



PAULO VICTOR FERNANDES SOUZA NASCIMENTO

**“DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE PREDIÇÃO
CLÍNICA PARA INFECÇÃO-COLONIZAÇÃO POR
BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES EM UM
HOSPITAL GERAL”**

CAMPINAS

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

PAULO VICTOR FERNANDES SOUZA NASCIMENTO

**“DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE PREDIÇÃO CLÍNICA
PARA INFECÇÃO-COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIAS
MULTIDROGA RESISTENTES EM UM HOSPITAL GERAL”**

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto de Madureira

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para a obtenção do Título de **Doutor em Saúde Coletiva**, área de concentração em Epidemiologia.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO, PAULO VICTOR FERNANDES SOUZA NASCIMENTO, E ORIENTADA PELO PROF.DR. PAULO ROBERTO DE MADUREIRA

Assinatura do orientador

CAMPINAS

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

N17d

Nascimento, Paulo Victor Fernandes Souza, 1964-
Desenvolvimento de um modelo de predição clínica
para infecção-colonização por bactérias multidroga
resistentes em um hospital geral / Paulo Victor
Fernandes Souza Nascimento. -- Campinas, SP : [s.n.],
2013.

Orientador : Paulo Roberto de Madureira.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Infecção hospitalar. 2. Resistência microbiana a
medicamentos. 3. Previsões. 4. Modelos logísticos. 5.
Árvores de decisões. I. Madureira, Paulo Roberto de,
1952-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Development of a clinical prediction model for infection or colonization with multidrug-resistant bacteria in a general hospital.

Palavras-chave em inglês:

Cross infection

Drug resistance, Microbial

Forecasting

Logistic models

Decision trees

Área de concentração: Epidemiologia

Titulação: Doutor em Saúde Coletiva

Banca examinadora:

Paulo Roberto de Madureira [Orientador]

Carlos Roberto Silveira Correa

Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros

Carlos Kiffer

Plínio Trabasso

Data da defesa: 20-02-2013

Programa de Pós-Graduação: Saúde Coletiva

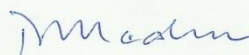
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

PAULO VICTOR FERNANDES NASCIMENTO

Orientador (a) PROF(A). DR(A). PAULO ROBERTO DE MADUREIRA

MEMBROS:

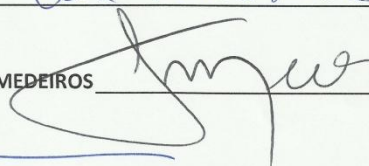
1. PROF(A). DR(A). PAULO ROBERTO DE MADUREIRA



2. PROF(A). DR(A). CARLOS ROBERTO SILVEIRA CORREA



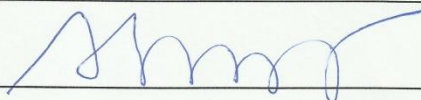
3. PROF(A). DR(A). EDUARDO ALEXANDRINO SERVOLO DE MEDEIROS



4. PROF(A).DR(A). CARLOS KIFFER



5. PROF(A).DR(A). PLINIO TRABASSO



Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 20 de fevereiro de 2013

Agradecimentos especiais

À vovó Anna, por tudo...

À Claudia, pela paciência, que só pode ser explicada pelo amor.

Ao Marco André, Isis e Lívia, por me fazerem sentir que vale a pena.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Roberto de Madureira por ter me permitido mais essa jornada.

Aos meus líderes cooperativistas, Doutores Lauro Benedito Hanna e Julio Cesar Teixeira Amado, pela oportunidade, confiança e apoio.

À Professora e Enfermeira Lúcia Garcia Dantas Martins Silva, companheira no Controle de Infecções do Santos Dumont Hospital, pelas reflexões, estímulo e suporte na coleta dos dados.

Ignorar sua ignorância

Quem conhece a sua ignorância

Revela a mais alta sapiência.

Quem ignora sua ignorância

Vive a mais profunda ilusão.

Não sucumbe à ilusão

Quem conhece a ilusão como ilusão.

O sábio conhece o seu não-saber

E essa consciência do não-saber

O preserva de toda a ilusão.

Lao Tse - Tao Te King

RESUMO

As infecções relacionadas à assistência à saúde são responsáveis pela elevação do custo assistencial, aumento da morbimortalidade hospitalar e aumento do tempo de internação. Uma característica peculiar dessas infecções diz respeito à resistência dos microrganismos envolvidos. Protocolos de tratamento de infecções graves, como pneumonia e sepse, indicam o uso inicial de associações antimicrobianas de largo espectro, caso o paciente apresente fatores de risco para resistência. Posteriormente, com o resultado das culturas, o esquema terapêutico inicial seria readequado. Entretanto, esse processo conhecido como “descalonamento” ocorre de forma infrequente. Assim, no momento da escolha inicial dos antimicrobianos para o tratamento de síndromes infecciosas graves, os profissionais se deparam com um dilema: Utilizar um esquema de amplo espectro para a maior proteção do paciente, mas que raramente será revisto e contribuir para o aumento da resistência da microbiota hospitalar, ou tentar o uso de esquemas menos abrangentes? Com o objetivo de auxiliar o médico nesse momento da prescrição, procurou-se identificar possíveis características dos pacientes que pudessem servir como fatores preditores para infecção ou colonização para microrganismos multirresistentes. Em um hospital geral de 90 leitos, na cidade de São José dos Campos, no Estado de São Paulo, Brasil, foi conduzido um estudo de caso-coorte, entre junho de 2009 e junho de 2011, em que todos os pacientes que realizaram pelo menos um exame de cultura foram incluídos (753 pacientes). Os casos foram definidos como todos os pacientes que apresentaram culturas clínicas com o isolamento de pelo menos um microrganismo multirresistente (146 pacientes). A multirresistência foi definida conforme o consenso do Centro de Controle de Infecções e

Doenças dos Estados Unidos da América em associação com o Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças. Os controles foram todos os pacientes que se submeteram a culturas as quais não demonstraram crescimento de um agente multirresistente. Foram avaliadas quatorze variáveis demográficas e clínicas, comumente identificadas como fatores de risco. Foram construídos três modelos de predição clínica: regressão logística, árvore de classificação e floresta aleatória. No modelo de regressão logística, em função de intensa colinearidade, optou-se pela eliminação das variáveis pelo método *backward*. Na validação interna deste modelo, foi utilizada a técnica de reamostragem por *bootstrap*. O novo modelo foi calibrado com um fator de *shrinkage* de 0,91. Os modelos de árvore de classificação e floresta aleatória identificaram, de maneira semelhante, as variáveis mais importantes para predição que foram: história de internação nos últimos 180 dias, tempo de internação até a realização da cultura, Índice de comorbidades de Charlson, presença de cateter nasoentérico, traqueostomia e cateter venoso central. Foi realizada a validação externa temporal com uma nova amostra coletada entre julho e dezembro de 2011, num total de 342 pacientes. As acurácias dos modelos de regressão logística, árvore de classificação e floresta aleatória foram avaliadas por curvas ROC (*Receiver operating characteristic*). As áreas sobre a curva foram respectivamente: 72,4%, 66,2% e 69,2%. O modelo final da regressão logística com o total de pacientes estudados (1092) apresentou uma área sob a curva ROC corrigida do otimismo de 77,1%.

Palavras-chave: Infecção Hospitalar; Resistência Microbiana a Medicamentos; Previsões; Modelos Logísticos; Árvores de Decisões.

ABSTRACT

Healthcare-associated infections are responsible for rising health care costs, increasing morbidity, mortality, and longer hospital stays. A peculiar characteristic of such infections is the resistance of the involved microorganisms. The presence of infectious agents resistant to multiple classes of antimicrobials is increasing in such infections. Thus, multidrug resistance brings a real challenge to everyday clinical practice. Protocols for treatment of severe infections such as pneumonia and sepsis indicate the use of broad-spectrum antimicrobial associations as the initial therapy if the patient has a risk factor for resistance. Later, with the result of cultures, an adjustment of the initial therapeutic regimen would be expected. However, this process, known as de-escalation, occurs infrequently. Thus, at the moment of choosing the initial antibiotics for treating serious infectious syndromes, physicians are challenged with a dilemma: either to prescribe broad-spectrum antibiotics and contribute to increasing antibiotic resistance or to use a narrow spectrum of antimicrobials and put patients' prognosis at risk. The aim of this study was to identify potential predictors for the harboring of multidrug-resistant bacteria and to build a clinical prediction model that could help physicians to recognize patients with different risks for infection or colonization by these microorganisms. We conducted a case-cohort study in a 90-bed general hospital, at São José dos Campos, São Paulo State, Brazil, with all patients that performed at least one culture (753 patients). Cases were defined as patients that had had a culture demonstrating a multi-resistant agent (146 patients). Controls were all other patients that had had at least one culture. The consensus definition from the Center for

Disease Control and the European Centre for Disease Prevention and Control was used to describe antibiotic multi-resistance. Fourteen traditional risk factors were evaluated as predictors. We constructed three clinical prediction models: logistical regression, classification tree, and random forest. In the logistical regression model, due to severe collinearity, we chose to eliminate variables by the backward method. In this model, for internal validation, we used the bootstrap resampling procedure. The new model was calibrated with the use of a shrinkage factor of 0.91. Similarly, the classification tree and random forest models identified that the most important variables for prediction were: admission history of 180 days, tube feeding, length of hospital stay before culture, Charlson comorbidity index, central venous catheter, and tracheostomy. A temporal external validation was performed with a new sample collected between July and December 2011, with 342 patients. The accuracies of logistic regression, classification tree and random forest models were evaluated by ROC (Receiver operating characteristic) curves. The areas under the curve were 72.4%, 66.2% and 69.2%, respectively. The final logistical regression model with the overall study population (1092 patients) is described and shows an optimism-corrected area under the ROC curve of 77.1%.

Key-words: Cross Infection; Drug Resistance, Microbial; Forecasting; Logistic Models; Decision Trees.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIQ – Amplitude interquartil

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APACHE – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

CDC – Centro de Controle de Doenças

CLSI – Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais

CVC – Cateter venoso central

ECDC – Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças

ESBL – Beta-lactamase de espectro estendido

EUCAST – Comitê Europeu em Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana

IC – Intervalo de confiança a 95%

IRAS – Infecções relacionadas à assistência à saúde

KPC – *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase

MARSA – *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina

MDR – Microrganismos multidroga resistentes

Não-MDR – Microrganismos que não apresentam multirresistência

NS – Não significativo

OOB – *out-of-bag*

OR – *Odds ratio*

PAV – Pneumonia associada à ventilação mecânica

PDR – Microrganismos panresistentes

ROC – *Receiver operating characteristic*

RR – Risco relativo

UTI – Unidade de tratamento intensivo

XDR – Microrganismos com resistência estendida

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Frequência dos espécimes clínicos que foram submetidos à cultura no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011.....	77
Tabela 2 – Frequência dos espécimes clínicos que foram submetidos à cultura segundo a presença de microrganismos multidroga resistentes (MDR) e percentual relativo ao total de MDR e não-MDR no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011.	79
Tabela 3 – Frequência dos grupos de microrganismos que foram isolados em culturas no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011.	80
Tabela 4 – Frequência dos grupos de microrganismos que foram isolados em culturas segundo a característica de multidroga resistência (MDR) no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011.....	81
Tabela 5 – Frequência dos microrganismos que foram isolados em culturas no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011.	82
Tabela 6 – Frequência dos microrganismos que foram isolados em culturas segundo a condição de multidroga resistência no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011.	84
Tabela 7 – Características clínicas e demográficas dos pacientes que realizaram culturas no hospital do estudo segundo o isolamento de microrganismos multidroga resistentes (MDR) no período de junho de 2009 a junho de 2011.	86
Tabela 8 – Características clínicas e demográficas que foram identificadas como fatores preditores pela regressão logística pelo método <i>backward</i> para identificação de pacientes que apresentaram em culturas clínicas com isolamento de microrganismos multidroga resistentes (MDR) no período de junho de 2009 a junho de 2011.	87
Tabela 9- Coeficientes da regressão logística originais e ajustados pela técnica de <i>shrinkage</i> através do procedimento de <i>bootstrap</i> para o modelo de predição de pacientes colonizados ou infectados por MDR	88

Tabela 10 – Áreas sob as curvas ROC de cada modelo preditivo para multirresistentes aos antimicrobianos (MDR) nas amostras de construção e de validação e seus respectivos intervalos de confiança. 98

Tabela 11- Coeficientes da regressão logística originais e ajustados pela técnica de *shrinkage* através do procedimento de *bootstrap* para o modelo de predição de pacientes colonizados ou infectados por MDR com a amostra total (amostra de validação associada à de construção). Tamanho amostral 1095 pacientes. 99

Lista de Figuras

Figura 1 – Representação gráfica dos conjuntos de pacientes segundo a realização de culturas, condição de portadores de microrganismos multidroga resistentes (MDR) e culturas com isolamento de MDR..... 66

Figura 2 – Representação gráfica dos conjuntos de pacientes conforme a coleta de cultura, cultura com isolamento de microrganismo multidroga resistente (MDR), infectados/colonizados por MDR e fator preditor do estudo. 67

Figura 3 – Árvore de classificação calculada pelo algoritmo *Chi-squared-automatic-interaction-detection* (CHAID). O modelo foi construído com a inserção de todas as variáveis estudadas, a profundidade máxima permitida foi de 4 nós, o número mínimo permitido de casos no nó pai foi 50, o número mínimo de casos no nodo filho foi 20. Os quadros com contorno escuro representam os nós terminais. Os números em negrito representam as probabilidades de albergar um microrganismo multidroga resistente (MDR). 92

