma

	Pacientes (n = 302)
Idade (anos), média ± DP	46,1 ± 20,7
Idade > 60 anos n (%)	88 (29%)
Gênero masculino n (%)	233 (77%)
Tempo de internação prévio à UTI (dias), média ± DP	1,2 ± 2,9
Valor do SAPS III, média ± DP e mediana	48,7 ± 14,7 / 48
Principal causa do trauma n (%)	
Acidente de transporte terrestre (ATT)	116 (38%)
Quedas ao solo	73 (24%)
Agressão física	38 (12%)
Queda de outra altura	33 (11%)
Tentativa de auto-extermínio	26 (8%)
Evento não-intencional	8 (2%)
Acidente ocupacional	6 (2%)
Sem informação	2 (0,6%)
Pós-operatório imediato n (%)	200 (66%)



Segmentos acometidos no trauma n (%)	
Crânio-encefálico	160 (53%)
Extremidades e pelve	80 (26%)
Torácico	76 (25%)
Abdominal	24 (8%)
Medular	18 (6%)
Fratura exposta n (%)	32 (10%)
Revised Score trauma, média ± DP (para um n igual a 160)	6,4 ± 1,9
Glasgow na admissão, média ± DP (para um n igual a 228)	10,6 ± 4,4
Hipertensão arterial n (%)	51 (17%)
Diabetes n (%)	18 (6%)
Neoplasia n (%)	2 (0,6%)
Uso de ventilação mecânica n (%)	215 (71%)
Tempo de ventilação mecânica (dias), média ± DP	7,9 ± 9,6
Uso de acesso venoso central n (%)	190 (63%)
Tempo de uso de acesso venoso central (dias), média ± DP	6,4 ± 8,5
Uso de sonda vesical de demora n (%)	275 (91%)
Tempo de uso de sonda vesical de demora (dias), média ± DP	7,8 ± 8,8
Pacientes em terapia substitutiva renal n (%)	6 (2%)
Tempo de terapia substitutiva renal (dias), média ± DP	12,6 ± 5,5
Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos n (%)	215 (71%)
Uso de antifúngicos n (%)	3 (1%)
Uso de antimicrobiano n (%)	226 (75%)
Fluorquinolona como 1ª escolha n (%)	1 (0,4%)
Carbapenêmico como 1ª escolha n (%)	2 (1%)
Tempo de internação na UTI (dias), média ± DP	10,7 ± 10,1
Pacientes com diagnóstico de bacteremia por agentes MR n (%)	13 (4%)
Infecção de Corrente Sanguínea	7 (54%)
Pneumonia nosocomial	3 (23%)
Infecção de Sítio Cirúrgico	2 (15%)
Infecção do trato urinário	1 (7%)
Bactérias isoladas n (%)	14

<i>K. pneumoniae</i>	6 (46%)
<i>S. aureus</i>	5 (35%)
<i>A. baumannii</i>	2 (14%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (7%)
Mortalidade intrahospitalar n (%)	92 (30%)
Tempo de internação hospitalar (dias), média ± DP	19,1 ± 20

DP desvio-padrão; SAPS III Simplified Acute Physiology Score III; MR multirresistente

A tabela 4 descreve dados epidemiológicos e clínicos dos 302 pacientes com trauma e 1226 pacientes sem trauma.

Tabela 4. Dados epidemiológicos e clínicos dos 302 pacientes com trauma e 1.226 pacientes sem trauma

	Todos pacientes	Pacientes com trauma	Pacientes sem trauma	<i>p</i>
Número de pacientes	1528	302	1226	
Idade (anos), média ± DP	55,6 ± 18,2	46,1 ± 20,7	57,9 ± 16,8	< 0,00001
Idade > 60 anos n (%)	733 (48%)	88 (29%)	645 (52%)	< 0,00001
Gênero masculino n (%)	891 (58%)	233 (77%)	658 (53%)	< 0,00001
Valor do SAPS III, média ± DP e mediana	53,9 ± 16,4/ 53	48,7 ± 14,7/ 48	55,1 ± 16,5	< 0,00001
Hipertensão arterial n (%)	733 (49%)	51 (17%)	702 (93%)	< 0,00001
Diabetes n (%)	367 (24%)	18 (6%)	349 (28%)	< 0,00001
Neoplasias n (%)	203 (13%)	2 (0,6%)	201 (16%)	< 0,00001
Uso de ventilação mecânica n (%)	905 (59%)	215 (71%)	690 (56%)	< 0,00001
Tempo de uso de VM (dias), média ± DP	6,5 ± 9,8	7,9 ± 9,6	6,2 ± 9,8	0,97
Uso de acesso venoso central n (%)	979 (64%)	190 (63%)	789 (64%)	0,3
Tempo de uso de CVC (dias), média ± DP	6,39 ± 8,73	6,38 ± 8,54	6,40 ± 8,78	0,79
Uso de sonda vesical de demora n (%)	1259 (82%)	275 (91%)	984 (80%)	< 0,00001

Tempo de uso de SVD (dias), média ± DP	7,02 ± 8,44	7,81 ± 8,82	6,83 ± 8,33	0,9
Pacientes em terapia renal substitutiva n (%)	139 (9%)	6 (4%)	133 (11%)	<b>&lt; 0,000001</b>
Tempo de terapia substitutiva renal (dias), média ± DP	12,12 ± 10,46	12,66 ± 5,53	12,1 ± 10,64	0,89
Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos n (%)	717 (47%)	215 (71%)	502 (41%)	<b>&lt; 0,000001</b>
Tempo de internação na UTI (dias), média ± DP	10,18 ± 10,2	10,68 ± 10,1	10,07 ± 10,22	0,34
Uso de antifúngicos n (%)	42 (2%)	3 (1%)	39 (3%)	<b>0,013</b>
Uso de antimicrobiano n (%)	1086 (71%)	226 (75%)	860 (70%)	0,05
Primeira escolha fluorquinolona n (%)	39 (3%)	1 (0,4%)	38 (4%)	<b>0,0005</b>
Primeira escolha carbapenemico n (%)	26 (2%)	2 (1%)	24 (3%)	<b>0,042</b>
Pacientes com diagnóstico de bacteremia por agentes MR n (%)	66 (4%)	13 (4%)	53 (23%)	0,49
Bactérias isoladas n (%)	69	14	55	
<i>S. aureus</i>	28 (40%)	5 (35%)	23 (41%)	0,41
<i>K. pneumoniae</i>	26 (38%)	6 (43%)	20 (37%)	0,32
<i>A. baumannii</i>	5 (7%)	2 (14%)	3 (5%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3 (4%)	1 (7%)	2 (3%)	
<i>Enterobacter spp</i>	2 (3%)		2 (3%)	
<i>E. faecium</i>	2 (3%)		2 (3%)	
<i>E. faecalis</i>	1 (1,5%)		1 (2%)	
<i>S. marcescens</i>	1 (1,5%)		1 (2%)	
<i>M. morgani</i>	1 (1,4%)		1 (2%)	
Intervalo de bacteremia (dias), média ± DP	17,13 ± 8,18	19 ± 11,32		0,57
Mortalidade geral intrahospitalar n (%)	627 (41%)	92 (30%)	535 (43%)	<b>0,00001</b>
Tempo de internação hospitalar (dias), média ± DP	18,34 ± 17,69	19,1 ± 20,06	18,15 ± 17,06	0,39

DP desvio-padrão; SAPS III Simplified Acute Physiology Score III; VM ventilação mecânica; CVC cateter venoso central; SVD sonda vesical de demora; UTI unidade de terapia intensiva; MR multirresistente

A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com diagnóstico de trauma é menor do que a dos pacientes sem trauma (30% x 43%; RR 0,81; IC 95% 0,74 – 0,88;  $p < 0,0001$ ).

#### 4.3 Resultados da análise bivariada entre pacientes com e sem bacteremia por agente MR

A seguir as características gerais de coorte de pacientes internados na UTI com infecção por agentes etiológicos MR e os sem infecção por MR (tabela 5).

Tabela 5. Análise bivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por MR (66 pacientes com bacteremia por MR x 1562 pacientes sem bacteremia por MR)

	Todos pacientes	Pacientes com bacteremia por MR	Pacientes sem bacteremia por MR	RR (IC 95%)	Valor de $p$
Número de pacientes (n)	1528	66	1462		
Idade (anos), média $\pm$ DP	55,59 $\pm$ 18,28	60,50 $\pm$ 15,71	55,37 $\pm$ 18,35		<b>0,02</b>
Idade maior que 60 anos n (%)	733 (47%)	38 (57%)	695 (47%)	1,01 (0,99- 1,03)	0,07
Gênero masculino n (%)	891 (58%)	40 (60%)	851 (58%)	0,99 (0,97- 1,01)	0,41
Valor do SAPS III, média $\pm$ DP	53,92 $\pm$ 16,41	63,19 $\pm$ 14,30	53,48 $\pm$ 16,39		<b>&lt;0,001</b>
Hipertensão arterial n (%)	753 (49%)	33 (50%)	720 (49%)	1,03 (0,98- 1,02)	0,50
Diabetes n (%)	367 (24%)	19 (29%)	348 (23%)	1,01 (0,98- 1,03)	0,21
Neoplasias n (%)	203 (13%)	8 (12%)	195 (13%)	0,99 (0,96- 1,02)	0,47

Trauma n (%)	302 (20%)	13 (19%)	289 (19%)	0,99 (0,97- 1,02)	0,55
Uso de ventilação mecânica n (%)	905 (59%)	60 (91%)	845 (58%)	1,06 (1,04- 1,08)	<b>&lt;0,0001</b>
Uso de acesso venoso central n (%)	979 (64%)	62 (94%)	917 (62%)	1,06 (1,04- 1,07)	<b>&lt;0,0001</b>
Uso de sonda vesical de demora n (%)	1259 (82%)	65 (98%)	1194 (81%)	1,05 (1,03- 1,06)	<b>&lt;0,0001</b>
Pacientes em terapia renal substitutiva n (%)	139 (9%)	18 (27%)	121 (8%)	1,10 (1,03- 1,18)	<b>&lt;0,0001</b>
Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos n (%)	717 (47%)	38 (57%)	677 (46%)	1,01 (0,99- 1,04)	<b>0,04</b>
Tempo de internação na UTI (dias), média ± DP	10,19 ±10,20	21,45 ± 12,86	9,67 ± 9,76		
Uso de antifúngicos n (%)	42 (2%)	6 (9%)	36 (2%)	1,11 (0,98- 1,26)	<b>0,007</b>
Uso de antimicrobianos n (%)	1086 (71%)	66 (100%)	1020 (70%)	1,06 (1,04- 1,08)	<b>&lt;0,0001</b>
Fluorquinolona como 1ª escolha n (%)	39 (3%)	4 (6%)	35 (3%)	1,04 (0,94- 1,16)	0,2
Carbapenêmicos como 1ª escolha n (%)	26 (2%)	3 (4%)	23 (2%)	1,06 (0,92- 1,22)	0,2
Mortalidade intrahospitalar n (%)	627 (41%)	51 (77%)	576 (39%)	1,07 (1,04- 1,09)	<b>&lt;0,0001</b>
Tempo de internação hospitalar (dias), média ± DP	18,34 ± 17,69	28,24 ± 15,36	17,88 ± 17,66		

MR multirresistente; RR risco relativo; IC intervalo de confiança; DP desvio-padrão; SAPSIII Simplified Acute Physiology Score III; PO pós-operatório; UTI Unidade de Terapia Intensiva

A análise bivariada de fatores de risco associados à bacteremia por agentes MR demonstrou que idade, valor do escore de SAPS III, uso de ventilação mecânica, uso de cateter venoso central, uso de sonda vesical, procedimento cirúrgico, terapia substitutiva renal e uso de antifúngico foram significativamente associados com bacteremia. O diagnóstico de trauma não foi associado a bacteremia por MR.