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Número total de pacientes que foram submetidos a, pelo menos, um exame de cultura e número de pacientes que obtiveram isolamento de, pelo menos, um microrganismo multidroga resistente (MDR) nestes exames, segundo mês e ano no hospital de estudo. 76

Gráfico 2 - Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) demonstrando a sensibilidade *versus* a especificidade do modelo de predição clínica para pacientes colonizados ou infectados por MDR criado a partir da regressão logística com os coeficientes corrigidos pela técnica de *shrinkage* calculados através do método de *bootstrap*. A área sob a curva é 80,2%. 90

Gráfico 3 - Estimativa da acurácia de calibração do procedimento de *bootstrap* para o modelo final de predição de colonização ou infecção por MDR. A figura evidencia as curvas ideal, aparente e a corrigida do viés do procedimento de *bootstrap* com 300 amostras. No topo, a frequência dos pacientes em cada probabilidade predita. 91

Gráfico 4 - Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) para as probabilidades de colonização ou infecção por microrganismos multidroga resistentes (MDR) geradas pelo modelo de árvore de classificação. A área sob a curva é 76,1%. 93

Gráfico 5 - Importância das variáveis preditoras aferidas pela floresta aleatória. Acima, a importância segundo a diminuição média na acurácia. Abaixo, a importância segundo a diminuição média no coeficiente de Gini. 94

Gráfico 6 - Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) para as probabilidades de colonização ou infecção por microrganismos multidroga resistentes (MDR) geradas pelo modelo de floresta aleatória. A área sob a curva é 87,9%. 95

Gráfico 7 – Curvas ROC (*Receiver operating characteristic*) dos modelos preditivos construídos pela regressão logística, pela árvore de classificação e pela floresta aleatória utilizando a amostra de validação externa temporal para a colonização ou infecção por microrganismos multidroga resistentes (MDR). 97

Gráfico 8 - Estimativa da acurácia de calibração do procedimento de *bootstrap* para o modelo final de predição de colonização ou infecção por MDR utilizando a amostra total de 1095 pacientes (amostra de validação associada à de construção). A figura evidencia as curvas ideal, aparente e a corrigida do viés do procedimento de *bootstrap* com 300 amostras. No topo, a frequência dos pacientes em cada probabilidade predita. 101

Lista de Quadros

Quadro 1 - Variáveis clínicas e epidemiológicas avaliadas no estudo como potenciais fatores preditivos.....	69
Quadro 2 - Variáveis microbiológicas avaliadas no estudo.	70
Quadro 3 - Fórmula da regressão logística do modelo de predição para colonização ou infecção para MDR.....	89
Quadro 4 - Fórmula da regressão logística do modelo de predição para colonização ou infecção para MDR construída a partir da amostra total de 1095 pacientes (amostra de validação associada à de construção).	100

SUMÁRIO

Resumo	xiii
Abstract.....	xvii
1- Introdução.....	35
2- Objetivos.....	64
3- Método e casuística	65
4- Resultados.....	76
5- Discussão	102
6- Conclusão	120
7- Referências bibliográficas	121
8- Anexos	135

INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), anteriormente conhecidas como infecções nosocomiais, são definidas como processos infecciosos que não estavam presentes no momento da admissão do paciente na instituição de saúde. Estas infecções são os eventos adversos mais comuns decorrentes da hospitalização e acarretam aumento da morbidade e mortalidade (1,2). Esses agravos prolongam a hospitalização, requerem mais recursos diagnósticos e terapêuticos e estão associadas ao aumento do custo da assistência (3).

Nos Estados Unidos da América, foi estimado que, em 2002, teriam ocorrido 17 milhões de infecções relacionadas à assistência em saúde. Essa estimativa conduziria a uma densidade de infecções nosocomiais da ordem de 9,3 por 1000 pacientes-dia* e uma taxa de infecção hospitalar de 4,5 por cento. O número de óbitos estimado nos hospitais americanos por infecções relacionadas à saúde, neste estudo, foi de 98.987. Desses óbitos, 35.967 teriam sido decorrentes de pneumonia, 30.665 por infecções de corrente sanguínea, 13.088 por infecções do trato urinário, 8.205 por infecções de sítio cirúrgico e 11.062 por infecções de outros sítios. As infecções relacionadas à assistência seriam a sexta maior causa de mortes nos Estados Unidos. Em 1992, o Centro de Controle de Doenças (CDC) estimou que o custo para o tratamento dessas infecções nos Estados Unidos estaria na casa dos 4,5 bilhões de dólares americanos ao ano (4).

* Para a descrição das densidades de incidência optou-se pelo uso do termo paciente-dia, já consagrado na linguagem hospitalar, em detrimento ao dia-paciente que seria uma tradução literal do inglês *patient day*.

Na Europa, estima-se que mais de dois milhões de pacientes adquiram infecções nosocomiais a cada ano e que, em função destes agravos, ocorram aproximadamente 175 mil mortes (5).

No Brasil, em um inquérito patrocinado pelo Ministério da Saúde e conduzido pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, com uma resposta de 29% dos hospitais do país, obteve-se uma taxa de nacional de infecção hospitalar de 9% com uma letalidade de 14,35% (6).

As IRAS estão associadas a dispositivos invasivos tais como as cânulas orotraqueais, os cateteres venosos centrais e os cateteres urinários. Também estão associadas às cirurgias e outros procedimentos invasivos. As infecções nosocomiais mais frequentes são a pneumonia, a infecção de sítio cirúrgico, a infecção urinária e as infecções de corrente sanguínea (5). As infecções do trato respiratório e as infecções de corrente sanguínea seriam as mais letais; já as infecções do trato urinário, as mais comuns (2).

As pneumonias adquiridas no hospital são as que apresentam a maior taxa de letalidade entre as infecções relacionadas à assistência (7). A maior parte dos casos está associada à ventilação mecânica. A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) ocorre em 10 a 20% dos pacientes ventilados por mais de 48 horas. Segundo Jarvis (7), foi estimada a ocorrência de 10 a 15 episódios de VAP por 1000 pacientes ventilados-dia. Esse agravo está associado a um aumento de 22 dias na permanência hospitalar, uma mortalidade atribuída de 27 a 43% e um custo atribuído de 15.986 dólares americanos.

Os organismos gram-negativos predominam nas pneumonias adquiridas no hospital, particularmente a *Pseudomonas aeruginosa*, o *Acinetobacter baumannii* e as

enterobactérias (8). A resistência desses agentes aos antimicrobianos tem crescido, especialmente, aos carbapenens. Em estudo recente, prospectivo, multicêntrico, realizado na Ásia (9), Chung e cols. identificaram o *Acinetobacter baumannii*, a *Pseudomonas aeruginosa*, o *Staphylococcus aureus* e a *Klebsiella pneumoniae* como os agentes mais frequentes nas pneumonias hospitalares e PAV. A condição de MDR foi identificada em 82% dos microrganismos estudados.

As infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateteres venosos centrais apresentam uma mortalidade atribuída de 2 a 15%, prolongam a hospitalização em 10 a 25 dias e estima-se um custo por episódio de 34.000 a 56.000 dólares americanos (7).

Os microrganismos gram-negativos predominam nas infecções do trato urinário adquiridas no hospital. A maioria dessas infecções está relacionada à cateterização vesical. Após o segundo dia de cateterização é estimado que o risco de bacteriúria aumente de 5 a 10% ao dia. A maioria dessas infecções é assintomática. Nos Estados Unidos, os agentes mais frequentes são, em ordem decrescente: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e *Acinetobacter baumannii* (10).

Dentre as IRAS, aquelas causadas por microrganismos com susceptibilidade diminuída aos antimicrobianos disponíveis, fornecem verdadeiros desafios aos profissionais de saúde.

Os critérios para a susceptibilidade ou resistência aos antimicrobianos têm sido definidos, do ponto de vista laboratorial e operacional, pelo Comitê Europeu em Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana, com a sigla em inglês (EUCAST), pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI) e também pelo órgão federal americano conhecido

como Administração de Alimentos e Drogas (FDA). Tanto os microrganismos gram-positivos quanto os gram-negativos veem sendo afetados por essa emergência de resistência aos antimicrobianos (11).

Embora a definição de microrganismos multidroga resistente (MDR) não seja universal é comum incluir nessa designação, os microrganismos como os *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MARSA), enterobactérias sensíveis exclusivamente aos carbapenêmicos, *Pseudomonas* spp. resistentes aos carbapenêmicos, enterococos resistentes à vancomicina, *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos.

No senso estrito, os MDR seriam aqueles que apresentam resistência *in vitro* a mais de um agente antimicrobiano. Uma iniciativa comum entre o Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) e o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC) ocorreu em Estocolmo em janeiro de 2008, com o intuito de criar definições para MDR. Esse grupo de especialistas decidiu se concentrar em definições para os *Staphylococcus aureus*, enterococos, *Enterobacteriaceae* (sendo excluídos os gêneros *Salmonella* e *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. Nessa proposta, os autores definem como MDR os agentes que apresentam resistência ou sensibilidade intermediária a, pelo menos, três classes de antimicrobianos. Essas classes foram definidas pelos autores de acordo com cada bactéria estudada. As listas estão disponíveis nos Anexos 1 a 5. Foram definidos também os microrganismos com resistência estendida aos antimicrobianos (XDR). Nesse caso, as bactérias deverão ser sensíveis a apenas duas classes de antimicrobianos. Os microrganismos panresistentes (PDR) não deverão ser sensíveis a todas as classes listadas (11).

Mattener e cols., em revisão sobre a prevenção da disseminação de microrganismos gram-negativos negativos multirresistentes, advogam que as definições de consenso para MDR do CDC e ECDC são muito complexas para serem aplicadas no dia a dia pelos clínicos. Dessa forma, sugerem uma nova definição (12).

Existem várias evidências de que as taxas de colonização ou infecção por MDR vêm aumentando. Na Alemanha, Gefferes e Gastmeier descreveram o aumento da prevalência de enterobactérias produtoras de ESBL de 0,16 pacientes por 100 internados em UTIs, em 2005, para 0,56/100 em 2009 (13).

Segundo Magiorakos e cols., a emergência de resistência em bactérias patogênicas a múltiplos antimicrobianos tem se tornado uma importante ameaça à saúde pública, já que existiriam poucos, ou mesmo nenhum, agentes antimicrobianos disponíveis para o tratamento das infecções causadas por essas bactérias (11).

As infecções por MDR são responsáveis por infecções relacionadas à assistência à saúde em todo o mundo e são as maiores responsáveis pelo incremento da mortalidade que esses agravos impõem (14). Essas infecções podem ser tratadas inadequada ou tardiamente e estão associadas a prognósticos piores (11).

Paterson e cols. conduziram um estudo de coorte, multicêntrico em sete países. Foram acompanhados os episódios de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL. A mortalidade foi elevada no grupo de pacientes que não recebeu antimicrobianos ativos contra o agente. O maior fator de proteção encontrado foi o uso de carbapenens (15).

Anderson e cols. encontraram uma associação entre o aumento da mortalidade e o atraso (maior que 72 horas) no tratamento dos pacientes com infecção de corrente sanguínea causada por *Klebsiella pneumoniae* resistentes à ceftazidima (16).

Bem-David e cols. (17) demonstraram uma diferença entre a mortalidade dos pacientes que apresentaram infecções de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* sensíveis (17%), produtoras de ESBL (22%) e resistentes aos carbapenêmicos (48%). No modelo de regressão logística, a resistência aos carbapenêmicos aparece como fator de risco independente para mortalidade com *odds ratio* (OR) de 8,17 com intervalo de confiança a 95% (IC) de 2,66 a 25,12. O escore de comorbidades de Charlson e o escore de bacteremia de Pitz também foram elencados como fatores de risco independentes.

Cosgrove e cols. realizaram uma revisão sistemática que culminou em uma meta-análise, que tinha como objetivo a avaliação da mortalidade associada às infecções de corrente sanguínea por MARSA, comparada à mortalidade das mesmas infecções causadas por *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina. Encontraram um risco relativo (RR) estimado pela OR de 1,93 (IC: 1,54 - 2,42) com p-valor menor que 0,001 (18).

As infecções por MDR também têm sido implicadas na elevação dos custos assistenciais e sociais. Roberts e cols. realizaram um estudo de coorte com o intuito de calcular o custo assistencial atribuível às infecções causadas por microrganismos resistentes (19). Chegaram a um valor de 18.588,00 a 29.069,00 dólares americanos por paciente em 2008. Calcularam também o custo social que, na coorte estudada de 188 pacientes, teria sido entre 10,7 a 15,0 milhões de dólares. Usando a estimativa mais conservadora, o custo total, que seria o custo da assistência mais o custo social, teria sido de 13,35 milhões de dólares.

Wilson e cols. (20) realizaram um estudo de caso controle com o intuito de avaliar o custo atribuível da resistência do *Acinetobacter baumannii* em uma unidade de tratamento de queimados em um hospital público de Indianápolis, no estado de Indiana, nos Estados Unidos da América. Encontraram como valor médio de acréscimo 98.575 dólares americanos nos pacientes acometidos pela forma resistente do agente.

Schwaber e cols. estudaram o custo atribuível das bacteremias ocasionadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp. produtores de ESBL tendo por controles os microrganismos não produtores dessas enzimas. Esses autores demonstraram, após o ajuste para as diferenças entre os grupos, através da análise multivariada, que a produção de ESBL permanecia como um fator preditor de mortalidade. Também era responsável pela elevação do tempo de internação, pelo aumento na demora de administração adequada de antimicrobianos e pelo aumento do custo da internação (21).

Embora exista um corpo de evidências significativo sobre o impacto na mortalidade dos pacientes afetados por esses MDR, alguns estudos, em especial de caso-controle, falharam em mostrar tal associação (22).

Em função da gravidade e do excesso de mortalidade, essas infecções são usualmente abordadas, do ponto de vista da antibioticoterapia, de forma empírica, já que não é possível aguardar os resultados dos exames microbiológicos para que se defina esta escolha inicial. Está bem documentado que o equívoco nessa escolha inicial acarreta um excesso de mortalidade (23).

Se, por um lado, a administração de antimicrobianos eficazes no momento da admissão do paciente, é fator determinante para uma melhor evolução, por outro, o uso

indiscriminado de antimicrobianos de amplo espectro é um fator preponderante na indução da resistência bacteriana.

Nesse contexto, o processo de escolha de um antimicrobiano de espectro mais restrito, baseado nos resultados das culturas, tem sido apregoado como medida essencial na preservação desses fármacos. No meio médico, o termo que tem sido usado para descrever esse processo é o descalonamento, termo ainda ausente dos dicionários e que é análogo ao termo em inglês *de-escalation* (24). No entanto, essa readequação da terapia inicial ocorre em apenas 10% das situações previstas (25).

Outra importante aplicação da predição de MDR seria na prevenção. Poder identificar os portadores desses agentes por meio de suas características clínicas e epidemiológicas, poderia propiciar a instituição de medidas preventivas, como as precauções de contato protegendo, assim, a população da instituição.

Nesse sentido, Tacconelli e cols. elaboraram um modelo preditivo para pacientes colonizados/infectados por *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (VRE). Conduziram um estudo tipo caso-controle com 412 pacientes. Realizaram uma comparação entre os pacientes que apresentaram culturas clínicas com isolamento de VRE com pacientes do hospital que não apresentaram esse patógeno. Identificaram, na regressão logística, os seguintes fatores preditores: isolamento prévio de MARSA, hemodiálise crônica, transferência de uma instituição de longa permanência para o hospital, exposição a dois antibióticos ou mais, hospitalização prévia e idade maior que 60 anos. Relacionaram pontos a esses fatores, sendo que o primeiro fator recebeu 4, o último 2 e os demais 3 pontos. Na corte de validação conduzida em outro hospital, com a somatória de 10 ou mais

pontos, obtiveram: 44% de sensibilidade, 98% de especificidade, 81% de valor preditivo positivo e 90% de valor preditivo negativo (26).

Lodise e cols. (27) elaboraram uma ferramenta de predição clínica de infecções do trato respiratório por *Pseudomonas aeruginosa* com alta probabilidade de multirresistência. Conduziram um estudo de caso-controle em que os casos foram os pacientes com a forma multirresistente do microrganismo e como controles a forma sensível. Estudaram um total de 351 pacientes. As únicas duas variáveis que se mantiveram no modelo final, construído a partir de uma regressão log-binomial, foram o número de antibióticos prévios utilizados e o tempo de permanência prévio à coleta da cultura. Outro dado importante foi que nenhuma das características clínicas estudadas esteve presente em 19% dos episódios de infecção pela forma resistente.

Assim, a capacidade de prever os pacientes que possam estar colonizados ou infectados por esses agentes é fundamental, tanto na terapêutica, quanto na prevenção.

Este cenário é agravado pela diminuição no desenvolvimento de novos antibióticos. Segundo Peleg e Hooper, uma tempestade perfeita foi criada em função do aumento da resistência bacteriana em um contexto de ausência de desenvolvimento de novas drogas. Esses autores descrevem alguns fatores que contribuiriam para isso: altos custos e longo tempo despendido no desenvolvimento de novos compostos, a crescente complexidade dos desenhos de estudos clínicos consistentes e a preocupação com a longevidade da droga, em função da emergência de resistência. Segundo Alanis, que corrobora esta visão, a era pós-antibiótica está longe de acabar (28). Já Chopra e cols. advertem que a descoberta de novas drogas ativas contra microrganismos gram-negativos seja essencial para que se evite uma catástrofe médica e social (5).

Os reservatórios conhecidos para os MDR são os hospitais, em especial, as unidades de tratamento intensivo, a assistência domiciliária à saúde, as instituições de longa permanência e a comunidade. No caso dos enterococos resistentes à vancomicina, é conhecida a implicação dos reservatórios animais. Para os *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (MARSA), é conhecido o estado de portador entre os profissionais de saúde (29).

Além dos reservatórios, algumas práticas podem contribuir para o surgimento de cepas resistentes. Um importante fator que pode contribuir para o surgimento dos MDR é a administração de doses insuficientes de antimicrobianos. Com relação ao imipenem, por exemplo, existem relatos de pacientes que apresentam convulsões com o uso de doses de 4g ao dia. Com a redução da dose para 2g ao dia, as convulsões diminuem. No entanto, com a dose de 2g ao dia a concentração inibitória mínima para *Pseudomonas aeruginosa* por tempo suficiente pode não ser alcançada contribuindo para o desenvolvimento da resistência (24).

Outro mecanismo que, possivelmente, contribui para o desenvolvimento de MDR é o uso prolongado dos antimicrobianos. Schrag e cols. realizaram um ensaio clínico, com seleção aleatória dos grupos de estudo, em crianças portadoras de *Streptococcus pneumoniae* em nasofaringe. Demonstraram que as crianças que receberam doses elevadas de ampicilina por curto espaço de tempo desenvolveram menos resistência do que as que receberam doses menores por tempo maior (30).

Outra questão importante, quando se estuda o tema da multirresistência, é que muitos desses microrganismos, a despeito de suas habilidades em sobreviver na presença de antimicrobianos, podem conviver com o hospedeiro sem causar infecção. A colonização

poderia ser definida como a presença do microrganismo na pele, mucosas, feridas abertas, excreções e secreções, mas não seriam responsáveis por nenhum sinal ou sintoma clínico de infecção (31).

A colonização dos pacientes por MDR nem sempre enseja uma infecção, no entanto, esse evento ocorre frequentemente. Jung e cols. (32) identificaram que, dos 200 pacientes colonizados por *Acinetobacter baumannii*, 54% dos pacientes evoluíram com bacteremias durante um surto.

Com o objetivo de orientar a prática assistencial, de maneira a minimizar o impacto da resistência, várias instituições se propuseram a publicar protocolos de condutas clínicas, em especial, de diagnóstico e terapêutica das infecções nosocomiais mais comuns.

No tocante às pneumonias nosocomiais, Bassi e cols. afirmam que esses protocolos devem, primeiramente, prover uma predição microbiana com o intuito de ajudar os clínicos na escolha do tratamento antimicrobiano adequado. Isso se deve à importância da instituição imediata e acurada dessa terapia para que sejam alcançados melhores desfechos nas pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) (33). Os protocolos recomendam a antibioticoterapia de acordo com o risco de colonização do paciente por MDR.

Os MDR causadores em potencial de PAV são a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MARSA), *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) (25).

Pacientes sob risco de estarem colonizados por MDR são extremamente heterogêneos, geralmente apresentam algumas comorbidades e muitos receberam antibióticos previamente ou durante a hospitalização. Dessa forma, é extremamente desafiador definir de forma acurada os fatores de risco para a colonização por MDR (33).

Trouillet e cols. (34) propuseram uma classificação para predição de patógenos causadores de PAV e consequente escolha de terapêutica adequada. Os pacientes foram estratificados com base na duração da ventilação mecânica, maior ou menor que sete dias, e o uso prévio de antimicrobianos nos quinze dias anteriores ao episódio pneumônico.

A Sociedade Americana do Tórax elaborou um protocolo em 1995 (35) que definia a estratificação dos pacientes de PAV de acordo com a severidade da doença, fatores de risco para MDR e o tempo do início do quadro clínico. As comorbidades e os procedimentos médicos específicos estavam associados à infecção por microrganismos específicos. Desta forma, as infecções por estafilococos estavam associadas ao coma, ao traumatismo cranioencefálico, diabetes e insuficiência renal. Assim também, as infecções por pseudomonas estavam associadas a prolongados períodos de internação na UTI, uso de corticosteróides, antimicrobianos e doença pulmonar estrutural.

Outro protocolo foi publicado pela Sociedade Americana do Tórax e Sociedade de Doenças Infecciosas da América em 2005 (36). Neste protocolo, ao contrário do antecessor, não se fez referência à gravidade do quadro clínico, mas chamou atenção para o uso prévio de antimicrobianos e a internação recente em instituições de saúde como os maiores fatores de risco para a aquisição de MDR. Os demais fatores de risco são diálise crônica nos últimos 30 dias, membro da família portador de MDR e imunossupressão.

Por outro lado, Rello e cols. (37) haviam publicado, previamente, estudo que demonstrava claramente que susceptibilidade dos microrganismos variava de maneira acentuada entre os hospitais e que o tratamento empírico deveria ser baseado na prevalência local dos microrganismos e de sua resistência.

Torres e cols. identificam a necessidade de validação desses protocolos. Também alertam que essas diretrizes precisariam ser adaptadas às características microbiológicas e de resistências de cada instituição (38).

Nseir e cols. realizaram um estudo prospectivo e observacional em uma UTI de Lille, França. O objetivo foi avaliar a acurácia do protocolo da Sociedade Americana do Tórax e Sociedade de Doenças Infecciosas da América de 2005. A sensibilidade e o valor preditivo negativo foram altos, 89 e 96%, respectivamente. Já a especificidade e o valor preditivo negativo foram baixos, 39 e 18%. Dessa forma, a maioria dos pacientes infectados ou colonizados por MDR estariam recebendo antibioticoterapia de largo espectro. No entanto, alertam que somente 10% dos pacientes que apresentaram fatores de risco para infecção por MDR demonstraram algum crescimento desses agentes nos exames microbiológicos. Com tão intenso uso de antimicrobianos de amplo espectro, sem a correção adequada da terapêutica, pelo descalonamento, existiria o risco de indução de resistência (25).

De forma contundente, Drinka e cols. publicaram em 2011, o dilema das instituições de longa permanência com o tratamento das pneumonias institucionais naqueles serviços. A maioria dos pacientes nessas instituições apresenta os fatores de risco relacionados no protocolo da Sociedade Americana do Tórax e Sociedade de Doenças Infecciosas da América de 2005. Dessa forma, a quase totalidade dos pacientes deveria

receber tratamento empírico com esquemas antimicrobianos de amplo espectro. O dilema é que, nesse cenário, raramente é possível a coleta de culturas, em especial do trato respiratório e, dessa maneira, seria difícil realizar o descalonamento. Os autores propõem outros critérios para a identificação de pacientes de risco nesses nosocômios (39).

Outro questionamento sobre os fatores de risco relacionados no protocolo da Sociedade Americana do Tórax e Sociedade de Doenças Infecciosas da América de 2005, foi feito por Shorr e cols. sobre as pneumonias relacionadas à assistência à saúde. Esses autores, utilizando os critérios do protocolo para esses agravos, em um estudo retrospectivo, identificaram uma especificidade de apenas 48% para detecção de pacientes com infecção por MDR, e obtiveram erro de classificação em 1/3 dos pacientes. Realizaram uma análise multivariada por regressão logística e encontraram os seguintes fatores de risco: hospitalização recente, residência em instituição de longa permanência, hemodiálise e admissão na unidade de terapia intensiva. Propuseram que cada um desses fatores fosse pontuado com os valores 4,3,2,1, respectivamente. Com esses critérios conseguiram identificar, com maior acurácia, os pacientes sob risco de pneumonia por MDR (40).

Da mesma maneira, Aliberti e cols. também propuseram um sistema de pontos para estratificar o risco de MDR em pacientes provenientes da comunidade com pneumonia. Encontraram como fatores de risco independentes, a hospitalização nos últimos 90 dias e a moradia em uma instituição de longa permanência (41).

Augustin e cols. estudaram os possíveis fatores de risco para a peritonite pós-operatória por MDR. Na regressão logística, encontraram como único fator de risco independente o uso de antimicrobianos de amplo espectro utilizados entre a primeira

intervenção e a reoperação. Além disso, identificaram que apenas associações de carbapenens, glicopeptídeos e aminoglicosídeos poderiam fornecer espectro de ação compatível com as resistências encontradas entre os microrganismos envolvidos (42).

A literatura internacional apresenta um número elevado de publicações sobre avaliação de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de colonização ou infecção por MDR. São conhecidos vários fatores de risco para colonização ou infecção por esses microrganismos.

Fish e Ohlinger descrevem em uma revisão (43), que o aumento da resistência bacteriana está relacionado a variáveis como a gravidade das doenças dos pacientes internados nas UTIs, os dispositivos invasivos como os tubos orotraqueais, cateteres vasculares e urinários, permanência hospitalar prolongada, imunossupressão, desnutrição e a fácil transmissão institucional de patógenos multirresistentes, devido à baixa aderência às práticas de controle de infecção pelos profissionais de saúde, contaminação de equipamentos e, frequentemente, superpopulação de pacientes nessas unidades. O aumento da prevalência de patógenos resistentes entre os residentes de instituições de longa permanência também tem sido uma importante fonte para esses microrganismos nas UTIs. Todos esses fatores coadunam para fazer das UTIs o epicentro da resistência antimicrobiana dos pacientes hospitalizados.