A mortalidade em pacientes com bacteremia por agente MR foi superior (77,27%) ao ser comparada com os pacientes sem bacteremia por MR, o que foi estatisticamente significativo (77,27% x 39,40%; RR 1,07 1,04 – 1,09; IC95% p < 0,0001).

A seguir, na tabela 6, resultado da análise multivariada destes fatores de risco.

Tabela 6. Análise multivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por bactérias MR em pacientes críticos

	OR (IC 95%)	valor de <i>p</i>
SAPS III	1,0 (0,98-1,02)	0,54
<b>VM</b>	<b>3,01 (1,13-8,05)</b>	<b>0,02</b>
CVC	2,74 (0,89-8,41)	0,07
SVD	1,23 (0,14-10,72)	0,84
<b>TSR</b>	<b>3,16 (1,68-5,93)</b>	<b>0,0003</b>
Idade	1,01 (0,99-1,02)	0,17
<b>Cirurgia</b>	<b>1,76 (1,01-3,09)</b>	<b>0,04</b>
Antifungico	2,0 (0,78-5,08)	0,9

OR odds ratio; IC intervalo de confiança; SAPS III Simplified Acute Physiology Score III; VM ventilação mecânica; CVC cateter venoso central; SVD sonda vesical de demora; TSR terapia substitutiva renal

Na análise multivariada, os fatores de risco independentes associados com bacteremia por bactéria MR foram o uso de ventilação mecânica (OR 3,01 IC95% 1,13 - 8,05; p 0,02); uso de terapia substitutiva renal (OR 3,16 IC95% 1,68 – 5,93; p 0,0003) e procedimento cirúrgico (OR 1,76 IC95% 1,01 – 3,09; p 0,04).

#### 4.4 Resultados da análise bivariada dos possíveis fatores de risco para bacteremia por agente MR na coorte de trauma

Foram avaliados os possíveis fatores de risco para bacteremia por agente MDR na coorte de trauma (n = 302).

Tabela 7. Análise bivariada entre pacientes com bacteremia (n = 13) e sem bacteremia (n = 289) em um coorte de pacientes com trauma (n = 302)

	Pacientes com trauma	Pacientes com trauma e bacteremia	Pacientes com trauma e sem bacteremia	RR (IC 95%)	<i>p</i>
Nº de pacientes	302	13	289		
Idade (anos), média ± DP	46,11 ± 20,72	42,84 ± 14,94	46,26 ± 20,95		0,62
Idade > 60 anos n (%)	88 (29%)	3 (23%)	85 (29%)	0,93 (0,93-1,03)	0,44
Gênero masculino n (%)	233 (77%)	11 (84%)	222 (77%)	0,90 (0,71-1,15)	0,39
Valor do SAPS III, média ± DP	48,71 ± 14,69	53,58 ± 11,77	48,50 ± 14,79		0,24
ATT n (%)	116 (38%)	6 (46%)	110 (38%)	1,01 (0,96-1,06)	0,37
Quedas ao solo n (%)	73 (24%)	1 (7%)	72 (25%)	0,96 (0,92-1,0)	0,13
Agressão física n (%)	38 (12%)	4 (30%)	34 (11%)	1,07 (0,96-1,2)	0,06
Pós-operatório imediato n (%)	200 (66%)	11 (84%)	189 (65%)	1,03 (0,99-1,0)	0,12
TCE n (%)	160 (53%)	8 (61%)	152 (52%)	1,01 (0,96-1,06)	0,36
Fratura exposta n (%)	32 (10%)	4 (30%)	28 (9%)	1,1 (0,96-1,2)	<b>0,037</b>
RST, média ± DP (para um n = 160)	6,45 ± 1,88	6,18 ± 1,59	6,47 ± 1,9		0,6

Glasgow na admissão, média ± DP (para n = 228)	10,61 ± 4,39	8,63 ± 4,67	10,71 ± 4,36		0,13
Hipertensão arterial n (%)	51 (17%)	0	51 (17%)	0,94 (0,92- 0,97)	0,085
Diabetes n (%)	18 (6%)	1 (7%)	17 (6%)	1,01 (0,9- 1,13)	0,55
Uso de ventilação mecânica n (%)	215 (71%)	13 (100%)	202 (70%)	1,16 (1,0- 9,2)	<b>0,01</b>
Tempo de VM (dias), média, ± DP	7,91 ± 9,66	16,07 ± 9,12	7,54 ± 9,53		<b>0,01</b>
Uso de acesso venoso central n (%)	190 (63%)	11 (84%)	179 (62%)	1,04 (0,9- 1,08)	0,08
Tempo de CVC (dias), média, ± DP	6,38 ± 8,54	12 ± 9,47	6,12 ± 8,42		<b>0,01</b>
Uso de SVD n (%)	275 (91%)	13 (100%)	262 (90%)	1,04 (1,02- 1,07)	0,28
Tempo de SVD (dias), média ± DP	7,81 ± 8,82	14,46 ± 8,43	7,51 ± 8,74		<b>0,005</b>
Pacientes em terapia substitutiva renal n (%)	6 (2%)	2 (15%)	4 (1%)	1,4 (0,81- 2,5)	<b>0,02</b>
Uso de antifúngicos n (%)	3 (1%)	1 (8%)	2 (0,7%)	1,4 (0,64- 3,2)	0,12
Uso de antimicrobiano n (%)	226 (75%)	13 (100%)	213 (73%)	1,04 (1,02- 1,09)	<b>0,021</b>
Tempo de internação UTI (dias), média ± DP	10,68 ± 10,10	19,15 ± 7,09	10,30 ± 10,06		<b>0,001</b>
Procedimento cirúrgico n (%)	215 (71%)	13 (100%)	202 (70%)	1,06 (1,02- 1,1)	<b>0,01</b>
Tempo de internação hospitalar (dias), média ± DP	19,10 ± 20,06	24,76 ± 13,77	18,85 ± 20,28		<b>0,05</b>
Mortalidade intra-hospitalar n (%)	92 (30%)	6 (46%)	86 (29%)	1,05 (0,98- 1,11)	0,06

\* sem possibilidade de cálculo

RR risco relativo; IC Intervalo de Confiança; DP desvio-padrão; SAPSIII Simplified Acute Physiology Score III ATT acidente de transporte terrestre; TCE trauma crânio-encefálico; RST



Revised Trauma Score; *VM* ventilação mecânica; *CVC* cateter venoso central; *SVD* sonda vesical de demora; *UTI* Unidade de Terapia Intensiva

A mortalidade intrahospitalar na coorte de trauma (n = 302) em pacientes com diagnóstico de bacteremia por MR foi superior ao dos pacientes sem bacteremia, porém em análise bivariada não houve diferença estatística (46,15% x 29,41%; RR 1,5; IC95% 0,84 – 2,7; p 0,06).

Na análise bivariada, fratura exposta, uso de ventilação mecânica, uso de terapia substitutiva renal, uso de antimicrobiano e procedimento cirúrgico estão associados à bacteremia por MR em pacientes com trauma.

Tabela 8. Análise Multivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por MR em uma coorte de trauma (302 pacientes)

	OR	IC95%	Valor de p
Cirurgia	100	0,1 – 120	0,96
TSR	<b>12,15</b>	<b>1,7 – 83</b>	<b>0,01</b>
Fratura exposta	2,7	0,7 – 10	0,11

OR odds ratio; IC intervalo de confiança; TSR terapia substitutiva renal

#### 4.5 Resultados da análise bivariada dos fatores associados à bacteremia por SAMR na coorte de 1.528 pacientes

Optamos por analisar os fatores de risco associados à bacteremia por SAMR na coorte de pacientes críticos, uma vez que foi o agente etiológico mais prevalente das bacteremias.

Tabela 9. Análise bivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por SAMR (n = 28) na coorte de 1.528 pacientes

	Todos pacientes	Pacientes com bacteremia por SAMR	Pacientes sem bacteremia por SAMR	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>

Número de pacientes (n)	1528	28	1500		
Idade (anos), média $\pm$ DP	55,59 $\pm$ 18,28	57,64 $\pm$ 17,25	55,56 $\pm$ 18,29		0,55
Idade maior que 60 anos n (%)	733 (48%)	17 (60%)	716 (47%)	1,00 (0,99- 1,02)	0,12
Gênero masculino n (%)	891 (58%)	15 (53%)	876 (58%)	1,00 (0,98- 1,01)	0,37
Valor do SAPS III, média $\pm$ DP	53,92 $\pm$ 16,41	60,92 $\pm$ 12	53,56 $\pm$ 18,29		<b>0,02</b>
HAS n (%)	753 (49%)	11 (39%)	742 (49%)	0,99 (0,97- 1,00)	0,19
Diabetes n (%)	367 (24%)	9 (32%)	358 (24%)	1,00 (0,99- 1,02)	0,20
Neoplasias n (%)	203 (13%)	4 (14%)	199 (13%)	1,00 (0,98- 1,02)	0,52
Trauma n (%)	302 (20%)	5 (18%)	297 (20%)	0,99 (0,98- 1,01)	0,51
Uso de VM n (%)	905 (59%)	23 (82%)	882 (59%)	1,01 (1,00- 1,03)	<b>0,008</b>
Uso de CVC n (%)	979 (64%)	27 (96%)	952 (63%)	1,02 (1,01- 1,03)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de SVD n (%)	1259 (82%)	28 (100%)	1231 (82%)	1,02 (1,01- 1,03)	<b>0,004</b>
Pacientes em terapia renal substitutiva n (%)	139 (9%)	8 (28%)	131 (8%)	1,04 (1,00- 1,09)	<b>0,002</b>
Procedimentos cirúrgicos n (%)	717 (47%)	13 (46%)	704 (47%)	0,99 (0,98- 1,01)	0,55
Tempo médio de internação na UTI (dias) $\pm$ DP	10,19 $\pm$ 10,20	18,32 $\pm$ 8,61	10,03 $\pm$ 10,16		*

Uso de antifúngicos n (%)	42 (2%)	1 (3%)	41 (2%)	1,00 (0,95-1,05)	0,54
Uso de antimicrobianos n (%)	1086 (71%)	28 (100%)	1058 (78%)	1,02 (1,01-1,03)	<b>&lt;0,001</b>
Fluorquinolona como 1ª escolha n (%)	39 (3%)	2 (7%)	37 (3%)	1,02 (0,95-1,10)	0,26
Tempo médio de internação hospitalar (dias), ± DP	18,34 ± 17,69	25,96 ± 12,62	18,19 ± 17,75		*

\* não foi possível o cálculo

*SAMR S.aureus* metilino-resistente; *RR* risco relativo; *IC* intervalo de confiança; *DP* desvio-padrão; *SAPS III* Simplified Acute Physiology Score III; *HAS* hipertensão arterial sistêmica; *VM* ventilação mecânica; *CVC* cateter venoso central; *SVD* sonda vesical de demora; *UTI* Unidade de Terapia Intensiva

Vinte e oito pacientes tiveram diagnóstico de bacteremia por SAMR em nossa coorte. A mortalidade destes casos foi de 39,29% (RR 1,5 com IC95% 0,95 – 2,39;  $p < 0,02$ ).

Valor de SAPSIII, uso de ventilação mecânica, uso de cateter venoso central, submissão à terapia substitutiva renal e uso de antimicrobianos estavam associados à bacteremia por SAMR.

Tabela 10. Análise multivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por SAMR na coorte de 1.528 pacientes

	OR	IC 95%	p
SAPSIII	1,00	0,97 – 1,02	0,92
VM	0,94	0,30 – 2,87	0,91
CVC	6,79	0,86 – 53,23	0,06
SVD			0,97
<b>TSR</b>	<b>3,22</b>	<b>1,32 – 7,83</b>	<b>0,0099</b>
Antimicrobiano			0,96

OR odds ratio; IC Intervalo de Confiança; *SAPSIII* Simplified Acute Physiology Score III; *VM* ventilação mecânica; *CVC* cateter venoso central; *SVD* sonda vesical de demora; *TSR* terapia substitutiva renal

Na análise multivariada, o único fator independente associado à bacteremia por SAMR foi a necessidade de terapia substitutiva renal (OR 3,22; IC95% 1,32-7,83; p 0,0099).