Jung e cols. identificaram como fatores de risco independentes para bacteremias por *Acinetobacter baumannii* multidroga resistentes, a presença de infecção e insuficiência respiratória na internação na UTI, manutenção da assistência ventilatória, manutenção de tubo traqueal ao invés da traqueostomia, inserção recente de cateter venoso central (CVC),

bacteremia causada por outro microrganismo após a colonização por *Acinetobacter baumannii* multidroga resistente e antibioticoterapia prévia (32).

Em Israel, Smolyakov e cols. avaliaram os fatores de risco para a infecção de corrente sanguínea por *Acinetobacter baumannii*. Em uma análise multivariada, encontraram como fatores de risco independentes a internação em unidade de terapia intensiva e uso prévio de aminoglicosídeos (44).

Tumbarello e cols. avaliaram os fatores de risco para bacteremias por *Proteus mirabilis* multirresistentes por intermédio de um estudo de caso-controle. O grupo controle era composto pelos pacientes que apresentaram bacteremias pelas formas sensíveis da bactéria. O isolamento em hemoculturas da forma resistente esteve associado, de forma independente, com a transferência de uma instituição de longa permanência, terapia prévia com uma fluoroquinolona ou uma oximino-cefalosporina (cefalosporinas de terceira geração), cateterização urinária e hospitalização prévia (45).

Outro estudo de Tumbarello e cols. avaliou os fatores de risco em um estudo caso-controle para infecções de corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Na primeira comparação realizada entre os pacientes com a forma MDR e pacientes selecionados da população da mesma unidade do hospital, encontraram como fatores de risco independentes, o cateter venoso central, antibioticoterapia prévia e terapia com corticosteróides. No segundo grupo, compararam os pacientes com infecção de corrente sanguínea causada por *Pseudomonas aeruginosa* não-MDR com os controles do primeiro grupo. Os autores encontraram a infecção de corrente sanguínea prévia, a contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm^3 , o cateter vesical de demora e o cateter venoso central como fatores de risco independentes (46).

Cao e cols. relataram como fatores de risco independentes para infecções nosocomiais por *Pseudomonas aeruginosa* multidroga resistente, em um estudo de caso-controle com 44 casos e 68 controles, o uso prévio de carbapenens e a ventilação mecânica (47). Este estudo foi realizado em Pequim, China.

Defez e cols. conduziram um estudo caso-caso-controle, conforme proposto por Kaye (48), em um hospital de Nimes, França. Ao contrário da maioria dos estudos, optaram por incluir todos os pacientes do hospital, ao invés de limitar a setores específicos, como as UTIs. Utilizando como grupo controle pacientes sorteados entre toda a população hospitalar, encontraram como fatores de risco independentes para infecções nosocomiais por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente o uso de β -lactâmicos, de fluoroquinolonas, a idade, pacientes com mais idade, transferência de outra unidade, pacientes restritos ao leito, cateterização urinária e alimentação por cateter nasogástrico. Na segunda avaliação, utilizaram como controles pacientes com infecções nosocomiais por *Pseudomonas aeruginosa* sem multirresistência. Na regressão logística, identificaram o uso de fluoroquinolonas como fator de risco e, como fator de proteção, o paciente ter sido submetido à cirurgia (49).

Em outro estudo tipo caso-caso-controle, Montero e cols. também estudaram possíveis fatores de risco para aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Definiram como multirresistência os agentes que apresentaram sensibilidade somente à colistina e/ou amicacina. Os casos foram selecionados entre os pacientes com isolamento da forma resistente da bactéria, tendo como controles, no primeiro comparativo, pacientes sem o isolamento de pseudomonas. Na segunda avaliação, foram usados como controles, os pacientes com isolamento da forma totalmente sensível do microrganismo. Nas duas

comparações encontraram com fatores de risco independentes: o sexo masculino, a hospitalização prévia, o isolamento simultâneo em outro paciente da forma resistente no hospital, o índice de severidade de doença, o uso de quinolonas e o de carbapenems (50).

Recentemente, Peña e cols. (51) estudaram os fatores de risco para o desenvolvimento de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* com resistência estendida (XDR), conforme os critérios do CDC e ECDC (11). Estes autores encontraram como fator de risco independente para bacteremia pela forma XDR, o uso prévio de fluoroquinolonas. Nesse estudo, um dado que chamou atenção foi de que, em tese, os MDR seriam considerados menos agressivos, com menor virulência. Estudos animais e in vitro sugeriram que os genes ou as mutações que conferem resistência, alterariam a virulência e o desempenho metabólico dos MDR. Nesse caso, demonstrou-se o oposto, ou seja, as formas XDR foram mais aptas a causar bacteremia.

Schoevaerds e cols. (52) conduziram um estudo de coorte, prospectivo, com culturas de vigilância em pacientes internados em uma instituição geriátrica, por um período de 12 meses. Foram realizados coletas de *swabs* nasal, axilar, inguinal e anal, tanto na internação, quanto na alta. Os fatores de risco independentes para colonização por ESBL na admissão foram os contatos múltiplos com hospitais no último ano, uso crônico de cateter e alto nível de dependência. Para a colonização por MARSAs, os fatores de risco foram: feridas crônicas, o uso de antiácido e o alto nível de dependência.

Em Xangai, China, Zhong e cols. estudaram os fatores de risco relacionados à infecção por MDR em 217 pacientes submetidos a transplante de fígado. Como fatores de risco independentes para infecções por gram-negativos MDR identificaram o uso estendido

de antibióticos antes do transplante e a entubação traqueal por mais de 72 horas após o procedimento (53).

Lin e cols. conduziram um estudo de caso-controle pareado no departamento de emergência de um hospital em Taiwan. Objetivaram avaliar os possíveis fatores de risco para bacteremias por bactérias produtoras de ESBL. Esses autores utilizaram pacientes que apresentaram bacteremias por microrganismos não produtores de ESBL como grupo controle. O uso do cateter vesical de demora e o uso prévio de antimicrobianos foram identificados como fatores de risco independentes na regressão logística (54).

Na Turquia, Horasan (55) e cols. realizaram estudo retrospectivo entre pacientes com tumores malignos sólidos que desenvolveram infecções hospitalares e avaliaram possíveis fatores de risco para infecções por MDR. Na análise multivariada, usando regressão logística, encontraram como fatores independentes a duração da internação, o paciente ter sido submetido a uma cirurgia, o uso de glicopeptídeos e o uso de cefalosporinas de terceira geração.

Na Tailândia, Anunnatsiri e Tonsawan estudaram, entre 2005 e 2007, bacteremias por *Acinetobacter baumannii* e encontraram como fatores de risco independentes para infecções pelas cepas multidroga resistentes à admissão em UTI, uso prévio de betalactâmicos associados aos inibidores de betalactamases e uso prévio de carbapenens (56).

No Brasil, entre 1996 e 1998, Dantas e Moretti-Branchini identificaram a ventilação mecânica e a entubação nasogástrica como fatores de risco independentes para a

colonização por MDR em uma unidade de internação adjacente ao departamento de emergência de um hospital universitário na cidade de Campinas (57).

No Rio de Janeiro, Brasil, Nouér e cols. (58), realizaram um estudo de caso-controle comparando três grupos de pacientes. Os colonizados/infectados por *Pseudomonas aeruginosa* multidroga resistente portadora do gene bla_{SMP} (metalo-β-lactamase São Paulo), um segundo grupo que apresentava colonização/infecção por *P. aeruginosa* multirresistente que não carregava o referido gene, e um terceiro grupo, o grupo controle, de colonizados/infectados por *P. aeruginosa* não multirresistente. Na análise multivariada, encontraram como fator de risco para o microrganismos carreador do gene o uso de fluoroquinolona. Já para a pseudomonas que não carregava o gene, o uso da cefepima foi o fator detectado. O microrganismo portador do gene apresenta como característica fenotípica resistência a todas as classes de antimicrobiano, exceto às polimixinas.

O CDC conduziu um estudo de caso-controle em um hospital de West Virginia, Estados Unidos, com o intuito de identificar possíveis fatores de risco para um surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC). Os casos foram definidos entre os pacientes que apresentaram isolamento do agente em culturas. Os controles foram identificados entre os pacientes que apresentaram isolamento das formas sensíveis do agente aos carbapenens no mesmo período no hospital de estudo. Os pesquisadores identificaram na regressão logística a história de internação prévia em uma instituição de longa permanência específica, ter sido admitido proveniente desta mesma instituição, história de internação prévia no hospital e a história de identificação de MDR, como fatores de risco independentes (59).

Em Madri, Espanha, Sánchez e cols. estudaram os fatores de risco para colonização/infecção por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente em uma unidade de queimados de 10 leitos durante um surto. Identificaram como fatores de risco independentes, na regressão logística, queimaduras da cabeça e pescoço e o elevado índice abreviado de severidade de queimadura (60).

Hyle e cols. (61) conduziram um estudo de caso-controle na Filadélfia, Pensilvânia, Estados Unidos, para identificar possíveis fatores de risco para infecções por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL, mas que também fossem resistentes ao co-trimoxazol, às fluoroquinolonas e aos aminoglicosídeos. Compararam os casos de ESBL MDR, assim definidos, com os de ESBL sem MDR. Não encontraram qualquer fator de risco independente, exceto, o agente infeccioso ser uma *Klebsiella pneumoniae*. Os autores concluem que a transmissão horizontal deve ser o maior fator para o desenvolvimento de infecções pela forma MDR e sugerem que medidas mais agressivas de controle de infecção sejam adotadas.

Ruppé e cols., na França, conduziram um estudo em que todos os pacientes foram submetidos à cultura de *swab* anal, na tentativa de identificar possíveis características clínicas que pudessem prever o estado de portador, ou não, de enterobactérias produtoras de ESBL. A única característica preditora identificada foi a de já se conhecer o estado de portador para o MDR. Como na França todos os pacientes portadores de MDR são sistematicamente submetidos a precauções de contato, ou autores realizaram uma nova análise multivariada que identificou apenas o uso de antimicrobiano prévio como fator de risco. Os autores interrogam se as $ESBL_{CTX-M}$ têm se disseminado de forma independente

dos fatores de risco conhecidos. Afirmam que a única forma de conhecer a situação de portador de um paciente é realizando o exame na admissão (62).

Pode-se observar que o número de possíveis fatores de risco possivelmente implicados na aquisição de MDR é vultoso. Além da dificuldade em identificar fatores de risco no campo teórico da causalidade, existem questões metodológicas importantes nesses estudos, algumas das quais já foram abordadas de forma sistemática.

Os estudos de caso controle têm sido usados com frequência na avaliação dos potenciais fatores de risco para MDR. A edição de abril de 2005 do periódico *Infection Control and Hospital Epidemiology* publicou três artigos relacionados à discussão específica desse método no estudo dos fatores de risco para MDR. D'Ágata (63) ressalta, no editorial, as vantagens, mas também, os principais problemas enfrentados. Entre as vantagens está a possibilidade de avaliar eventos raros. Os estudos de coorte, quando comparados aos de caso-controle, seriam mais dispendiosos porque teriam que acompanhar um número muito maior de pacientes para que os desfechos pudessem ser identificados. Os estudos de caso-controle partem do desfecho para a exposição, permitindo uma análise imediata dos fatores de risco. Com relação aos potenciais problemas, encontram-se os vieses de identificação e de seleção. Entre os vieses de identificação, ressalta-se o viés de memória, quando um paciente que tenha sofrido uma infecção por MDR tenha, em sua memória, uma história mais intensa do uso de antimicrobianos do que um paciente que não tenha apresentado essa afecção. Isso poderia gerar uma associação entre MDR com uso de antimicrobiano mais importante do que seria na realidade. Já o viés de seleção ocorreria quando a seleção de casos ou controles estivesse na dependência das variáveis de risco em

estudo. Esses seriam problemas comuns aos estudos de caso-controle. No entanto, existem problemas específicos relacionados ao estudo dos fatores de risco para MDR.

Um problema específico seria o desfecho. Culturas de vigilância ou culturas clínicas? As primeiras seriam utilizadas para diagnosticar a colonização pelos MDR. Já as culturas clínicas são utilizadas para diagnosticar uma infecção. Dessa forma, os fatores de risco identificados em um estudo, baseado em culturas clínicas, pode detectar associações entre o fator em estudo e a doença e não, necessariamente, entre a variável e o MDR. Assim, uma avaliação da associação entre a presença de cateteres venosos centrais e MDR se, baseadas em culturas clínicas, poderia identificar o cateter venoso central como fator de risco para MDR quando, na verdade, este dispositivo seria um fator de risco para infecção relacionada ao cateter e, por isso, a cultura teria sido solicitada. Em função disso, as culturas de vigilância seriam mais apropriadas para esse tipo de avaliação. O problema é que essa prática gera custo e, dependendo da cultura, maior desconforto e risco para os pacientes.