#### 4.6 Resultados da análise bivariada dos fatores associados à bacteremia por *K. pneumoniae* na coorte de 1.528 pacientes

Por ser o segundo agente mais prevalente em nossa coorte, optou-se por avaliar os fatores associados à bacteremia por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos.

Tabela 11. Análise bivariada dos fatores associados à bacteremia por *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos na coorte de 1.528 pacientes

	Todos pacientes	Pacientes com bacteremia por KPC	Pacientes sem bacteremia por KPC	RR (IC 95%)	<i>p</i>
Número de pacientes (n)	1528	26	1502		
Idade (anos), média ± DP	55,59 ± 18,28	60,19 ± 15,07	55,52 ± 18,32		0,19
Idade maior que 60 anos n (%)	733 (48%)	11 (42%)	722 (48%)	0,9 (0,98- 1,00)	0,35
Gênero masculino n (%)	891 (58%)	21 (81%)	870 (58%)	0,98 (0,97- 0,99)	<b>0,01</b>
Valor do SAPS III, média ± DP	53,92 ± 16,41	62,50 ± 17,72	53,75 ± 16,36		<b>0,0078</b>
HAS n (%)	753 (49%)	15 (57%)	738 (49%)	1,00 (0,99- 1,01)	0,25
Diabetes n (%)	367 (24%)	8 (30%)	359 (24%)	1,00 (0,98- 1,02)	0,27
Neoplasias n (%)	203 (13%)	3 (11%)	200 (13%)	0,99 (0,97- 1,01)	0,53

Trauma n (%)	302 (20%)	6 (23%)	296 (19%)	1,00 (0,98- 1,02)	0,41
Uso de VM n (%)	905 (59%)	26 (100%)	879 (58%)	1,02 (1,01- 1,04)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de CVC n (%)	979 (64%)	24 (92%)	955 (63%)	1,02 (1,01- 1,03)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de SVD n (%)	1259 (82%)	25 (96%)	1234 (82%)	1,01 (1,00- 1,02)	<b>0,04</b>
Pacientes em terapia renal substitutiva n (%)	139 (9%)	6 (23%)	133 (9%)	1,03 (0,99- 1,06)	<b>0,02</b>
Procedimentos cirúrgicos n (%)	717 (47%)	18 (69%)	699 (46%)	1,01 (1,00- 1,02)	0,017
Tempo médio de internação na UTI (dias) ± DP	10,19 ± 10,20	25,92 ± 13,85	9,91 ± 9,91		*
Uso de antifúngicos n (%)	42 (2%)	4 (15%)	38 (2%)	1,08 (0,98- 1,20)	<b>0,004</b>
Uso de antimicrobianos n (%)	1086 (71%)	26 (100%)	1060 (70%)	1,02 (1,01- 1,03)	<b>&lt;0,001</b>
Fluorquinolona como 1ª escolha n (%)	39 (3%)	1 (4%)	38 (3%)	1,00 (0,95- 1,05)	0,61
Carbapenêmicos como 1ª escolha n (%)	26 (2%)	1 (4%)	25 (2%)	1,01 (0,93- 1,09)	0,47
Tempo médio de internação hospitalar (dias), ± DP	18,34 ± 17,69	32,26 ± 15,5	18,09 ± 17,63		*

\* Não foi possível o cálculo

*KPC K.pneumoniae* resistente a carbapenêmico; *RR* risco relativo; *IC* intervalo de confiança; *DP* desvio-padrão; *SAPSIII* Simplified Acute Physiology Score III; *HAS* hipertensão arterial sistêmica; *VM* ventilação mecânica; *CVC* cateter venoso central; *SVD* sonda vesical de demora; *UTI* Unidade de Terapia Intensiva

Vinte e seis pacientes tiveram diagnóstico de bacteremia por KPC em nossa coorte. A mortalidade destes casos foi de 88,46% (RR 5,18 com IC95% 1,78-15,03;  $p < 0,001$ ).

Gênero masculino, valor de SAPSIII, uso de ventilação mecânica, uso de cateter venoso central, submissão à terapia substitutiva renal, procedimento cirúrgico, uso de antifúngicos e uso de antimicrobianos estavam associados à bacteremia por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos.

Tabela 12. Análise multivariada dos fatores de risco associados à bacteremia por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos na coorte de 1.528 pacientes

	OR	IC 95%	valor de p
Gênero masculino	0,33	0,11 – 0,98	0,047
SAPSIII	1,00	0,97 - 1,03	0,70
VM			0,93
CVC	1,91	0,33 - 10,77	0,46
SVD	0,038	0,0023 – 0,62	0,02
TSR	1,98	0,69 - 5,64	0,19
Cirurgia	<b>2,69</b>	<b>1,09 – 6,59</b>	<b>0,03</b>
Antifúngico	<b>3,17</b>	<b>1,0 – 10,04</b>	<b>0,04</b>
Antimicrobiano			0,91

OR odds ratio; IC intervalo de confiança; SAPS; VM ventilação mecânica; CVC cateter venoso central; SVD sonda vesical de demora; TSR terapia substitutiva renal

Na análise multivariada, procedimento cirúrgico e uso de antifúngico permaneceram como fatores de risco independentes para bacteremia por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos.

#### 4.7 Resultados microbiológicos

Foram identificadas 69 bactérias multidroga resistentes (2 pacientes foram coinfectados): 5 *A. baumannii*; 1 *E. aerogenes*; 1 *E. cloacae*; 1 *E. faecalis*; 2 *E. faecium*; 26 *K. pneumoniae*; 1 *M. morgannii*; 3 *P. aeruginosa*; 28 *S. aureus* e 1 *S. marcescens*.

#### 4.7.1 Perfil de sensibilidade das cepas de SAMR

Foram realizados perfis de sensibilidade em 28 cepas de *S.aureus* meticilino-resistente. Os antimicrobianos testados foram a cefoxitina, clindamicina, daptomicina, eritromicina, gentamicina, linezolida, oxacilina e bactrim. Os resultados foram os seguintes (tabela 13):

Tabela 13. Perfil de sensibilidade dos 28 isolados de *S.aureus* meticilino-resistente da coorte de 1.528 pacientes

Antimicrobiano testado (n)	Sensível ao antimicrobiano (%)
Clindamicina (28)	10,71
Daptomicina (27)	100
Eritromicina (28)	5,55
Gentamicina (28)	82,14
Linezolida (27)	100
Sulfametoxazol/ trimetropim (28)	100
<b>Vancomicina (28)</b>	100

#### 4.7.2 Perfil de sensibilidade das cepas de *K. pneumoniae*

As vinte e oito cepas de *K.pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos foram testadas para os seguintes antimicrobianos: amicacina, amoxicilina/clavulanato, ampicilina, aztreonan, cefepima, ceftriaxone, ciprofloxacina, ertapenen, gentamicina, imipenen, levofloxacina, meropenen, piperacilina/tazobactam e sulfametoxazol/ trimetropim. Os resultados foram os seguintes (tabela 14):

Tabela 14. Perfil de sensibilidade das 26 cepas de *K. pneumoniae* resistente a pelo menos uma classe de carbapenêmicos da coorte de 1.528 pacientes

Antimicrobiano testado (n)	Sensível ao antimicrobiano (%)
Amicacina (26)	67,85

Cefepima (26)	3,57
<b>Ertapenen (26)</b>	<b>0</b>
Gentamicina (26)	10,71
Imipenen (26)	25
Meropenen (26)	25
Piperacilina/tazobactam (26)	0
Sulfametoxazol/trimetropim (26)	50

#### 4.7.3 Perfil de sensibilidade das cepas de *A. baumannii*

As cinco cepas de *A.baumannii* foram testadas para os seguintes antimicrobianos: amicacina, ampicilina/sulbactam, cefepima, ceftazidima, gentamicina, imipenen, meropenen, piperacilina/tazobactam e sulfametoxazol/trimetropim. Os resultados estão apresentados na tabela 15.

Tabela 15. Perfil de sensibilidade das 5 cepas de *A. baumannii* resistentes a pelo menos uma classe de carbapenêmico da coorte de 1.528 pacientes

Antimicrobiano testado (n)	Sensível ao antimicrobiano (%)
Amicacina (5)	0
Ampicilina/sulbactam (5)	20
Cefepima (5)	0
Gentamicina (5)	40
Meropenen (5)	0
Piperacilina/tazobactam (5)	0
Sulfametoxazol/trimetropim (5)	20

#### 4.7.4 Perfil de sensibilidade das cepas de *P. aeruginosa*



Já as três cepas de *P. aeruginosa* foram submetidas aos seguintes agentes: amicacina, cefepima, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenen, levofloxacina, meropenen e piperacilina/tazobactam. O resultado do perfil de sensibilidade encontra-se na tabela 16.

Tabela 16. Perfil de sensibilidade das 3 cepas de *P. aeruginosa* resistentes a pelo menos uma classe de carbapenêmico da coorte de 1.528 pacientes

Antimicrobiano testado (n)	Sensível ao antimicrobiano (%)
Amicacina (3)	100
Cefepima (3)	100
Ceftazidima (3)	33,33
Ciprofloxacina (3)	66,66
Gentamicina (3)	100
Imipenen (3)	0
Levofloxacina (3)	66,66
Meropenen (3)	33,33
Piperacilina/tazobactam (3)	66,66

#### 4.7.5 Perfil de sensibilidade das demais cepas isoladas

Duas cepas de *E. aerogenes* foram incluídas e seu perfil de sensibilidade é o seguinte: 50% resistentes à amicacina; 100% resistentes à amoxicilina/clavulanato, aztreonam, ceftriaxone, cefepima, ciprofloxacina, levofloxacina e ertapenen e 100% sensíveis ao imipenen e meropenem.

Uma cepa de *M. morgannii* foi incluída cujo perfil de sensibilidade é o seguinte: 100% sensível à amicacina, ciprofloxacina, gentamicina e sulfametoxazol/trimetropim e 100% resistente à amoxicilina/clavulanato, ampicilina, ceftriaxone, cefepima, piperacilina/tazobactam, ertapenem, imipenem e meropenem.

Apenas uma cepa de *S. marcescens* foi incluída na análise e segue seu perfil de sensibilidade: 100% sensíveis à amicacina, levofloxacina, sulfametoxazol/ trimetropim e ertapenem e 100% resistentes à

amoxicilina/clavulanato, ampicilina, aztreonam, ceftriaxone, cefepima, ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam, tigeciclina, imipenem e meropenem.

Quanto aos enterococos, foram inseridas três cepas (duas cepas de *E. faecium* e uma de *E. faecalis*) que apresentam o mesmo perfil de sensibilidade: 100% sensíveis à gentamicina; 100% resistentes à penicilina, ampicilina e vancomicina.

#### 4.8 Resultados da pesquisa dos mecanismos de resistência

Foram identificadas para análise 69 cepas e 65 foram enviadas para o LIM-49 (6 cepas não foram enviadas - 4 cepas de *K. pneumoniae* e 2 *S. aureus* - e duas foram encaminhadas, porém pertenciam a pacientes com bacteremia prévia – duas cepas de *K. pneumoniae*). Portanto, foram analisadas 65 cepas. Destas, 5 (7,69%) eram *A.baumannii*; 2 (3%) *E. aerogenes*; 1 (1,53%) *E. faecalis*; 2 (3%) *E. faecium*; 24 (36,92%) *K. pneumoniae*; 1 (1,53%) *M. morgannii*; 3 (4,61%) *P .aeruginosa*; 26 (40%) *S. aureus* e 1 (1,53%) *S. marcescens*.

##### 4.8.1 Identificação dos genes de resistência das cepas de *K. pneumoniae*

Vinte e quatro cepas de *K. pneumoniae* foram submetidas à técnica de MALDI-TOF para confirmação da espécie e à técnica de PCR para identificação do gene de resistência. Vinte isolados (83,3%) apresentaram algum mecanismo de resistência passível de ser confirmado pelas técnicas de biologia molecular utilizadas.

Quanto às cepas de *K. pneumoniae* submetidas à técnica de PCR *in house*, 7 (29,16%) foram positivas para o gene *bla<sub>KPC</sub>* e 17 foram negativas. Para o gene *bla<sub>OXA-48</sub>*, todas negativas e para o gene *bla<sub>NDM</sub>*, 2 (8,33%) foram positivas. Dezoito cepas de *K.pneumoniae* foram submetidas ao teste Cepheid® para os genes KPC, OXA-48, NDM, VIM e IMP. Destas, 14 foram positivas para KPC (77,7%); para os demais genes, todos resultados foram negativos. Todas cepas de *K .pneumoniae* foram submetidas ao teste calorífico Carbapenembac,

cujos resultados foram: 18 (75%) positivos e 6 negativos. Portanto, 20 (83,3%) isolados de *K. pneumoniae* são produtores de KPC.

Os dados sobre as cepas estão dispostos na tabela 17.

Tabela 17. Caracterização do mecanismo de resistência das cepas de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos (n = 24)

Cepa	PCR KPC	PCR NDM	PCR OXA-48	Cepheid KPC	Cepheid NDM	Cepheid OXA-48	Cepheid IMP	Cepheid VIM	Carbapenembac	Amicacina	Ertapenem	Meropenem	PGFE Clone
4964	0	0	0	0	0	0	0	0	0	R	R	S	2
4973	0	0	0	0	0	0	0	0	0	R	R	S	2
4980	0	0	0	1	0	0	0	0	1	R	R	R	4
5104	0	0	0	1	0	0	0	0	0	R	R	S	2
5124	0	0	0	1	0	0	0	0	0	R	R	S	3
5128	0	0	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	4
5138	0	0	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1
5200	0	0	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1
5253	1	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	1	S	R	R	1
5254	0	0	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1
5255	1	1	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1
5090	0	0	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1
5091	0	0	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1
5297	0	0	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1
5302	0	0	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1
5301	1	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	1	S	R	R	1
5352	1	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	1	S	R	R	1
5353	1	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	1	S	R	R	1
5356	0	0	0	0	0	0	0	0	0	R	R	S	2
5359	0	0	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1
5364	1	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	1	S	R	R	1
5367	0	0	0	0	0	0	0	0	0	R	R	S	2
5461	1	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	1	S	R	R	1
5355	0	1	0	1	0	0	0	0	1	S	R	R	1

0 Negativo; 1 Positivo; R resistente; S sensível;

Quanto às duas cepas cuja PCR para NDM foi positiva, apenas a cepa 5255 foi submetida à sequenciamento para confirmação da produção de NDM e confirmada. A cepa 5253 não confirmou expressão de NDM.

#### 4.8.2 Identificação dos genes de resistência das cepas das demais enterobactérias

Todas as outras cepas de Enterobactérias incluídas no estudo (duas de *E. aerogenes*, uma de *M. morganni* e uma de *S. marcencens*) foram negativas para PCR de carbapenemases (KPC, OXA-48, NDM, VIM e IMP). Não foram investigados outros mecanismos de resistência.

#### 4.8.3 Identificação dos genes de resistência das cepas de SAMR

Vinte e seis cepas de SAMR foram submetidas à pesquisa de presença do gene *mecA* através da técnica de PCR. Todas cepas confirmaram expressão do gene, mas 5 (19,2%) não puderam ser subtipadas. O subtipo SCC*mec* II foi o mais comumente encontrado – 17 cepas (65,4%) – enquanto o subtipo SCC*mec* I foi identificado em 4 cepas (15,4%).

Os dados sobre as cepas estão dispostos na tabela 18.

Tabela 18. Caracterização do mecanismo de resistência das cepas de *S. aureus* meticilino-resistente (n = 26)

Cepa	<i>mecA</i>	Subtipo	Clindamicina	Eritromicina	Gentamicina	Sulfametoxazol/ trimetropim	Vancomicina
4916	1	<i>mec</i> I	R	R	R	S	S
4963	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
4919	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
4974	1	<i>mec</i> II	S	R	S	S	S
4984	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5018	1	NT	R	R	S	S	S
5020	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5021	1	NT	S	S	S	S	S
5024	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5101	1	NT	S	R	S	S	S
5102	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5032	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5125	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5140	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5252	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5097	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5089	1	NT	R	R	S	S	S
5360	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5358	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5361	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5362	1	<i>mec</i> I	R	R	R	S	S
5363	1	NT	R	R	S	S	S
5365	1	<i>mec</i> I	R	R	R	S	S
5455	1	<i>mec</i> II	R	R	S	S	S
5459	1	<i>mec</i> I	R	R	R	S	S
5460	1	<i>mec</i> II	R	R	R	S	S

1 positivo; NT não-típavel; R resistente; S sensível

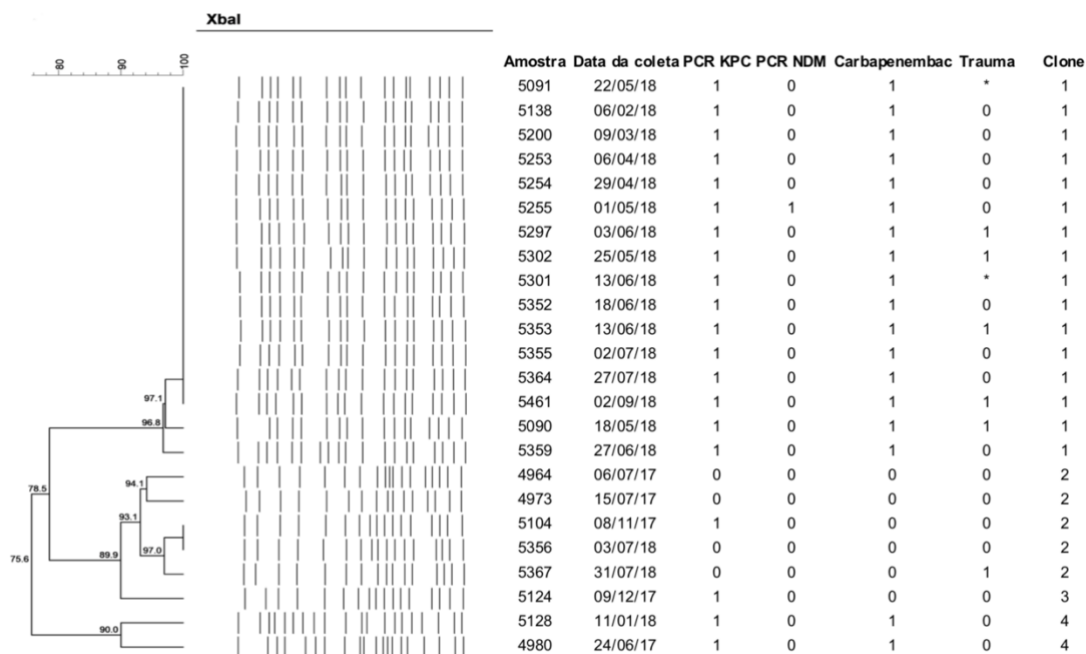
#### 4.8.4 Clonalidade das cepas de *K. pneumoniae*

As 24 cepas de *K. pneumoniae* foram submetidas à eletroforese em gel de campo pulsado e foi possível identificar 4 clones distintos. O grupo denominado 1 contém 16 cepas, todas produtoras de KPC. Já o grupo 2 contém 5 cepas e apenas uma é produtora de KPC. O grupo 3 é representado por apenas uma cepa que é produtora de KPC e o grupo 4 por duas cepas, também produtoras de KPC. A maioria das cepas produtoras de KPC (80%) pertencia a um mesmo clone (denominado 1). Todas as cepas do clone que denominamos 1 são do ano de 2018.

Das 6 cepas de pacientes vítimas de trauma, apenas 1 (cepa 5367) não pertencia ao clone denominado 1.

No figura 1, segue dendograma das cepas de *K. pneumoniae* (n = 24).

Figura 1. Dendograma das 24 cepas de *K. pneumoniae*

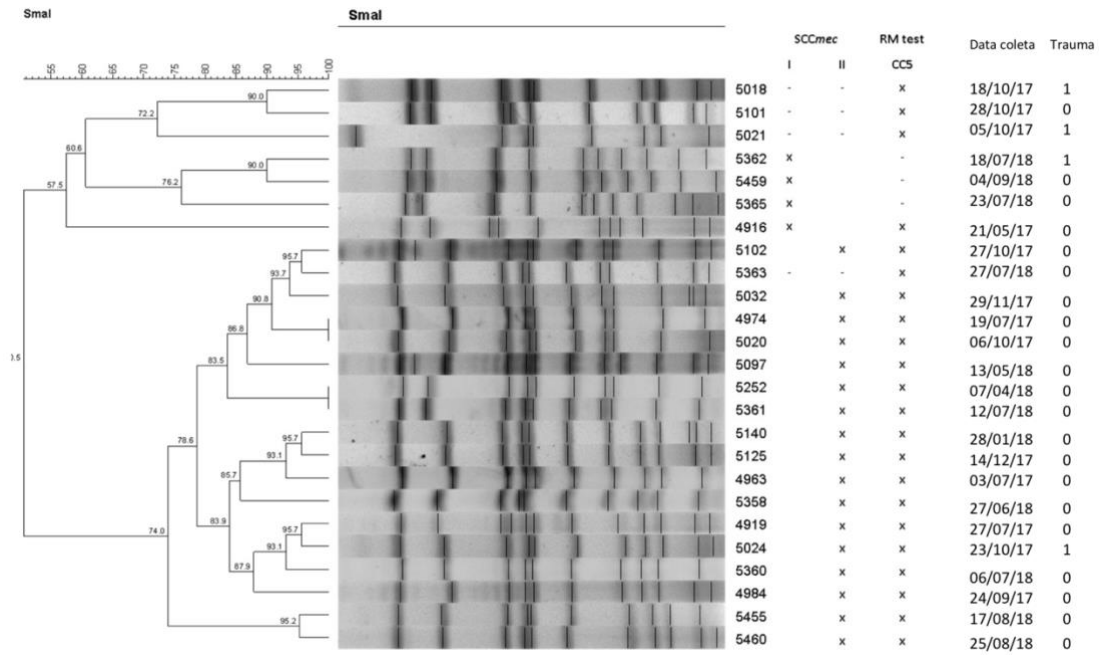


1 positivo; 0 negativo; \* cepa não veiculada a caso de bacteremia

#### 4.8.5 Clonalidade das cepas de SAMR

Todos os 26 isolados de SAMR carregavam gene *mecA* e foi possível identificar o tipo de *SCCmec* em 80,7% (n = 21). 17 (65,4%) foram identificados como *SCCmec* tipo II e 4 (15,4%) como *SCCmec* tipo I. As cepas foram submetidas à eletroforese em gel de campo pulsado e foi possível verificar que os isolados não-identificados se assemelhavam mais ao tipo I (Figura 2).

Figura 2. Dendograma das 26 cepas de SAMR



SCCmec *Staphylococcal Cassete Chromosome mec* gene; CC complexo clonal; 1 sim; 0 não

## 5. DISCUSSÃO

O conhecimento sobre as características clínicas e epidemiológicas de uma população de pacientes críticos e a identificação dos fatores de risco para bacteremia por agentes MR são fundamentais para adequar estratégias de prevenção e controle de infecções.

A disseminação global de agentes MR, considerados problema de saúde pública, criou a necessidade de testes diagnósticos capazes de identificar os mecanismos de resistência e de um novo arsenal terapêutico. A possibilidade de identificação destes mecanismos dos principais agentes nos permite argumentar sobre aprovação da liberação de novas drogas em nosso mercado, de acordo com nossa epidemiologia local.