Outro problema identificado por D'Ágata foi o da análise da resistência a um ou a múltiplos antimicrobianos (63). Muitos trabalhos estudam exclusivamente a resistência a um antimicrobiano, quando, na realidade, os microrganismos são multirresistentes. A autora exemplifica os vieses encontrados em um estudo em que os fatores de risco identificados mudam, caso a multirresistência seja levada em conta. Assim, uma associação entre resistência ao ciprofloxacino e o uso deste antimicrobiano foi identificada, porém quando se analisam os mesmos microrganismos do ponto de vista da multirresistência, a exposição a outros antimicrobianos também se apresenta como fator de risco.

Da mesma maneira, um estudo de caso-controle que comparou duas classificações diferentes de uso prévio de antimicrobianos demonstrou que, considerar o espectro de ação e não, a classe do antimicrobiano altera a avaliação dos fatores de risco. Os autores sugerem que a definição de uso prévio de antibióticos seja claramente informada e justificada nos trabalhos que pretendam realizar tal análise (64).

Outro problema comum aos estudos é a falta de uma definição clara do que seja exposição aos antibióticos. Várias definições são encontradas, desde variáveis dicotômicas, como tendo feito uso ou não, quanto variáveis contínuas, onde é avaliado o número de dias de uso. Também são encontradas diferentes definições de exposição prévia ao antimicrobiano. Qual o tempo mínimo e máximo necessário antes das coletas das culturas para que o paciente que fez uso desses fármacos seja considerado exposto? De fato, não há uma orientação clara. A autora sugere, apenas, que as definições sejam claramente descritas nos trabalhos (63).

Outra questão diz respeito à pressão de colonização. Um dos fatores de risco que precisa ser avaliado é a quantidade de pacientes colonizados na instituição ou unidade assistencial, visto que a transmissão horizontal dos MDR pode ser o principal fator de risco envolvido. Isso é de especial relevância quando se investigam associações de risco em períodos de surtos.

É costumeiro o comentário, entre os epidemiologistas, que o segredo dos estudos de caso-controle reside na escolha de um grupo controle adequado. Talvez, essa seja a tarefa mais complexa nesse tipo de estudo quando se deseja avaliar os fatores de risco para MDR. D'Ágata descreve dois grupos que frequentemente são utilizados como fontes de controles nesse cenário (63). O primeiro grupo de controles seria o formado pelos pacientes

que não apresentaram o MDR em estudo. O segundo grupo de controles seria aquele formado pelos pacientes que apresentaram culturas com isolamento das formas sensíveis do microrganismo em estudo. O primeiro poderia identificar fatores de risco inerentes à bactéria em estudo e não à forma multirresistente. O segundo poderia superestimar a relação entre a forma resistente e o uso de antimicrobianos, uma vez que o uso da droga poderia impedir o crescimento em culturas das formas susceptíveis. Harris *et al* estudaram esses efeitos em uma revisão sistemática (65).

Como proposta para enfrentar essa dificuldade, Kaye e cols. descreveram o estudo de caso-caso-controle (48). A idéia básica é a realização de dois estudos de caso-controle. No primeiro, se compara o grupo de pacientes com o microrganismo resistente com um grupo controle selecionado entre pacientes que não apresentam o agente. No segundo estudo, comparam o grupo composto por pacientes com isolamento do microrganismo sensível com o mesmo grupo controle anterior. A proposta é que seja feita uma comparação entre os fatores de risco independentes encontrados nas duas situações, na tentativa de identificar a contribuição da resistência na recuperação do microrganismo resistente nas culturas.

Outra questão abordada é que tipo de paciente não apresenta o microrganismo resistente em estudo. Os que realizaram alguma cultura e não apresentaram isolamento do agente, ou seja, apresentaram uma cultura negativa? Pacientes que não realizaram qualquer exame de cultura? Harris e cols. (65) discutem essa questão e identificam que, no segundo caso, pode haver o viés de classificação, já que pacientes que não realizaram qualquer cultura podem, na verdade, serem portadores da bactéria resistente. O outro viés, mais óbvio, é o fato de que os pacientes que não realizaram culturas devem apresentar quadros

clínicos mais tênues do que os casos e, justamente por isso, as culturas não foram solicitadas. Harris afirma que a escolha do grupo controle depende não somente da pergunta a ser respondida, mas também da generalização que se pretende fazer. Dessa forma, um estudo realizado com controles retirados apenas, dos pacientes que apresentaram culturas negativas, só poderá ser generalizado para aquela população da qual foi selecionado.

Outro questionamento do método diz respeito aos estudos de caso-controle que avaliam a mortalidade. Segundo D'Ágata (63), o tempo de permanência hospitalar e a severidade da doença precisam ser avaliados em conjunto com a mortalidade, já que pacientes mais graves, que permanecem mais tempo no hospital, apresentam maior chance de infecção/colonização por um MDR. Assim, a associação entre MDR e mortalidade poderia estar enviesada. Além da gravidade da doença, haveria necessidade também, de haver um controle das comorbidades.

McGregor e cols. estudaram o Índice de comorbidades de Charlson e o Escore de Doença Crônica como preditores de infecções por VRE e MARSAs. As duas medidas de comorbidades apresentaram fraco desempenho avaliado pelas curvas *Receiver operating characteristic* (ROC). As áreas sobre as curvas do Índice de Charlson e do Escore de Doença Crônica foram 0,670 e 0,647 respectivamente (66).

Por último, D'Ágata (63) alerta para um problema comum em toda a literatura médica, o problema da multiplicidade. É muito frequente observar que, ao estudar inúmeros possíveis fatores de risco, os autores realizem 20 ou mais testes de hipóteses na mesma amostra de estudo, muitas vezes, com amostras pequenas. Há que se ter em conta que, com

esse número de testes, é possível que algum deles apresente um resultado estatístico significativo pelo acaso.

Em uma revisão sistemática publicada em 2001, Harris e cols. (67) identificaram 37 estudos que propuseram algum antimicrobiano específico ou classes de antimicrobianos como fatores de risco para MDR e utilizaram estudos de caso-controle. Tentando avaliar a qualidade dos artigos, os autores identificaram que 13 escolheram o grupo controle adequado, 11 realizaram algum ajuste para o tempo de risco e 27 ajustaram para comorbidades.

Harris e cols. (68) se propuseram a comparar a magnitude de dois vieses nos estudos de caso-controle relacionados à avaliação de resistência bacteriana. O primeiro seria o viés de identificação causado pela seleção de pacientes para o grupo controle que não realizou qualquer cultura. Estes pacientes poderiam ser colonizados/infectados por microrganismos resistentes e não se saber porque não realizaram qualquer cultura. O segundo viés seria o de seleção, quando se utilizam pacientes que realizaram culturas e, por isso mesmo, tenderiam a ser, sob o ponto de vista clínico, muito mais graves do que a população hospitalar geral. Este seria o viés de gravidade da doença. Nas duas situações, os vieses tenderiam a diminuir o OR, no entanto os resultados encontrados pelos autores permitem inferir que o viés de identificação possui menor magnitude do que o viés de seleção. Dessa forma, quando a pergunta a ser respondida estivesse relacionada a fatores de risco causais para microrganismos resistentes a antimicrobianos seria mais indicado o uso de controles oriundos de toda a população do hospital. Já quando a pergunta estiver relacionada a possíveis fatores de risco para a positividade de uma cultura para um agente

resistente e que tenha sido solicitada em função de uma suspeita clínica, o grupo controle mais adequado seria composto por pacientes que realizaram pelo menos uma cultura.

As assertivas desses autores certamente têm seus limites. Lembrando o que orienta Schlesselman em sua obra clássica (69), “os indivíduos selecionados como controles não devem ser somente livres da doença em estudo, mas devem também ser similares aos casos com respeito ao potencial de exposição”. Nem todos os indivíduos são susceptíveis à infecção-colonização por MDR, pois existem fatores condicionantes para este estado. À exceção dos MARSAs, os demais microrganismos constituem, em indivíduos sadios, apenas uma flora transitória que, em algumas horas após o contato, simplesmente se esvanecem. É o que acontece com os profissionais de saúde que podem ser vetores, mas dificilmente permanecerão albergando MDR (70). Existem muitos motivos para um paciente ser internado e, alguns dos pacientes, ou estão muito próximo do estado de higidez, ou foram minimamente invadidos. Certamente, nessas situações, o potencial de exposição desses pacientes é mínimo.

Ponderando essas posições, quando se pensa em avaliar, por meio de estudos de caso-controle, fatores de risco em que os casos foram identificados por culturas clínicas, talvez o mais indicado fosse que os controles apresentassem o mesmo risco que os casos de terem um exame microbiológico solicitado.

Os estudos de natureza etiológica procuram abordar os fatores de risco da maneira mais acurada possível. Já no que concerne aos modelos preditivos, segundo Steyerberg (71), o pesquisador pode ter uma conduta mais pragmática. Dessa maneira, os modelos de predição tendem a incluir variáveis que estejam facilmente disponíveis, que não apresentem elevado custo para serem obtidas e possam ser aferidas com razoável precisão. Nesse

contexto, o objetivo é criar um modelo aplicável na prática clínica diária. Os modelos de predição podem informar médicos e pacientes à probabilidade de um determinado desfecho tanto no diagnóstico quanto no prognóstico.

OBJETIVOS

- 1) Identificar fatores preditivos para a colonização ou infecção por MDR;
- 2) Construir e validar um modelo clínico preditivo para identificação de pacientes colonizados ou infectados por MDR.

MÉTODO E CASUÍSTICA

Esse estudo foi conduzido em um hospital geral, nos primeiros três anos de sua inauguração, no interior do Estado de São Paulo, Brasil. Esta instituição conta com uma UTI e uma unidade coronariana com 10 leitos cada uma, um centro cirúrgico que realizou cerca de 360 cirurgias por mês de alta complexidade, como cirurgias cardíacas e neurocirurgias, no último ano. O hospital não conta com um pronto-socorro, sendo a porta de entrada uma unidade de pronto atendimento e hospital-dia localizados em um outro bairro da cidade. Possui dois andares de enfermarias com 19 quartos cada. Os quartos são reversíveis em enfermarias de dois leitos. Não há serviço de maternidade, pediatria, terapia intensiva pediátrica ou neonatal.

Por ocasião da inauguração, o time do controle de infecção instituiu um sistema de vigilância epidemiológica ativo, quando foi proposto o acompanhamento de todos os pacientes internados até a sua alta. Nesse acompanhamento, além dos diagnósticos das infecções hospitalares, foram coletadas as informações sobre todos os exames de culturas realizadas no hospital.

A instituição conta com um sistema de prontuário e de ferramentas de gestão totalmente informatizado. Tanto o laboratório quanto o núcleo executivo do controle de infecção dispõe de ferramentas próprias nesse sistema que permitem ter acesso a informações do prontuário do paciente e dos resultados dos exames laboratoriais.

Foi conduzido um estudo do tipo caso-coorte para identificar os possíveis fatores preditores entre variáveis clínicas e epidemiológicas para infecção/colonização por MDR.

Foram avaliadas todas as culturas solicitadas pelos médicos para pacientes com infecções suspeitas (culturas clínicas) realizadas no hospital. Os microrganismos foram classificados entre MDR ou não MDR, conforme o consenso do CDC e ECDC (11). Foram considerados casos, todos os pacientes que apresentaram alguma cultura, coletada de qualquer sítio, com isolamento de MDR durante a internação. Os pacientes transferidos de outras instituições que já apresentassem informação sobre identificação de MDR na internação foram excluídos do estudo. Os controles foram todos os outros pacientes que realizaram algum tipo de cultura e não apresentaram como resultado qualquer MDR.

A Figura 1 e a Figura 2 tentam representar graficamente as subpopulações estudadas.

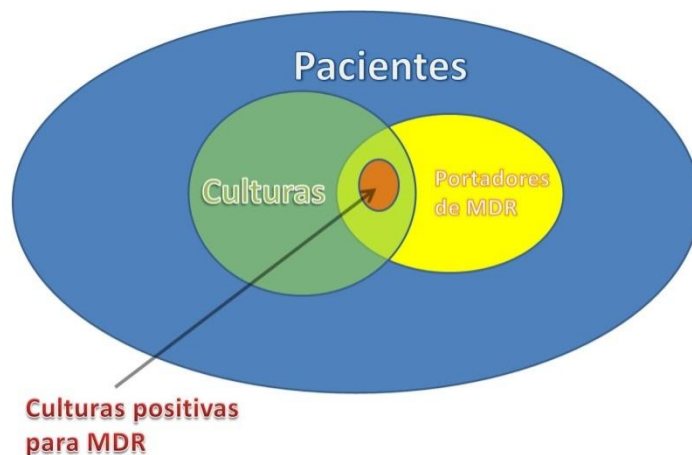


Figura 1 Representação gráfica dos conjuntos de pacientes segundo a realização de culturas, condição de portadores de microrganismos multidroga resistentes (MDR) e culturas com isolamento de MDR.



Figura 2 Representação gráfica dos conjuntos de pacientes conforme a coleta de cultura, cultura com isolamento de microrganismo multidroga resistente (MDR), infectados/colonizados por MDR e fator preditor do estudo.

As variáveis estudadas e suas respectivas definições são apresentadas no Quadro 1. As variáveis foram coletadas retrospectivamente, a partir do prontuário eletrônico. Foram confeccionadas duas planilhas independentes no programa Microsoft Office Excel 2007®. A primeira foi elaborada com as variáveis descritas, exceto o tempo entre a internação e a coleta da cultura. Uma segunda, com os dados microbiológicos das culturas coletadas e o tempo entre a internação e a coleta da cultura. Os citados períodos de tempo foram considerados para os casos como o tempo entre a internação e a coleta da primeira cultura com isolamento de MDR. Os controles tiveram os períodos contabilizados como o tempo entre a internação e a coleta da última cultura. Os períodos de tempo foram contados em dias. Em vários estudos, a variável preditora tempo de internação é frequentemente transformada para uma escala logarítmica (72).