### *Coorte geral*

Nos dois setores de UTI deste serviço cujos principais motivos de admissão são trauma e doenças neurológicas (principalmente neurovasculares e pós-operatórios de ressecção de tumores em SNC), 4,32% (n = 66) dos pacientes admitidos ao longo de 18 meses apresentaram bacteremia por agente MR. A análise bivariada de fatores de risco associados à bacteremia por agentes MR demonstrou que idade ( $p < 0,02$ ), valor do escore de SAPS III ( $p < 0,001$ ), uso de ventilação mecânica ( $p < 0,001$ ), uso de cateter venoso central ( $p < 0,001$ ), uso de sonda vesical ( $p < 0,001$ ), procedimento cirúrgico ( $p < 0,04$ ), terapia substitutiva renal ( $p < 0,001$ ) e uso de antifúngico ( $p < 0,001$ ) foram significativamente associados com bacteremia. Já na análise multivariada, foi observado que ventilação mecânica (OR 3 IC95% 1,13 - 8;  $p < 0,02$ ), TSR (OR 3,16 IC95% 1,68 - 5,93;  $p < 0,0003$ ) e procedimento cirúrgico (OR 1,76 IC95% 1 - 3;  $p < 0,04$ ) foram fatores de risco independentes para bacteremia por MR. Todos fatores estão possivelmente relacionados à gravidade do paciente. Já trauma não foi considerado um fator de risco para bacteremia por MR.

Há uma controvérsia em literatura se trauma é ou não um fator de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (Michetti et al., 2012;

Papia et al., 1999; Morgan et al., 1992), uma vez que existem múltiplos mecanismos distintos de trauma e diferentes populações acometidas (idade, gênero, área geográfica, localidades em guerra) (WHO, 2002; WHO, 2014). Como exemplo, citamos a densidade de incidência de Infecção de corrente sanguínea relacionada a CVC reportada pelo National Healthcare System Network (NHSN) que, em 2011, era de 1,6 / 1000 cateteres-dia em pacientes vítimas de trauma e na população geral, 1,1 / 1000 cateteres-dia (Major et al., 2015). Em uma coorte argentina, também foi observada uma taxa de ICS-CVC superior nos pacientes de trauma em comparação aos não-trauma (6,8 / 1000 cateteres-dia x 1,1 / 1000 cateteres-dia) (Rosenthal et al., 2011). Contudo, não foi observada um aumento da mortalidade destes pacientes que cursaram com infecção. Em uma coorte de 9 países europeus, Magret et al. (2010) concluiu que trauma estava relacionado a uma maior taxa de PAV (OR 2,89; 95%CI 2,26-3,69), mas não com aumento da mortalidade.

Nossa taxa de mortalidade intra-hospitalar é alta (41%). Em um estudo conduzido em 118 UTI brasileiras pelo The Brazilian Research in Intensive Care Network (2016) foi reportada uma taxa de mortalidade intra-hospitalar menor – 34,8%. Esse dado talvez pudesse ser explicado pelo fato de que este serviço é o único público com UTI do município, portanto a gravidade dos casos encaminhados é maior; muitos casos são admitidos fora de tempo hábil para tomada de condutas que seriam fundamentais.

A taxa de mortalidade do grupo de pacientes com bacteremia por MR foi igual a 75%. Foi observado por Machado et al. (2017) em estudo de prevalência sobre sepse em 227 UTI brasileiras uma taxa de mortalidade de 55,7%, elevada a 61% caso fosse considerada nosocomial. Os fatores de riscos independentes associados à mortalidade neste estudo foram a restrita disponibilidade de recursos (OR 1,67 IC95% 1,02-2,75, p=0,045) e a adequação de tratamento (OR 0,56 IC95% 0,37-0,84, p=0,006). Várias coortes internacionais já constataram a alta taxa de mortalidade dos pacientes com diagnóstico de infecções por agente MR (Papadimitriou-Olivgeris et al., 2012; Moloudi E et al., 2010; Falcone M et al., 2016; Ben-Davi et al., 2012; Tumbarello et al., 2012). As taxas são bastante variadas, entre 21,5% a 79%, possivelmente devido a diferenças regionais de assistência, diferentes



populações estudadas, atraso no início da antibioticoterapia, pouco acesso ao diagnóstico e à terapia eficaz.

### *Coorte de Trauma*

Conforme esperado, os pacientes com trauma eram mais jovens que a média etária da coorte geral ( $46,1 \pm 20,7$  anos x  $55,6 \pm 18,27$ ) e com predomínio do sexo masculino (77,15%). Porém, vale destacar que 29,14% apresentavam idade acima de 60 anos. Em coorte retrospectiva de 144 pacientes vítimas de trauma realizada em um hospital universitário de Cascavel (PR), Pogozeleski et al. (2018) demonstraram uma população mais jovem (média etária de 33,3 anos), com predomínio do sexo masculino (83%) em que 60% eram vítimas de ATT e 31%, vítimas de agressões físicas. A taxa de mortalidade geral foi de 22,9%. Neste estudo, quedas representaram apenas 6,9% da coorte. Em outra coorte retrospectiva realizada em UTI de trauma (n=200), os pacientes apresentavam uma idade média igual a 40,7 anos, eram em sua maioria homens (82%) e as causas principais de trauma eram ATT (57,5%) e quedas (31%). A mortalidade desta coorte foi de 19% (Sardinha et al., 2015).

Em nossa coorte de 302 pacientes, 38,4% eram vítimas de ATT (37,9% ocupantes de motocicleta, 21,5% ocupantes de automóveis e 20,7% atropelamentos), 24% classificados como quedas e 12,6% como agressão física. Nossa taxa de mortalidade para ATT foi igual a 19,8% e para quedas 41,9%. Nossos dados são compatíveis com publicações feitas pelo Sistema de Vigilância de Violências e Acidentes - VIVA - (Ministério da Saúde, 2017) e pela OMS (WHO, 2002; WHO, 2014). A OMS elenca como principais causas para o aumento de ATT a rápida e desordenada urbanização, políticas de segurança frágeis, condutores influenciados por cansaço ou uso de substância lícita/ilícita, falência do uso de cintos de segurança e capacetes e ausência de fiscalização adequada por parte das autoridades competentes (WHO, 2018). Cabe ressaltar que o município de São José dos Campos é atravessado por uma rodovia federal com inúmeras vias de entrada e alças de acesso, utilizadas cotidianamente pela população local.

Cinquenta e três pacientes foram admitidos por queda ao solo e 71% destes tinham idade superior a 60 anos. Os principais fatores associados à mortalidade por queda são a idade e a presença de comorbidades (óbito em decorrência destas) (Franco et al., 2016). Quedas ao solo representam uma ameaça à saúde dos idosos e podem reduzir sua habilidade de manter-se independentes, além da chance de um desfecho desfavorável. Mediante os dados apresentados, vale destacar que o envelhecimento populacional é um fenômeno mundial e que existe a necessidade de educar esta população sobre estratégias que evitam quedas.

O segmento crânio-encefálico foi o mais acometido (52,98%) – possivelmente denotando uma gravidade maior e necessidade de cuidados intensivos – seguido de acometimento das extremidades e pelve (26,49%) e segmento torácico (25,17%). 32 pacientes (10,6%) cursaram com fratura exposta de osso longo, comumente associados a acidentes com alta carga de energia cinética (como exemplo, acidentes motociclísticos).

A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com diagnóstico de trauma é menor do que a dos pacientes sem trauma (30,46% x 43,64%; RR 0,81; IC95% 0,74 – 0,88;  $p < 0,0001$ ). O fator trauma pode ser considerado protetor nesta coorte. Essa possibilidade poderia ser explicada pelo número menor de comorbidades apresentadas pelos seus pacientes (maioria composta por homens jovens, sem doenças de base prévias), apesar do maior número de dispositivos invasivos e submissão a procedimento cirúrgico.

Os pacientes vítimas de trauma com bacteremia por MR apresentaram uma taxa de mortalidade maior que os sem infecção por MR (46% x 29%), porém sem significância estatística (RR 1,05 IC95% 0,98 – 1,11;  $p < 0,06$ ). Como já supracitado, centros de referência em trauma tendem a reportar uma incidência maior de IRAS, mas não necessariamente uma taxa de mortalidade maior (Magret et al., 2010; Rosenthal et al., 2012).

Em nossa análise bivariada, fratura exposta, ventilação mecânica, TSR, cirurgia e uso de antimicrobiano foram fatores de risco associados à bacteremia por MR em pacientes de trauma. Fraturas expostas estão comumente relacionadas a trauma de alta energia cinética, como os ATT. Ventilação mecânica é necessária quando há redução do nível de consciência

(por exemplo, TCE e/ou choque hipovolêmico). Procedimentos cirúrgicos são preconizados tanto por razões diagnósticas como terapêuticas e antimicrobianos são prescritos em casos de fratura exposta ou em lesões contaminadas (como exemplo, trauma abdominal por arma branca).

A análise multivariada dessas variáveis demonstrou que TSR foi o único fator de risco independente associado à bacteremia por MR nesta coorte de 302 pacientes vítimas de trauma (OR 12,15; IC95% 1,7 – 83;  $p < 0,01$ ). Reavaliando nossos 13 pacientes com bacteremia por MR, 5 (38%) tiveram ICS-CVC e 2 (15%) infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) com a identificação de 8 agentes: 5 SAMR, 2 *A. baumannii* e 1 *K. pneumoniae*. Apenas 2% de nossos pacientes de trauma foram submetidos à TSR e este fator também poderia estar relacionado com a gravidade do paciente. Poderíamos assumir que pacientes submetidos à TSR teriam mais um dispositivo, aumentando a probabilidade de uma IRAS.

Dados sobre infecções por agentes MR em pacientes vítimas de trauma são escassos, sendo a maioria proveniente de unidades de queimados. Em uma coorte retrospectiva de pacientes cirúrgicos críticos com infecção por *A. baumannii*, trauma foi considerado fator protetor. Os autores concluíram que esse fato poderia ser explicado pela idade e baixa prevalência de comorbidades desta população (Tonacio et al., 2014).

#### *Coorte de K. pneumoniae resistente a carbapenêmico*

Patel et al. (2018) demonstraram em estudo caso-controle que infecções por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos estavam independentemente associadas à ventilação mecânica, internação prolongada prévia ao diagnóstico de infecção, exposição à cefalosporina e exposição a carbapenêmico. Em uma coorte de pacientes críticos na Grécia, a análise multivariada revelou que prescrição de aminoglicosídeos (OR 2,3;  $p < 0,019$ ); número de cateteres utilizados após 3º dia de internação (OR 2,8;  $p < 0,001$ ) e traqueostomia (OR 6,5;  $p < 0,013$ ) seriam fatores de risco independentes para bacteremia por KPC (Papadimitriou-Olivigeris et al, 2014). Em outra coorte

grega, o valor de APACHE II foi um fator independentemente associado à bacteremia por *K. pneumoniae* (OR 1,13; p 0,02) (Moloudi et al, 2010).

Em nossa coorte de 1.528 pacientes, a frequência de bacteremia por *K. pneumoniae* foi igual a 1,7% (n=26). Gênero masculino, valor médio de SAPS III, uso de ventilação mecânica, uso de CVC, uso de SVD, necessidade de terapia dialítica substitutiva, uso de antifúngicos e uso de antimicrobianos estariam relacionados à bacteremia por *K. pneumoniae*. Porém, em análise multivariada, os fatores de risco independentes à bacteremia por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos foram prescrição de antifúngico (OR 3,17; IC95% 1,0-10,04; p=0,03) e procedimento cirúrgico (OR 2,69; IC95% 1,09-6,59; p=0,04). Este agente foi responsável por 29,78% (n=14) das infecções primárias de corrente sanguínea; 70% (n=7) das infecções de sítio cirúrgico; 42,8% (n=3) das PAV e 100% (n=2) das infecções de trato urinário. O tempo médio de internação até a bacteremia foi igual a 22,5 dias e o tempo médio de internação hospitalar foi igual a 32,5 dias. Este foi o principal agente das infecções de sítio cirúrgico. Destas, quatro foram pós-operatórios de cirurgias intrabdominais (pós-operatórios de colangite; prostatectomia radical; apendicectomia e abdome agudo obstrutivo por neoplasia de cólon); três pós-operatórios neurocirúrgicos (drenagem de hematoma subdural pós-queda; artrodese de coluna torácica pós-queda e drenagem de hematoma intraparenquimatoso pós-acidente vascular isquêmico). Todos estes pacientes evoluíram a óbito.