Os casos foram considerados apenas na primeira internação.

As duas planilhas continham o número do atendimento do paciente, o que permitiu a confecção de uma planilha final consolidada. Essa medida teve por objetivo evitar possíveis vieses na coleta dos dados em função do conhecimento do desfecho.

Quadro 1 Variáveis clínicas e epidemiológicas avaliadas no estudo como potenciais fatores preditivos

Fator Preditor	Definição
Gênero	Masculino/feminino
Idade	Mensurada em anos
Internação em 180 dias	Qualquer internação, inclusive em assistência domiciliária por qualquer período
Paciente transferido de outro hospital	Paciente proveniente de qualquer outra instituição de saúde que não a unidade de pronto atendimento própria
Internação clínica vs. cirúrgica	Internação motivada por indicação clínica ou cirúrgica
Uso de antimicrobiano prévio	
a) Não	Não fez qualquer uso de antimicrobianos
b) Preventivo	Uso de antibiótico preventivo conforme protocolo de fratura exposta do hospital
c) Profilático	Fez uso de antibioticoprofilaxia cirúrgica conforme o protocolo do hospital (uso por, no máximo, 48 horas)
d) Profilático e terapêutico	Além do esquema descrito acima fez uso de outros antimicrobianos
e) Terapêutico	Fez uso de qualquer outro esquema antimicrobiano por qualquer período antes do término do período de observação
Tempo de internação até a cultura	
a) Casos	Dias entre a internação e a coleta da primeira cultura positiva para MDR
b) Controles	Dias entre a internação e a coleta da última cultura
Traqueostomia	Presença de traqueostomia em qualquer momento
Ventilação mecânica invasiva	Pacientes que foram submetidos à ventilação invasiva por mais de 24 horas
Cateter vesical de demora	Pacientes que foram submetidos à cateterização vesical de demora por mais de 24 horas
Cateter venoso central	Presença de cateter venoso central em qualquer momento
Cateter nasoentérico	Presença de cateter nasoentérico em qualquer momento
Índice de comorbidades de Charlson ⁷³	Pontuação da escala de Charlson tendo em vista os diagnósticos no momento da internação – Anexo 6
Doenças referidas na internação	Lista de diagnósticos relatados no momento da internação

Obs. Os dados coletados na segunda planilha de resultados microbiológicos estão elencados no Quadro 2.

Quadro 2 Variáveis microbiológicas avaliadas no estudo.

Variável	Definição
MDR	Paciente que apresentou pelo menos uma cultura com isolamento de MDR conforme definição CED ECDC
MARSA	Paciente que apresentou pelo menos uma cultura com isolamento de MARSA
ESBL	Paciente que apresentou pelo menos uma cultura com isolamento de ESBL, conforme definição do laboratório
Bacilo gram-negativos negativo não fermentador resistente aos carbapenems (NFRC)	Paciente que apresentou pelo menos uma cultura com isolamento de NFRC
Material cultivado	Conforme declarado no resultado da cultura
Número de aspirados traqueais	Número de aspirados traqueais submetidos à cultura no paciente em questão
Número de pontas de cateteres venosos centrais	Número de pontas de cateteres submetidas à cultura no paciente em questão
Número de uroculturas	Número de uroculturas realizadas no paciente em questão
Número de hemoculturas	Número de hemoculturas realizadas no paciente em questão
Número de culturas realizadas	Total de culturas realizadas por cada paciente, incluindo hemoculturas

Os números de aspirados traqueais, pontas de cateteres venosos centrais, uroculturas e hemoculturas foram considerados para cada paciente em função da conhecida diferença das taxas de colonização destes exames.

Os MARSA foram considerados conforme a sensibilidade à oxacilina. Desta maneira, cepas de MARSA resistentes, exclusivamente, à oxacilina foram consideradas MDR ainda que não apresentassem resistência a três ou mais classes de antimicrobianos conforme o critério do CDC-ECDC (Anexo 5). Os não fermentadores foram considerados

resistes aos carbapenems (NFRC) quando a cepa se mostrou resistente ao imipenem ou ao meropenem. O critério do CDC-ECDC não prevê a avaliação de outras espécies de pseudomonas, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e demais não fermentadores. Dessa forma, apesar de toda a resistência eventualmente demonstrada por esses agentes, todos foram considerados não-MDR.

Os microrganismos foram identificados e submetidos aos testes de sensibilidade aos antimicrobianos em equipamento de automação Vitek II bioMerriex® conforme as recomendações do CLSI (Anexos 7 a 9).

Os dados coletados foram consolidados em tabelas utilizando o programa Epi-Info for Windows versão 3.5.1 do CDC (74), considerando os respectivos intervalos de confiança fornecidos pelo software. As variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste U de Mann-Whitney e as variáveis discretas pelo χ^2 de Pearson ou pelo teste exato de Fisher, quando indicado. O nível de significância considerado foi de 0,05.

Os modelos de predição clínica foram elaborados pelos métodos de regressão logística, árvores de classificação e floresta aleatória.

A regressão foi construída utilizando-se todas as variáveis demográficas e clínicas estudadas, sendo a eliminação, realizada pelo método *backward*. As *odds ratio* e seus intervalos de confiança a 95% foram calculados. Para o modelo de regressão logística, a variável tempo de internação até cultura foi transformada em seu logaritmo natural.

O principal objetivo de qualquer modelo preditivo é que suas predições sejam válidas em indivíduos fora da amostra que o originou (validade externa). Segundo Steyerberg, o problema chave da validade é o que, em língua inglesa, ficou conhecido

como *overfitting*, ou seja, de que os dados da amostra original, que serviram como base para a construção do modelo, ficam bem descritos, mas as previsões geradas não são válidas para novos sujeitos. No entender do autor, o *overfitting* seria responsável por um otimismo sobre o desempenho do modelo em uma nova população. Ainda segundo Steyerberg, uma solução possível seria o *shrinkage* (contração). Esse conjunto de técnicas permitiria calcular estimativas mais conservadoras para os coeficientes da regressão logística e, dessa forma, corrigir o otimismo do modelo (75). Autores como Steyerberg e Harrell (76) advogam que a técnica de reamostragem conhecida por *bootstrap* tem papel central na correção do *overfitting* e do otimismo dos modelos preditivos.

A técnica de reamostragem *bootstrapping* pode ser considerada um caso particular de experimento de Monte Carlo, já que repousa na simulação aleatória de novas amostras. De forma geral, o método de Monte Carlo se refere a um experimento baseado na simulação de números aleatórios. O termo *bootstrapping* faz alusão a um personagem, o Barão de Münchhausen, que teria a capacidade de sair de um atoleiro puxando as próprias tiras das botas (*bootstrap*) que vestia. A técnica de *bootstrapping* mimetiza o processo de amostragem da população original. Como se dispõe apenas de uma amostra da população, este processo não é verdadeiramente possível, de forma similar à lenda do Barão. As amostras de *bootstrap* são escolhidas aleatoriamente com reposição. Dessa forma, um indivíduo da amostra original pode ser escolhido várias vezes, enquanto outro pode não ser escolhido. Estas novas amostras possuem o mesmo tamanho da amostra original. Idealmente, os modelos são construídos em cada uma das novas amostras e, posteriormente, calculam-se valores médios representativos do total dos modelos construídos (77).

Seguindo essa linha metodológica, neste estudo, a validação interna do modelo criado pela regressão logística foi realizada pelo método de reamostragem *bootstrap*, considerando todas as variáveis demográficas e clínicas estudadas. A calibração do modelo também utilizou o método *bootstrap*. Os coeficientes da regressão foram submetidos ao *shrinkage*, sendo esses novos coeficientes apresentados como modelo final. O gráfico de calibragem foi construído e a análise estatística foi desenvolvida no software R versão 2.15.0 (78) com o pacote rms (79).

Além dos tradicionais modelos de regressão logística conhecidos dos profissionais da área da saúde, outras técnicas estatísticas podem ser utilizadas para a construção de modelos preditivos. Especial atenção tem sido dada aos modelos de árvore de classificação. Estes modelos apresentam como característica básica uma estrutura hierárquica que é representada como uma árvore invertida, que se desenvolve da raiz para as folhas. Em cada nível da árvore são realizadas divisões do espaço amostral até que essas subdivisões não sejam mais possíveis, criando assim, os nós terminais. As vantagens habitualmente identificadas para o uso dessa técnica constituem: fácil entendimento do modelo final, ausência dos pressupostos dos modelos paramétricos, possibilidade do uso de grande número de variáveis preditivas, em qualquer escala de medida, sem necessidade de transformação, possibilidade de integração de relações complexas entre as variáveis preditivas, como no caso das interações. As principais desvantagens seriam: a instabilidade, pois qualquer mudança no espaço amostral pode acarretar profundas alterações no modelo final e a fragmentação dos conceitos, já que pode ocorrer a replicação de sub-árvores (80).

Dessa forma, o segundo modelo de predição clínica foi elaborado com a construção da árvore de classificação pelo método *Chi-squared-automatic-interaction-detection* (CHAID) utilizando todas as variáveis demográficas e clínicas estudadas.

Da mesma forma que nos modelos preditivos criados pelas regressões logísticas, o *overfitting* e o otimismo são problemas a serem contornados nos modelos gerados pelas árvores de classificação. Novamente, o *bootstrap* aparece como alternativa para atenuar esses efeitos. A Floresta Aleatória (*Random Forest*) é um método de classificação relativamente recente, introduzido em 2001 por Breiman⁸¹, que combina o resultado de várias árvores de classificação. Cada árvore de classificação é construída com profundidade máxima e a partir de uma nova amostra gerada pelo método *bootstrap*. Nesse processo de reamostragem, cerca de um terço dos indivíduos da amostra original não será selecionado para a nova amostra. Esses indivíduos, chamados de “fora da bolsa” (*out-of-bag*) são utilizados para o cálculo da estimativa de erro e para estimar a importância de cada variável preditora.

A redução média na acurácia das variáveis predictoras é determinada durante a fase de cálculo de erro *out-of-bag* (OOB). Quanto maior a diminuição da acurácia da floresta aleatória, em função da adição de uma variável, maior a importância da variável e, portanto, as variáveis com uma grande diminuição na acurácia média são as mais importantes para a classificação. A diminuição média no coeficiente de Gini é uma medida de como cada variável contribui para a homogeneidade dos nós e das folhas da floresta aleatória resultante. Cada vez que uma determinada variável é utilizada para dividir um nó, o coeficiente de Gini é calculado para os nós filhos e comparado com a do nó original. O coeficiente de Gini é uma medida da homogeneidade que varia de zero a um, onde zero

representa a homogeneidade e um a heterogeneidade. As mudanças no Gini são somadas para cada variável e normalizadas no final do cálculo. Variáveis que resultam em nós com maior grau de pureza têm uma maior diminuição no coeficiente de Gini (82).

Foi elaborado um modelo de floresta aleatória e foram calculados os erros *out-of-bag* e também a diminuição média da acurácia e diminuição média do coeficiente de Gini como formas de avaliação da importância das variáveis preditoras para os modelos.

Para os modelos de árvore de classificação e floresta aleatória foram utilizados o software R versão 2.15.0 com os pacotes CHAID (83) e randomForest (84).

Foram elaboradas curvas ROC com o intuito de avaliar a acurácia dos modelos de regressão logística, árvore de classificação e floresta aleatória. Foi utilizado software R versão 2.15.0 com o pacote pROC (85).

O tamanho amostral foi estimado usando o número de eventos por variável. Peduzzi e cols. demonstraram que, para modelos de regressão logística, um número de dez eventos por variável permite a obtenção de estimativas estáveis (86). Como foram definidas 14 variáveis preditoras, foram necessários 140 casos.

Para a validação temporal, foi coletado um novo conjunto de dados referente ao período de julho de 2011 a dezembro de 2011, num total aproximado de 300 pacientes com 60 casos de MDR. Os modelos descritos foram aplicados aos novos dados e o cálculo da acurácia foi realizado.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, com isenção do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 11).

RESULTADOS

No período de junho de 2009 a junho de 2011, 753 pacientes foram submetidos a culturas clínicas no hospital de estudo. Dentre estes, foram identificados 146 pacientes com culturas que isolaram, pelo menos, um MDR. A prevalência de pacientes albergando MDR foi 19,4% com intervalo de confiança a 95% (IC 95%) entre 16,7% e 22,4%. Os dados referentes a este período foram utilizados para a construção do modelo de predição clínica. O Gráfico 1 demonstra o número total de pacientes que realizaram culturas clínicas e o número de pacientes cujas culturas clínicas que obtiveram isolamento de MDR conforme os meses desse período.

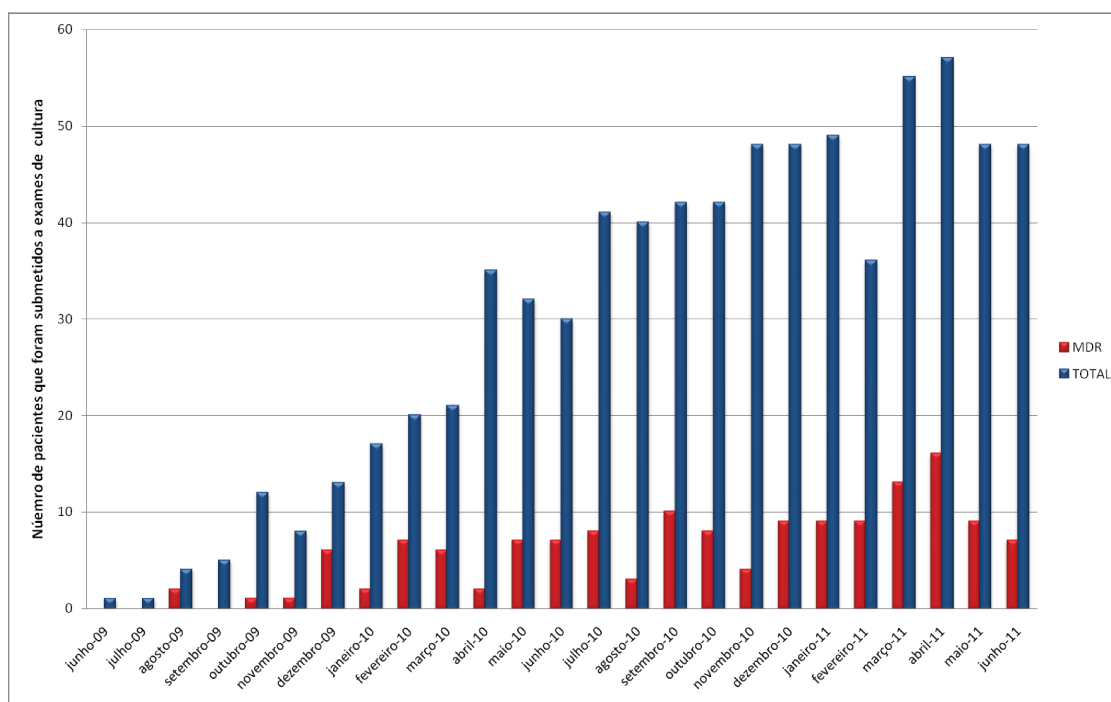


Gráfico 1 Número total de pacientes que foram submetidos a, pelo menos, um exame de cultura e número de pacientes que obtiveram isolamento de, pelo menos, um microrganismo multidroga resistente (MDR) nestes exames, segundo mês e ano no hospital de estudo.

Neste período, foram colhidas 2255 culturas clínicas. A frequência dos espécimes clínicos cultivados está descrita na Tabela 1.

Tabela 1 Frequência dos espécimes clínicos que foram submetidos à cultura no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011.

Espécimes clínicos	Frequência	Percentual	Intervalo de confiança a 95%	
Sangue	1138	50,5%	48,4%	52,5%
Urina	677	30,0%	28,1%	32,0%
Secreção	121	5,4%	4,5%	6,4%
Aspirado traqueal	106	4,7%	3,9%	5,7%
Ponta de cateter	69	3,1%	2,4%	3,9%
Liquor	48	2,1%	1,6%	2,8%
Fragmento ósseo	27	1,2%	0,8%	1,8%
Líquido pleural	19	0,8%	0,5%	1,3%
Fezes	8	0,4%	0,2%	0,7%
Líquido ascítico	8	0,4%	0,2%	0,7%
Fragmento	6	0,3%	0,1%	0,6%
Líquido peritoneal	4	0,2%	0,1%	0,5%
Líquido sinovial	3	0,1%	0,0%	0,4%
Ponta de dreno	3	0,1%	0,0%	0,4%
Aspirado broncoalveolar	2	0,1%	0,0%	0,4%
Escarro	2	0,1%	0,0%	0,4%
Ponta de cateter vesical	2	0,1%	0,0%	0,4%
Secreção de lesão do	2	0,1%	0,0%	0,4%
Secreção pulmonar	2	0,1%	0,0%	0,4%
Abscesso peritoneal	1	0,0%	0,0%	0,3%
Líquido seminal	1	0,0%	0,0%	0,3%
Secreção cavidade	1	0,0%	0,0%	0,3%
Secreção conjuntival	1	0,0%	0,0%	0,3%
Secreção dreno	1	0,0%	0,0%	0,3%
Secreção orofaringe	1	0,0%	0,0%	0,3%
Secreção uretral	1	0,0%	0,0%	0,3%
Segmento pulmonar	1	0,0%	0,0%	0,3%
Total	2255	100,0%	–	–

Oitenta e quatro pacientes foram submetidos, exclusivamente, a hemoculturas. A média e a mediana do número de culturas por paciente foi 2,0 e 3,0, respectivamente. A taxa de culturas positivas foi 24,6%. A percentagem de culturas com isolamentos de MDR foi 9,1%. A percentagem de pacientes com culturas positivas foi 40,2%. A Tabela 2 demonstra a frequência dos espécimes clínicos cultivados segundo a presença de MDR.

Tabela 2 Frequência dos espécimes clínicos que foram submetidos à cultura segundo a presença de microrganismos multidroga resistentes (MDR) e percentual relativo ao total de MDR e não-MDR no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011

Espécimes clínicos	MDR		Não-MDR		p-valor
	Frequência	Percentual	Frequência	Percentual	
Sangue	29	15,4	1109	53,7	< 0,0001
Urina	78	41,5	599	29,0	0,0003
Secreção	22	11,7	99	4,8	< 0,0001
Aspirado traqueal	28	14,9	78	3,8	< 0,0001
Ponta de cateter	16	8,5	53	2,6	< 0,0001
Liquor	2	1,1	46	2,2	0,43(NS)
Fragmento ósseo	3	1,6	24	1,2	0,49(NS)
Líquido pleural	2	1,1	17	0,8	0,40(NS)
Fezes	–	–	8	0,4	1,00(NS)
Líquido ascítico	–	–	8	0,4	1,00(NS)
Fragmento	1	0,5	5	0,2	0,083(NS)
Líquido peritoneal	–	–	4	0,2	1,00(NS)
Líquido sinovial	–	–	3	0,1	1,00(NS)
Ponta de dreno	2	1,1	1	0,0	0,02
Aspirado broncoalveolar	–	–	2	0,1	1,00(NS)
Escarro	–	–	2	0,1	1,00(NS)
Ponta de cateter vesical	–	–	2	0,1	1,00(NS)
Secreção de lesão do abdome	1	0,5	1	0,0	0,007
Secreção pulmonar	1	0,5	1	0,0	0,007
Abscesso peritoneal	1	0,5	–	–	0,0001
Líquido seminal	-	-	1	0,0	1,00(NS)
Secreção cavidade	1	0,5	-	-	0,0001
Secreção conjuntival	-	-	1	0,0	1,00(NS)
Secreção dreno	-	-	1	0,0	1,00(NS)
Secreção orofaringe	1	0,5	-	-	0,0001
Secreção uretral	-	-	1	0,0	1,00(NS)
Segmento pulmonar	-	-	1	0,0	1,00(NS)
Total	188	100,0	2067	100,0	-

NS – Não significativo

Dentre o total de culturas colhidas, 75,4% foram negativas (IC 95%: 73,6 -77,2).

A Tabela 3 descreve a frequência de resultados negativos em comparação com os grupos de microrganismos que foram isolados.

Tabela 3 Frequência dos grupos de microrganismos que foram isolados em culturas no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011

Grupo microrganismo	Frequência	Percentual	Intervalo de confiança a 95%	
Culturas negativas	1701	75,4%	73,6%	77,2%
Enterobactérias*	227	10,1%	8,9%	11,4%
Gram-positivos	212	9,4%	8,2%	10,7%
Não fermentadores	91	4,0%	3,3%	5,0%
Tribo <i>Proteae</i>	22	1,0%	0,6%	1,5%
<i>Neisseria</i> spp.	1	0,0%	0,0%	0,3%
Gênero <i>Aeromonas</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
Total	2255	100,0%		

*Exceto Tribo *Proteae*

Dentre as culturas que apresentaram isolamento de alguma bactéria, o grupo representado pelas enterobactérias foi o que demonstrou a maior frequência entre os MDR, 58,0% (IC 95%: 50,6% - 65,1%). O grupo dos gram-positivos foi o que apresentou a maior frequência entre os não-MDR, 49,2% (IC 95%: 44,0% - 54,5%). A Tabela 4 especifica a frequência de MDR entre os grupos de microrganismos que foram isolados em culturas.

Tabela 4 Frequência dos grupos de microrganismos que foram isolados em culturas segundo a característica de multidroga resistência (MDR) no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011.

Grupo microrganismo	MDR		Não MDR		p-valor
	Frequência	Percentual	Frequência	Percentual	
Enterobactérias	109	58,0	118	32,2	< 0,0001
Gram-positivos	32	17,0	180	49,2	< 0,0001
Não fermentadores	41	21,8	50	13,7	0,021
Tribo <i>Proteae</i>	6	3,2	16	4,4	0,65(NS)
<i>Neisseria</i> spp.	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
Gênero <i>Aeromonas</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
Total	188	(100,0)	366	(100,0)	–

NS – Não significativo

A Tabela 5 demonstra a frequência das espécies bacterianas isoladas neste período.

Tabela 5 Frequência dos microrganismos que foram isolados em culturas no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011

Espécimes clínicos	Frequência Percentual		Intervalo de confiança a 95%	
Culturas negativas	1701	75,4%	73,6%	77,2%
<i>Escherichia coli</i>	81	3,6%	2,9%	4,5%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	63	2,8%	2,2%	3,6%
<i>Staphylococcus aureus</i>	59	2,6%	2,0%	3,4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46	2,0%	1,5%	2,7%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	37	1,6%	1,2%	2,3%
<i>Enterobacter cloacae</i>	31	1,4%	1,0%	2,0%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	29	1,3%	0,9%	1,9%
<i>Staphylococcus hominis</i>	28	1,2%	0,8%	1,8%
<i>Staphylococcus spp coagulase</i>	23	1,0%	0,7%	1,6%
<i>Enterococcus faecalis</i>	20	0,9%	0,6%	1,4%
<i>Serratia marcescens</i>	19	0,8%	0,5%	1,3%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	16	0,7%	0,4%	1,2%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13	0,6%	0,3%	1,0%
<i>Morganella morganii</i>	13	0,6%	0,3%	1,0%
<i>Proteus mirabilis</i>	9	0,4%	0,2%	0,8%
<i>Staphylococcus warneri</i>	8	0,4%	0,2%	0,7%
<i>Staphylococcus capitis</i>	7	0,3%	0,1%	0,7%
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	4	0,2%	0,1%	0,5%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	0,2%	0,1%	0,5%
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	3	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Enterococcus faecium</i>	3	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	3	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Citrobacter koseri</i>	2	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Raoultella planticola</i>	2	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Serratia liquefaciens group</i>	2	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0,1%	0,0%	0,4%
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%

<i>Enterobacter asburiae</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Enterococcus avium</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Enterococcus galinarum</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Neisseria animaloris</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Pantoea spp</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Pseudomonas luteola</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Serratia fonticola</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Staphylococcus sciuri</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Streptococcus dysgalactiae ssp</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Streptococcus oralis</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
<i>Streptococcus spp</i>	1	0,0%	0,0%	0,3%
Total	2255	100,0%		

Dentre as espécies bacterianas que apresentaram multidroga resistência, a mais frequente foi a *Klebsiella pneumoniae*, 25,0% dos MDR (IC 95%: 19,0% - 32,0%). Dentre os não-MDR, a bactéria mais frequente foi a *Escherichia coli* com 14,2% (IC 95%: 10,8% - 18,2%). A Tabela 6 evidencia a frequência dessas espécies bacterianas segundo a condição de multidroga resistência.

Tabela 6 Frequência dos microrganismos que foram isolados em culturas segundo a condição de multidroga resistência no hospital do estudo de junho de 2009 a junho de 2011

Microrganismos isolados	MDR		Não-MDR		p-valor
	Frequência	Percentual	Frequência	Percentual	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47	25,0	16	4,4	< 0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	17,0	27	7,4	0,0008
<i>Escherichia coli</i>	29	15,4	52	14,2	0,79(NS)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23	12,2	6	1,6	< 0,0001
<i>Enterobacter cloacae</i>	18	9,6	13	3,6	0,0064
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	9,0	29	7,9	0,80(NS)
<i>Serratia marcescens</i>	6	3,2	13	3,6	0,82(NS)
<i>Morganella morganii</i>	4	2,1	9	2,5	1,00(NS)
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,1	7	1,9	0,27(NS)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1,1	1	0,3	0,27(NS)
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	2	1,1	1	0,3	0,27(NS)
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,5	1	0,3	1,00(NS)
<i>Raoultella planticola</i>	1	0,5	1	0,3	1,00(NS)
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	1	0,5	0	0,0	0,34(NS)
<i>Pantoea spp</i>	1	0,5	0	0,0	0,34(NS)
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,5	0	0,0	0,34(NS)
<i>Serratia fonticola</i>	1	0,5	0	0,0	0,34(NS)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0,0	37	10,1	< 0,0001
<i>Staphylococcus hominis</i>	0	0,0	28	7,6	< 0,0001
<i>Staphylococcus spp coagulase</i>	0	0,0	23	6,3	< 0,0001
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0,0	20	5,4	0,0004
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0,0	16	4,3	0,002
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0,0	13	3,5	0,006
<i>Staphylococcus warneri</i>	0	0,0	8	2,2	0,06(NS)
<i>Staphylococcus capitis</i>	0	0,0	7	1,9	0,10(NS)
<i>Elizabethkingia</i>	0	0,0	4	1,1	0,31(NS)
<i>Stenotrophomonas</i>	0	0,0	4	1,1	0,31(NS)
<i>Chryseobacterium</i>	0	0,0	3	0,8	0,56(NS)
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0,0	3	0,8	0,56(NS)
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0,0	2	0,5	0,55(NS)
<i>Citrobacter koseri</i>	0	0,0	2	0,5	0,55(NS)

<i>Serratia liquefaciens group</i>	0	0,0	2	0,5	0,55(NS)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	0	0,0	2	0,5	0,55(NS)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0,0	2	0,5	0,55(NS)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0,0	2	0,5	0,55(NS)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Enterobacter asburiae</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Enterobacter gergoviae</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Enterococcus avium</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Enterococcus galinarum</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Neisseria animaloris</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Pseudomonas luteola</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Staphylococcus sciuri</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Streptococcus dysgalactiae ssp</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Streptococcus oralis</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
<i>Streptococcus spp</i>	0	0,0	1	0,3	1,00(NS)
TOTAL	188	100,0	366	100,0	-

Foram isolados MARSA de 25 pacientes. Destes, 23 (92%) também apresentaram MARSA resistentes a três ou mais categorias antimicrobianas pelo critério do CDC-ECDC. Com relação aos não fermentadores resistentes aos carbapenêmicos, foram isolados em 22 pacientes. Todos foram classificados, segundo o consenso, como MDR. Da mesma forma, nos 63 pacientes em que ocorreram isolamentos microrganismos produtores de ESBL, todos foram identificados como MDR.