A prescrição de antifúngico como fator de risco independente poderia ser decorrente da gravidade dos pacientes, o tempo de internação prolongado e o predomínio de infecções intrabdominais. Além disto, o desfecho negativo destas poderia estar correlacionado com a possibilidade de um controle de foco infeccioso deficiente. Em estudo caso-controle já supracitado, Patel et al. (2008) observaram que a remoção de foco (debridamento) esteve associado independentemente com sobrevida do paciente (p = 0,002) e que a administração apropriada temporalmente de antimicrobianos com ação "in vitro" não foi estatisticamente associada à sua sobrevida. Vale ressaltar que este estudo foi conduzido em 2008. Falcone et al. (2016) também concluíram que controle de foco (HR 0,08, IC95% 0,04-0,25; p < 0,001) estaria associado à

sobrevida do paciente com bacteremia por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos e fonte da bacteremia como infecção intrabdominal estaria associada a óbito (HR 2,92, IC95% 2,11-4,12,  $p=0,002$ ).

### *Coorte de SAMR*

Cinco hospitais terciários da África do Sul apresentaram 207 bacteremias por SAMR ao longo do ano de 2014. Os fatores de risco independentes para bacteremia por SAMR foram os seguintes: pacientes com diagnóstico de queimadura (OR 12,7;  $p < 0,001$ ); idade menor do que 12 meses (OR 8,7;  $p < 0,001$ ); procedência de casa de repouso (OR 5,2;  $p < 0,008$ ); uso de antimicrobiano prévio nos últimos 2 meses (OR 5,1;  $p < 0,001$ ); permanência no hospital por mais de 12 dias (OR 2,8;  $p < 0,04$ ) e ventilação mecânica (OR 2,2;  $p < 0,031$ ) (Shopping et al., 2017). Já em um estudo brasileiro, os fatores de risco associados à bacteremia por SAMR foram idade ( $p < 0,02$ ) e uso de acesso venoso central ( $p < 0,02$ ) (Naves et al., 2012).

Em nossa coorte de 1528 pacientes, a frequência de bacteremia por SAMR foi igual a 1,83% ( $n=28$ ). Valor médio de SAPS III, uso de ventilação mecânica, uso de CVC, uso de SVD, necessidade de TSR e uso de antimicrobianos estavam associados à bacteremia por SAMR em análise bivariada. Entretanto, na análise multivariada, o único fator independente associado à bacteremia por SAMR foi a necessidade de TSR (OR 3,22; IC95% 1,32-7,83;  $p < 0,0099$ ). Este agente foi responsável por 59,57% ( $n = 28$ ) das infecções de corrente sanguínea. O tempo médio de internação até diagnóstico da bacteremia foi igual a 15,67 dias e o tempo médio de internação hospitalar foi igual a 25,9 dias. Em nossa coorte, poucos pacientes foram submetidos à hemodiálise (9,11%), possivelmente os dialíticos crônicos e agudos com emergência dialítica (com exceção de chocados que não tolerariam hemodiálise). Para hemodiálise, normalmente existe a necessidade de outra punção de veia profunda, uma vez que a disponibilidade de cateter tripla via (ou cateter para diálise com via acessória) em nosso serviço é bastante variável. Portanto, necessidade de diálise estaria veiculada a dois acessos

venosos centrais, o que aumentaria a possibilidade de infecção primária de corrente sanguínea.

#### *Mecanismo de Resistência das cepas de K. pneumoniae*

Das 24 cepas de *K. pneumoniae* submetidas à pesquisa do mecanismo de resistência, 20 (83,8%) eram produtoras de carbapenemase. O gene *bla<sub>KPC</sub>* foi identificado nestes 20 isolados e em 1 deles, também identificado o gene *bla<sub>NDM</sub>*. Após serem submetidas ao PFGE, foram identificados 4 clones, sendo um deles formado por 16 isolados. Nosso achado corrobora com a epidemiologia brasileira, em que a KPC é provavelmente a principal carbapenemase identificada e que, no gênero *Enterobacteriaceae*, a *K. pneumoniae* é a principal produtora de KPC (Sampaio et al, 2016; Bartolleti et al, 2016). Desde 2012, há um aumento do número de artigos publicados sobre a existência de NDM no Brasil (Junior et al, 2015; Silva et al, 2019). Este achado reforça a necessidade de identificar os mecanismos de resistência.

Apesar da amostra pequena, existe predominância de um clone, o que nos levaria a pensar em transmissão cruzada intra-hospitalar. Esse achado nos leva a reforçar a importância do diagnóstico rápido para a instituição precoce das medidas de precaução e controle da transmissão cruzada com o reforço da higiene das mãos.

#### *Mecanismo de Resistência das cepas de SAMR*

As 26 cepas de SAMR carregavam o gene *mecA* e em 80,7% foi possível identificar o tipo de *SCC<sub>mec</sub>* (65,4% como *SCC<sub>mec</sub>* do tipo II e 15,4% do tipo I). No início dos anos 2000, *SCC<sub>mec</sub>* tipo III era o tipo predominante em diferentes regiões brasileiras (Reiter et al, 2010; Silveira et al, 2015). No entanto, outras publicações demonstraram cepas de SAMR *SCC<sub>mec</sub>* tipo IV como agentes etiológicos da IPCS nosocomiais (Trindade et al, 2005). Nossos resultados são semelhantes aos de Caiaffa-Filho et al (2013) que reportou uma prevalência de 60% de cepas *SCC<sub>mec</sub>* tipo II em um centro único de São Paulo.

Por meio de PFEG, foram possíveis identificar 14 clones distintos. Essa variação poderia indicar uma colonização prévia à internação. Infelizmente, não é realizada cultura de vigilância na admissão ou durante a internação do paciente para sanarmos essa dúvida.

Nosso estudo tem várias limitações: foi realizado em um centro único; não há culturas de vigilância que poderiam adicionar informação sobre padrões de transmissão; ausência de informação sobre bacteremias por outros agentes (para cálculo da real frequência e possibilidade de comparação dos desfechos entre agentes MR e não-MR).

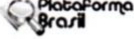
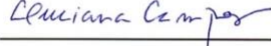

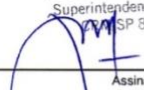
## 6. CONCLUSÃO

1. Na coorte de 1.528 pacientes, ventilação mecânica, terapia substitutiva renal e procedimento cirúrgico foram fatores de risco independentes para bacteremia por MR.
2. Trauma não foi considerado fator de risco para bacteremia por MR.
3. A frequência de bacteremia por MR foi de 4,3% (n = 62) nesta coorte e a taxa de mortalidade deste grupo foi de 75%.
4. Os agentes MR mais prevalentes desta coorte foram SAMR (28 cepas) e *K. pneumoniae* (26 cepas). Todas as cepas de SAMR testadas carregavam o gene *mecA*, sendo 67% SCCmec do tipo II. 83,3% das cepas de *K. pneumoniae* carregavam *bla<sub>KPC</sub>*, considerado o principal mecanismo de resistência aos carbapênicos no Brasil.
5. As principais causas de trauma nesta coorte foram acidentes de transporte terrestre (38%) e quedas (24%), sendo a taxa de mortalidade da coorte de trauma 30%. A frequência de bacteremia por MR nesta coorte foi igual a 4,3% e a taxa de mortalidade deste grupo foi de 46%.
6. Na coorte de 302 pacientes vítimas de trauma, terapia substitutiva renal foi o único fator de risco independente para bacteremia por MR.
7. As cepas de *K.pneumoniae* (n = 24) pertenciam a 4 clones distintos, sendo um deles predominante (66%), o que indicaria uma possível transmissão intra-hospitalar.
8. Quanto às cepas de SAMR, o PFGE identificou 14 clones, fazendo-nos questionar a colonização prévia dos pacientes.



## 7. ANEXOS

### ANEXO A. Aprovação do estudo pelo Cômite de Ética e Pesquisa

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Características epidemiológicas, clínicas e microbiológicas dos pacientes vítimas de trauma com bacteremia por agentes multidrogaresistentes			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 1000			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: LUCIANA RODRIGUES PIRES DE CAMPOS			
6. CPF: 220.064.968-16	7. Endereço (Rua, n.º): MAJOR FRANCISCO DE PAULA ELIAS VILA ADYANA 449 Apto 54 SAO JOSE DOS CAMPOS SAO PAULO 12245320		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: 12981198824	10. Outro Telefone:	11. Email: lucianacampos85@hotmail.com
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 20 / 2 / 18		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: SPDM - ASSOCIACAO PAULISTA PARA O DESENVOLVIMENTO DA MEDICINA	13. CNPJ: 61.699.567/0012-45	14. Unidade/Orgão: Público	
15. Telefone: (12) 3901-3400	16. Outro Telefone: 1239013493		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: 	CPF: 104 237 898.30		
Cargo/Função: Superintendente	Dr. Carlos Alberto Meganha Superintendente - SPDM SP 84428  Assinatura		
Data: 27 / 02 / 18			
PATROCINADOR PRINCIPAL			

## ANEXO B. Instrumento para coleta de dados da coorte

**Ficha para Acompanhamento dos Pacientes Internados na UTI**

Nome: \_\_\_\_\_ RH: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Gênero: \_\_\_\_\_ Data Internação Hospitalar: \_\_\_\_\_

Data Internação UTI: \_\_\_\_\_ Qual UTI: \_\_\_\_\_

Motivo de Internação UTI: \_\_\_\_\_

HAS: \_\_\_\_\_ DM: \_\_\_\_\_ Neoplasia: \_\_\_\_\_ Outra comorbidades: \_\_\_\_\_

Trauma: \_\_\_\_\_ SAPS: \_\_\_\_\_ Probabilidade óbito: \_\_\_\_\_

PO: \_\_\_\_\_ Qual: \_\_\_\_\_

IOT: \_\_\_\_\_ (tempo permanência: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ à \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

CVC: \_\_\_\_\_ (tempo permanência: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ à \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

SVD: \_\_\_\_\_ (tempo permanência: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ à \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

Terapia dialítica: \_\_\_\_\_ (tempo permanência: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ à \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

DVE: \_\_\_\_\_ (tempo permanência: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ à \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

Alguma cirurgia durante internação? Qual? \_\_\_\_\_

ATB1: \_\_\_\_\_ Tempo1: \_\_\_\_\_

ATB2: \_\_\_\_\_ Tempo2: \_\_\_\_\_

ATB3: \_\_\_\_\_ Tempo3: \_\_\_\_\_

ATB4: \_\_\_\_\_ Tempo 4: \_\_\_\_\_

Data alta UTI: \_\_\_\_\_

Data da bacteremia: \_\_\_\_\_ Score SOFA dia bacteremia: \_\_\_\_\_

Pitt score: \_\_\_\_\_

Agente etiológico da bacteremia: \_\_\_\_\_

Mecanismo de resistência: \_\_\_\_\_

Antibiótico utilizado: \_\_\_\_\_  $\Delta t$  prescrição: \_\_\_\_\_  $\Delta t$  tempo uso: \_\_\_\_\_Antibiótico utilizado: \_\_\_\_\_  $\Delta t$  prescrição: \_\_\_\_\_  $\Delta t$  tempo uso: \_\_\_\_\_

Desfecho: \_\_\_\_\_ Data do desfecho: \_\_\_\_\_

APENAS SE TRAUMA: Tipo de trauma: \_\_\_\_\_

Entrada → Glasgow: \_\_\_\_\_ PAS: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_ RTS: \_\_\_\_\_

Características anatômicas da lesão: \_\_\_\_\_

Fratura exposta? \_\_\_\_\_

Consequências do trauma:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Cirurgias do trauma:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu DRO, Novaes ES, Oliveira RR et al. Internação e mortalidade por quedas em idosos no Brasil: análise de tendência. *Ciencia & Saúde Coletiva*, 23 (4): 1131-1141, 2018.

Ambler, RP. The structure of beta-lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, v 289, n. 1036, p 321-331, 16 de maio de 1980.

Andrade SSCA, Jorge MHPM. Estimativa de sequelas físicas em vítimas de acidentes de transporte terrestre internadas em hospitais do Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* Jan-Mar 2016; 19(1): 100-111.

Antonio CS, Neves PR, Medeiro M et al. (2011) High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the blaOXA-143 gene in Brazilian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 1322-3.

Appelbaun PC. Microbiology of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: S165-170.

Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nature* 2012; (10): 266-278.

Bakthavatchalam YD, Anadan S, Veeraraghavan B. Laboratory detection and clinical implication of oxacillinase-48 like carbapenemase: the hidden threat. *J Global Infect Dis* 2016; 8 (1): 41-50.

Baquero F, Tedim AP, Coque TM. Antibiotic resistance shaping multi-level population biology of bacteria. *Front Microbiol*. 2013 Mar 6; (4): 15.

Bartolleti F, Seco BM, Capuzzo dos Santos C et al. Polymyxin B resistance in carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, São Paulo, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2016; 22 (10): 1849-1851.

Ben-David D, Kordevani R, Keller N et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 54-60.

Bertrand X, Dowzicky MJ. (2012) Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected from intensive care units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East and Africa between 2004

and 2009 as part of the Tigecyclin Evaluation and Surveillance Trial. *Clin Ther* 34: 124-37.

Bonomo RA, Szabo D. (2006). Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter species* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 43: S49-56.

Brasil. Ministério da Saúde, 2002. Política Nacional de Redução de Morbimortalidade por Acidentes e Violências. Brasília. 2002. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br>

Brasil. Ministério da Saúde, 2016. Perfil e tendências da mortalidade por homicídios e suicídios no Brasil, 2000 a 2014. Saúde Brasil 2015: uma análise da situação da saúde. Brasília, 2016. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br>

Brasil. Ministério da Saúde, 2017. Tendência e cenário da mortalidade por acidentes de transporte terrestre no Brasil, de 2000 a 2015. Saúde Brasil 2017: uma análise da situação de saúde e os desafios para alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Brasília, 2017. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br>

Brasil. Ministério da Saúde, 2017. Viva: Vigilância de Violências e Acidentes: 2013 e 2014 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br>

Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Effect of a quality improvement intervention with daily round checklists, goal setting and clinical propting on mortality of critically ill patients. *JAMA* April 12, 2016 volume 315, number 14, pages 1480 – 90.

Cai B, Echols R, Morgan G et al. Carbapenem-resistant gram-negative pathogens among hospitalized patients in the United States between 2010 and 2015. Poster presented in: ID week 2016, New Orleans, LA, 25-30 October 2016; Poster 362.

Caiaffa-Filho HH, Trindade PA, Cunha, PG, Alencar CS, Prado GVB, Rossi F, Levin AS. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 76 (2013): 518-20.

Carvalho-Assef APD, Pereira PS, Albano RM et al. 2013. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother* 68: 2956-2957.

Cavalcante FS, Pinheiro MV, Ferreira DC, Alvarenga CVDCG, Guimarães ACF, Nouér AS, Dos Santos KRN. Characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients on admission to a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Infect Control* 2017 Nov 1; 45 (11): 1190-1193

Centers for Disease and Control (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62: 165-170.

Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN). CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Settings (2013).

Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*, Oct 2000, p 686-707.

Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS. A revision of the trauma score. *J Trauma* 1989; 29 (5): 623-9.

Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. 2014. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol* 22: 686-696.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2015. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fifteenth Informational Supplement – M100-S21. Wayne, PA.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2016. M100-S16. Methods for dilution microbial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. 3rd edition. Performance standards for antimicrobials susceptibility testing: sixteenth informational supplement, vol 26. Wayne, PA.

Cook A, Norwood S, Berne J. Ventilator-associated pneumonia is more common and of less consequence in trauma patients compared with other critically ill patients. *J. Trauma* 2010; 69: 1083-1091.

Cuzon G, Naas T, Nordmann P. 2011. Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in blaKPC gene mobilization. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 5370-5373.

Diekema DJ, Hsueh PH, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, Jones RN. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 63: e00355-19. <https://doi.org/10.1128//AAC00355-19>.

Djahmi NC, Dunyach-Remy A, Pantel M, Lavigne JP. Epidemiology of carbapenemase-producing enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean Countries. *BioMed Res Int* 2014: 1-11.

Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013; 41: 286-300.

Falcone M, Russo A, Iacovelli A et al. Predictors of Outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Microbiol and Infection* (2016), doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.016.

Franco LG, Kindermann AL, Tramuja L, Kock KS. Fatores associados à mortalidade em idosos hospitalizados por fratura de fêmur. *Rev Bras Ortop* 2016; 51 (5): 509-514.

Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS (2012). Antimicrobial resistance among Gram negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008 – 2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 73: 354-60.

Garcia-Solache M, Rice LB. 2019. The enterococcus: a model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev* 32: e00058-18.

Gautam, RK. Rapid pulsed-field gel electrophoresis Protocol for Typing of *Escherichia coli* O157:H7 and other gram-negative organisms in 1 day. *J Clin Microbiol*, Nov 1997, p 2977-2980.

Gawryszewski VP, Jorge MHPM, Koizumi MS. Mortes e internações por causas externas entre os idosos no Brasil: o desafio de integrar a saúde coletiva e atenção individual. *Revista da Associação de Medicina Brasileira* 2004; 50 (1): 97-103.

Gilbert LJ, Li P, Murray CK, Yun HC, Aggarwal D, Weintrob AC, Tribble DR. Multidrug-Resistant Gram-negative Bacilli Colonization Risk Factors among Trauma Patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 April; 84 (4): 358-360.

Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J. Infect Dis*, 197, 1226-1234 (2008).

Hammerum AM, Larsen AR, Hansen F, Justensen US et al. Patients transferred from Libya to Denmark carried OXA-48 producing *Klebsiella pneumoniae*, NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 40: 191-192, 2012.

Henriques I, Moura A, Alves A, Saavedra MJ, Correia A. Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, SFC-1, from *Serratia fonticola* UTAD54. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (6): 2321-2324.

Hidron AI, Edwards JR, Patel J et al. NHSN annual update: antimicrobial resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (11): 996-1011.

Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87: 540-6.

Hoenigl M, Valentin T, Zarfel G et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing *Klebsiella oxytoca* in Austria. *Antimicrobial Agents Chemother* 2012; 56: 2158.

Hsueh PH. Study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) in the Asia-Pacific region, 2002-2010. *International Journal of Antimicrobial Agents* 40S1 (2012) S1-S3.

Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune response to trauma. *Nature Immunology* 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0054-8>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em [www.cidades.ibge.gov.br](http://www.cidades.ibge.gov.br) (consulta em 17/02/2019).

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e Fórum Brasileiro de Segurança Pública (FBSP). Atlas da Violência 2018.

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e Polícia Rodoviária Federal (PRF). Acidentes de Trânsito nas Rodovias Federais Brasileiras: Caracterização, Tendências e Custos para Sociedade. Relatório de Pesquisa 2015.

Jones RN, Guzman-Blanco MG, Gales AC et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis*. 2013; 17 (6): 672-681.

Junior NVCJ, Filho HF, Costa DAG, Cavalcante AJW et al. First report of a NDM-producing *Providencia rettgeri* strain in the state of São Paulo. *Braz J Infect Dis*. 2015; 19 (6): 675-6.

Lambert PA. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1471-1485.

Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Inf Dis* 2002; 34: 634-40.

Lohr B, Pfeifer Y, Heudorf U, Rangger C, Norris DE, Hunfeld KP. High prevalence of multidrug-resistant bacteria in Lybian war casualties admitted to a tertiary care hospital, Germany. *Microbial Drug Resistance* 2017; Vol 0 (0): 1-7.

Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Carrara FSA et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis Prevalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. Publicado online August 17, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30322-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30322-5)

Magagnin CM, Rozales FP, Antchevis L, Nunes LS, Martins AS, Barth AL, Sampaio JM, Zavascki AP. (2017) Dissemination of blaOXA-370 gene among several Enterobacteriaceae species in Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Oct; 36 (10): 1907-1910.

Magiokaros AP, Srinivasan A, Carey RB et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance (2011). European Society of Clinical and Microbiology and Infectious Diseases *CMI*, 18; 268-281.

Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, Lisboa T, Diaz E, DeWaele J, Deja M, Manno E, Rello J. The EU-VAP/CAP Study Group. Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients is Associated with Lower Mortality: Results from EU-VAP Study. *J Trauma*, 2010; 69: 849-854.



Major JS, Welbourne, J. Nosocomial infection in trauma intensive care. *Journal of the Intensive Care Society* 2015, vol 16 (3): 193-198.

Malta DC, Mascarenhas MDM, Berani RTI et al. Análise das Ocorrências das lesões no trânsito e fatores relacionados segundo resultados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) – Brasil, 2008. *Cien Saúde Coletiva* 2011; 16 (9): 3679-87.

Malta DC, Minayo MC, Filho AMS et al. Mortalidade e anos de vida perdidos por violências interpessoais e autoprovocadas no Brasil e Estados: análise das estimativas do Estudo Carga Global de Doença, 1990 e 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, pag 142-156, 2017.

Mandragos E, Pistiki A, Tsangaris et al. Survival after multiple traumas is associated with improved outcomes from Gram-negative sepsis: clinical and experimental evidence (2016). *Journal of Infection*, volume 74, issue 2, 163-171.

Marra AR, Pereira CA, Gales AC et al. (2006). Bloodstream infections with metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology and clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 388-90.

Martins AF, Zavascki AP, Gaspareto PB, Barth AL. (2007). Dissemination of *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1-like and IMP-1-like metallo-beta-lactamases in hospitals from Southern Brazil. *Infection* 35: 457-60.

Mathias TAF, Andrade SM, Tomimatsu MF, Soares DF, Sapata MP, Frascarelli AS, Souza RK. Reliability of the diagnosis of hospital admissions for external causes financed by the Brazilian United Health System – SUS in two cities in the State of Paraná, Brazil. *Cien Saude Colet* 2014; 19 (1): 4257-4265.

Mathlouthi N, Al-Bayssari A, Salabi A et al. Carbapenemases and extended-spectrum beta lactamases producing Enterobacteriaceae isolates from Tunisia and Libyan hospitals. *J.Infect Dev Ctries* 2016; vol 10: 718-727.

Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3 (1): 15-21.

Melione, LPR. Morbidade e mortalidade por acidentes de transporte em São José dos Campos, São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2004; Vol 7 (4): 461 - 72.

Melo CM, Bevilacqua PD, Barletto M, França EB. Quality of data on deaths from external causes in a medium-sized city in Minas Gerais State, *Brazil Cad Saude Publica* 2014; 30 (9): 1999-2004.

Mende K, Beckius ML, Zera BS, Onmus-Leone F, Murray CK, Tribble DR. Low prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among Wounded Military Personnel. *US Army Med Dep J*. 2017; (2-17): 12-17.

Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A et al. (2010). Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -Lactamase/ *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K.pneumoniae* among Intensive Care Unit Patients in Greece: Risk Factors for Infection and Impact of Type of Resistance on Outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(12): 1250-1256.

Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B et al. (2005). SAPS 3 – From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1336-1344.

Michetti CP, Fakhry SM, Ferguson PL et al. Ventilator-associated pneumonia rates at major trauma centers compared with a national benchmark: a multi-institutional study of AAST. *J Trauma*. 2012; 72: 1165-1173.

Miller WR, Arias CA, Murray BE. *Enterococcus* species, *Streptococcus gallolyticus* and *Leuconostoc* species. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2020, 2492-2496.

Monecke S, Coombs G, Shore AC, Coleman DC, Akpaka P et al (2011). A field guide to pandemic, epidemic and sporadic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE* 6: e17936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017936>.

Monteiro J, Peirano MDAG, Gales AN. First report of KPC-2 producing *K.pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (1): 333-334.

Morgan ES. Risk factors for infection in the trauma patient. *Journal of National Medical Association* 1992; 84: 1019-1023.

Monteiro J, Inoue FM, Lobo APT, Ibanes AS, Tufik S, Kiffer CRV. 2019. A major monoclonal hospital outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST340 and the first report of ST2570 in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019 Apr; 40 (4): 492-494.

Munier AL, Biard L, Rosseau C, Legrand M, Lafaurie M, Lomont A, Donay JL, de Beaugrenier E, Flicoteaux R, Mebazaa A, Mimoun M, Molina JM. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* acquisition during an outbreak in a burn unit. *J Hosp Infect* 2017 Nov 97 (3): 226-233.

Munoz-Price LS, Poirel L, Bonono RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M et al. 2013. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 13: 785-796.

Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4423.

Naves KSC, Trindade NV, Filho PPG. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units. *Rev Soc Bras Med Trop* 45 (2): 189-193, mar-abr,2012.

Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Leavitt A et al. Plasmid-mediated imipenem-hydrolysing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel. *Antimicrobial Agents Chemother* 2006; 50: 3098.

Nelson GE, Greene MH. Enterobacteriaceae. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2020, 2669-2684.

Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 228-236.

Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17 (10): 1791-1798.

Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis* 2019; 69 (S7): S521-8.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1994.

Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Acidentes de Trânsito. Disponível em: <http://www.paho.org/OPAS/Brasil/acidentesnotransito> (consulta em 17/02/2019).

Oueslati S, Nordmann P, Poirel L (2015) Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 70 (4): 1059-1063.

Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in intensive care unit. *Scand J of Infect Dis* 2014; 46: 642-648.

Papia G, McLellan BA, El-Helou P et al. Infection in hospitalized trauma patients: incidence, risk factors and complications. *Journal of Trauma* 1999; 47: 923-927

Patel BM, Paratz JD, Mallet A, Lipman J, Rudd M, Muller MJ, Paterson DL, Roberts JA. Characteristics of bloodstream infections in burn patients: an 11-year retrospective study. *Burns* 2012 Aug; 38 (5): 685-90.

Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1099-1106.

Pavez M, Mamizuka EM, Licopan N. Early dissemination of KPC-2-producing *K.pneumoniae* strains in Brazil (2009). *Antimicrob Agents Chemother* 53 (6): 2702

Pepe VE. Sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). A experiência brasileira em sistemas de informação de saúde. Ministério da Saúde, Brasília, 2009; volume 2; p 65-86.

Petty LA, Henig O, Patel TS et al. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 1461-72.

Pires FV, Cunha MLRS, Abraão LM, Martins PYF, Camargo CH, Fortaleza CMCB (2014). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in Botucatu, Brazil: a population-based survey. *PLoS ONE* 9 (3): e92537. doi: 10.1371/journal.pone.0092537.

Pirs M, Andlovic A, Cerar T, Zohar-Cretnik T, Kobola L, Kolman J, Frelih T, Presern-Strukelj M, Ruzic-Sabljić E, Seme K. A case of OXA-48 carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* in a patient transferred to Slovenia from Libya, November 2011. *Euro Surveill*.16: 20042.

Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (10): 5873-5884.

Pogorzelski GF, Silva TAAL, Piazza T, Lacerda TM, Netto FACS, Jorge AC, Duarte PAD. Epidemiology, prognostic factors and outcome of trauma patients admitted in a Brazilian intensive care unit. (Open Access) *Emergency Medicine* 2018; 10; 81-88.

Poirel L, Heritier C, Nordmann P. Chromosome-encoded ambler class D beta-lactamase of *Shewanella oneidensis* as a progenitor of carbapenem-hydrolysing oxacillinase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004. 48; (1): 348-351.

Poirel L, Heritier C, Podglajen I, Sougakoff W, Gutmann L, Nordmann P. Emergence in *Klebsiella pneumoniae* of a chromosome-encoded SHV beta-lactamase that compromises the efficacy of imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (2): 755-758.

Poirel L, Wash TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 70: 119-123, 2011.

Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, De Champs C, Dove MG, Nordmann P. GES-2, a class A beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with increased hydrolysis of imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (9): 2598-2603.

Polotto M, Casella T, de Lucca Oliveira MG et al. (2012). Detection of *P.aeruginosa* harboring blaCTX-M-2, bla-GES-1 and bla-GES-5, bla-IMP-1 and bla-SPM-1 causing infections in Brazilian tertiary care hospital. *BMC Infect Dis* 12:176.

Portal de Notícias G1 [internet]. Disponível em: <http://www.g1.globo.com/2015/numero-de-acidentes-cai-na-dutra-no-trecho-do-vale-do-paraiba> (consulta em 18/07/2015).

Prefeitura Municipal de São José dos Campos [internet]. Disponível em: <http://www.sjc.sp.gov.br> (consulta em 18/02/2019).

Que Y, Moreillon P. *Staphylococcus aureus*. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2020, 2393-2406.

Ramanathan S, Suda KJ, Fitzpatrick MA, Poggensee L, LaVela SL, Burns, SP, Evans CT. Multidrug –resistant Acinetobacter: Risk factors and outcomes in

veterans with spine cord injuries and disorders. *Am J Infection Control* 2017 Nov 1; 45 (11): 1183-1189.

Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C et al. Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolysing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (9): 2080-2086.

Reiter KC, Machado ABMP, Freitas ALP, Barth AL. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with SCCmec type III in cystic fibrosis patients in southern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43: 377-81.

Reyes K, Bardossy AC, Zervos M. (2016) Vancomycin Resistant Enterococci. *Infect Dis Clin N Am* 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.07.009>.

Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control* 2012; 40: 396-407.

Sader HS, Castanheira M, Mendes RE et al. (2005). Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamase in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. *Int J Antimicrob Agents* 25: 57-61.

Sampaio, JLM, Gales AC. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on  $\beta$ -lactams and polymyxins (2016). *Brazilian Journal of Microbiology* 47S (2016) 31-37.

Sampaio JLM, Ribeiro VB, Campos JC, Rozales FP et al. Detection of OXA-370, an OXA-48-related class D  $\beta$ -lactamase *Enterobacter hormaechei* from Brazil (2014). *Antimicrob Agents Chemother* vol 58 (6): 3566-3567.

Sardinha DS, Sousa RMC, Nogueira LS, Damiani LP. Risk factors for the mortality of trauma victims in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.iccn.2014.10.008>

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis for The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016; 315 (8): 762-774.

Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and Temporal Patterns of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*

over 20 years from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(S1): S63-8.

Shibata N, Doi Y, Yamame K et al. PCR typing of genetics determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative isolated in Japan. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41: 5407.

Shuping LL, Kuonza L, Musekiwa A, Iyaloo S, Perovic O (2017). Hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A cross-sectional analysis of risk factors in South African tertiary public hospitals. *PLoS ONE* 12(11): e0188216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188216>.

Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al. Antimicrobial resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Preventon, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiology* 2013; 34 (1): 1-14.

Silva IR, Aires CAM, Conceição-Neto OC, Santos ICO et al. 2019. Distribution of clinical NDM-1-producing Gram-negative Bacteria in Brazil. *Microbiol Drug Resist* vol 0, nº0, 2019.

Silveira ACO, Cunha GR, Caierão J, Cordova CM, Azevedo PA. MRSA from Santa Catarina State, Southern Brazil: intriguing epidemiological differences compared to other Brazilian regions. *Braz J Infec Dis* 2015; 19 (4): 384-389.

Smith JW, Egger M, Franklin G et al. Central line associated blood stream infection in the critically ill trauma patient. *Am Sur* 2011; 77: 1038-1042.

Sociedade Brasileira de Atendimento Integrado ao Traumatizado. Disponível em [www.sbait.org.br](http://www.sbait.org.br) (consulta em 27/05/2015).

Sousa D, Cenicerros A, Galeiras, R, Pértega-Díaz S et al. Microbiology in burns patients with blood stream infections: trends over time and during the course of hospitalization. *Infectious Diseases*, 2017; vol 0; No 0, 1-8.

Sousa-Junior FC, Silva-Carvalho MC, Fernandes MJBC et al. Genotyping of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained in the Northeast region of Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 4: 877-81.

Teixeira L, Resende C, Omonde L et al. Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* in Brazil. *J Clin Microbiol*. 1995; 33: 2400-44.

Thompson CM, Park CH, Maier RV, O'Keefe GE. Traumatic injury, early gene expression and Gram-negative bacteremia. *Crit Care Med* 2014 June; 42 (6): 1397-1405.

Tribble DR, Krauss MR, Murray CK et al. Epidemiology of trauma-related infections among a combat cohort after initial hospitalization: The Trauma Infectious Diseases Outcomes Study. *Surgical Infections* 2018; vol 19 (X): 1-10.

Trindade PA, Pacheco RL, Costa SF, Barone AA, Mamizuka EA, Levin, AS. Prevalence of SCCmec type IV in Nosocomial Bloodstream Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*, July 2005, vol 43 (7): 3435-3437.

Tumbarello M, Viale P, Viscoli C et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K.pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55(7): 943-50.

Tuon FF, Cieslinski J, Ono AFM et al. Microbiology profile and susceptibility pattern of surgical site infections related to orthopaedic trauma. *International Orthopaedics* (2018). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00264-0184076-7>.

Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, Holland, TL, Fowler, VG. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. (2019) *Nature Reviews Microbiology* 17, 203-218 (2019).

Uttley AH, Collins CH, Naidoo J et al. Vancomycin-resistant enterococci (1998). *Lancet*, 1 (8575-6): 57-8.

van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 115-20.

van Duin D, Lok JJ, Earley M et al. Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 163-71.

Villegas MV, Lolans K, Correa A et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrobial Agents Chemother* 2006; 5: 2880.



Walther-Rasmussen J, Holby N. OXA-type carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 373.

Walther-Rasmussen J, Holby N. Class A carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60: 470.

Watanabe EM, Almeida VF, Ottunes AF et al. Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde em paciente acometidos por trauma. *Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, V.36, n.1, supl, p. 89-98, ago. 2015.

Wei ZQ, Du XX, Yu YS et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrobial Agents Chemother* 2007; 51: 763.

World Health Organization (WHO). World report on violence and health: summary. Geneva, World Health Organization, 2002.

World Health Organization (WHO). Injuries and violence: the facts 2014.

World Health Organization (WHO). Falls, (2018). Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/falls/en> (consulta em 18/02/2019).

World Health Organization (WHO). Global Status report on road safety 2018.

Yang YJ, Wu PJ, Livermore DM. Biochemical characterization of a beta-lactamase that hydrolyses penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Anticrop Agents Chemother*. 1990; 34 (5): 755-758.

Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD et al. Novel carbapenem- hydrolysing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *K.pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (4): 1151-1161.

Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitante subtyping of Staphylococcal cassette Chromosome mec Types I to V in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*, Oct 2005, p 5026-5033.

Zmarlicka MT, Nailor MD, Nicolau DP. Impact of the New Delhi metallo-beta-lactamase on beta-lactam antibiotics. *Infect Drug Resist* 2015; (8): 297-309.

Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJ et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2006; 5: 108-114.