As características demográficas e clínicas dos pacientes que realizaram culturas clínicas no período de construção do modelo de predição para colonização ou infecção por MDR estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7 Características clínicas e demográficas dos pacientes que realizaram culturas no hospital do estudo segundo o isolamento de microrganismos multidroga resistentes (MDR) no período de junho de 2009 a junho de 2011

Fator Preditor	MDR		Não-MDR		p-valor
Gênero masculino (%)	77	(52,7)	308	(50,7)	0,73
Idade, anos, mediana (AIQ)	68	(25,0)	65	(34,0)	0,20
Internação em 180 dias (%)	89	(61,0)	229	(37,7)	< 0,0001
Paciente transferido de outro hospital (%)	45	(30,8)	104	(17,1)	0,0003
Internação clínica vs. cirúrgica (%)	83	(56,8)	376	(61,9)	0,30
Uso de antimicrobiano prévio					
Não	41	(28,1)	338	(55,7)	< 0,0001
Preventivo	1	(0,7)	4	(0,7)	1,00
Profilático	12	(8,2)	63	(10,4)	0,52
Profilático e terapêutico	9	(6,2)	16	(2,6)	0,05
Terapêutico	83	(56,8)	186	(30,6)	< 0,0001
Tempo de internação até a cultura, dias, mediana (AIQ)	10	(20,0)	1	(6,0)	< 0,0001
Traqueostomia (%)	24	(16,4)	13	(2,1)	< 0,0001
Ventilação mecânica invasiva (%)	55	(37,7)	65	(10,7)	< 0,0001
Cateter vesical de demora (%)	94	(64,4)	190	(31,3)	< 0,0001
Cateter venoso central (%)	80	(54,8)	122	(20,1)	< 0,0001
Cateter nasoentérico (%)	72	(49,3)	85	(14,0)	< 0,0001
Número de culturas realizadas, mediana (AIQ)	2	(2,0)	1	(0,0)	< 0,0001
Índice de comorbidades de Charlson, mediana (AIQ)	4	(6,0)	3	(5,0)	0,0002

AIQ – Amplitude interquartil

A regressão logística com eliminação pelo método de *backward* identificou as variáveis: internação em 180 dias, cateter nasoentérico, dias de internação até a cultura (logaritmo natural), índice de comorbidades de Charlson, cateter venoso central e a traqueostomia como fatores preditores para pacientes infectados ou colonizados por MDR.

A Tabela 8 resume esses resultados.

Tabela 8 Características clínicas e demográficas que foram identificadas como fatores preditores pela regressão logística pelo método *backward* para identificação de pacientes que apresentaram em culturas clínicas com isolamento de microrganismos multidroga resistentes (MDR) no período de junho de 2009 a junho de 2011

Fator Preditor	OR	Intervalo de Confiança 95%		p-valor
Internação em 180 dias	2,69	1,78	4,07	<0,001
Cateter nasoentérico	2,33	1,42	3,83	0,001
ln* (Dias da internação até a cultura)	1,50	1,22	1,84	<0,001
Índice de comorbidades de Charlson	1,06	0,99	1,13	0,104
Cateter venoso central	1,45	0,87	2,43	0,154
Traqueostomia	2,45	1,09	5,51	0,029

*ln - logaritmo natural

R² de Nagelkerke = 0,27

C= 0,80

Teste da Razão de Verossimilhança do Modelo (p-valor < 0,0001)

Na fase de validação interna, foi utilizado o método de *bootstrap* com 300 repetições. Um modelo de regressão logística, contendo todas as variáveis demográficas e clínicas, com eliminação por *backward*, foi calculado para cada uma das 300 novas amostras geradas. O R² de Nagelkerke do modelo original foi de 27,3% e o desempenho médio aparente nas 300 novas amostras foi de 29,1%. Quando os modelos de cada amostra do *bootstrap* foram testados na amostra original, o R² foi de 25,3%. Dessa forma, foi calculado o otimismo (29,1 – 25,3% = 3,8%). Assim, o R² corrigido do otimismo foi 27,3 – 3,8 = 23,5%. Os coeficientes de correlação D de Somer para o modelo original e para os modelos das amostras do *bootstrap* foram 0,593 e 0,607, respectivamente. Quando os modelos de cada amostra do *bootstrap* foram testados na amostra original, o coeficiente de

correlação D de Somer foi 0,574. Assim, o otimismo foi 0,034 e o coeficiente D de Somer corrigido do otimismo foi 0,559. O fator de *shrinkage* (*slope shrinkage factor*) foi 0,91. A estatística C do modelo original e a corrigida do otimismo foram semelhantes, 0,797 e 0,780, respectivamente.

Os novos coeficientes de regressão calculados utilizando o procedimento *bootstrap* usando o fator de *shrinkage* (0,91) estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9 Coeficientes da regressão logística originais e ajustados pela técnica de *shrinkage* utilizando o procedimento de *bootstrap* para o modelo de predição de pacientes colonizados ou infectados por MDR

Fator Preditor	Coeficiente de regressão original	Coeficientes de regressão calculados por <i>shrinkage</i> **
Internação em 180 dias	1,001	0,911
Cateter nasoentérico	0,859	0,782
ln* (Dias da internação até a cultura)	0,404	0,368
Índice de comorbidades de Charlson	0,053	0,048
Cateter venoso central	0,377	0,343
Traqueostomia	0,870	0,792
Constante	-3,194	-2,907

*ln - logaritmo natural

**Coeficiente de regressão após a multiplicação pelo fator de *shrinkage* (0,91) do procedimento de *bootstrap*.

O Quadro 3 apresenta a equação do modelo final de predição clínica para identificação de pacientes com infecção ou colonização por MDR.

Quadro 3 Fórmula da regressão logística do modelo de predição para colonização ou infecção para MDR

Probabilidade de colonização ou infecção por MDR = $1/1+\exp(-2,907$

+ 0,368 × logaritmo natural de dias da internação até a cultura

+ 0,048 × Índice de comorbidades de Charlson (pontos na escala)

+ 0,911 × Internação em 180 dias (sim=1, não=0)

+ 0,782 × cateter nasoentérico (sim=1, não=0)

+ 0,343 × cateter venoso central (sim=1, não=0)

+ 0,792 × traqueostomia (sim=1, não=0))

O intercepto da regressão logística é -2,907; os outros números representam os coeficientes da regressão submetidos ao *shrinkage*.

O Gráfico 2 demonstra a curva ROC (*Receiver operating characteristic*) resultante da aplicação da fórmula do modelo final (Quadro 3) à amostra original. A área sobre a curva foi de 79,6% (IC 95%: 76,6% - 82,5%).

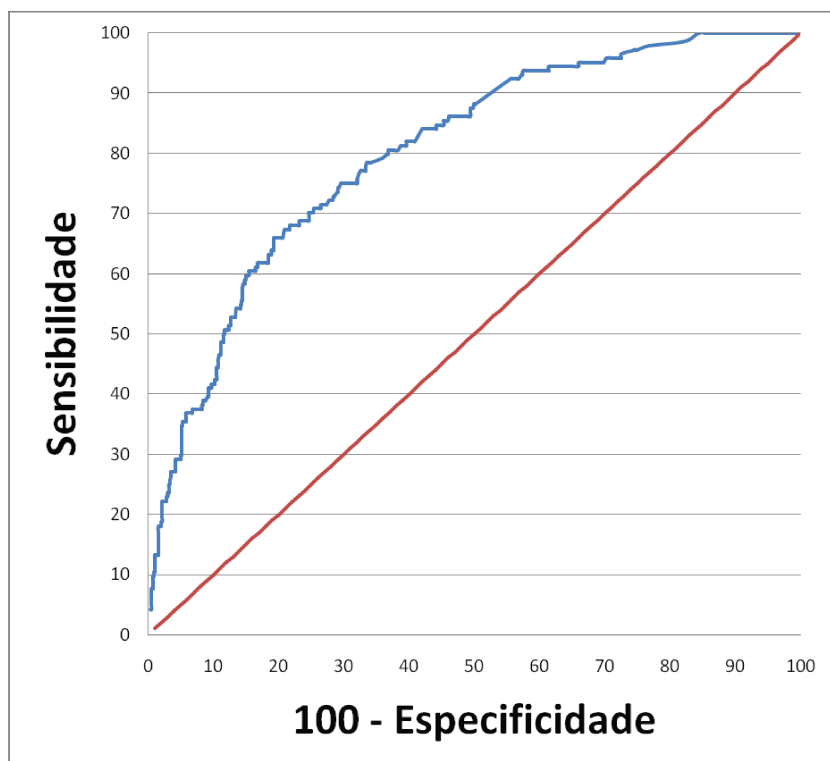


Gráfico 2 Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) demonstrando a sensibilidade versus a especificidade do modelo de predição clínica para pacientes colonizados ou infectados por MDR criado a partir da regressão logística com os coeficientes corrigidos pela técnica de *shrinkage* calculados por meio do método de *bootstrap*. A área sob a curva é 79,6%.

O Gráfico 3 mostra a estimativa da acurácia de calibração do procedimento de *bootstrap* para o modelo final de predição de colonização ou infecção por MDR. A figura evidencia as curvas ideal, aparente e a corrigida do viés do procedimento de *bootstrap* com 300 amostras. O quantil 0,9 de erro absoluto nas probabilidades previstas entre os modelos aparente e corrigido do viés é 0,035. O erro médio absoluto foi de 0,016.

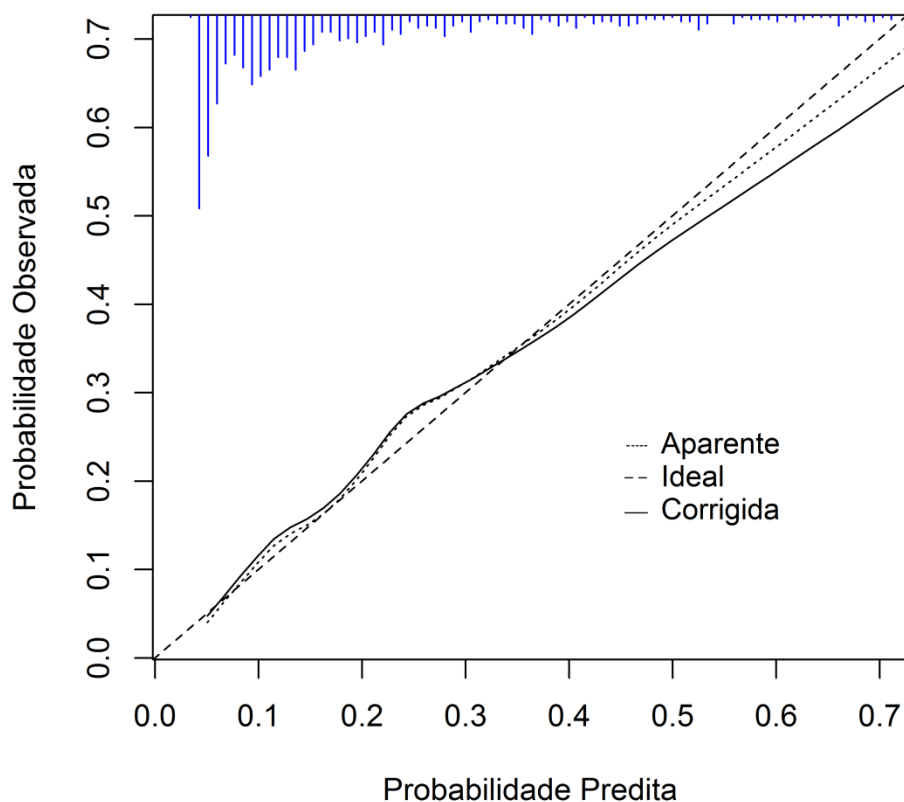


Gráfico 3 Estimativa da acurácia de calibração do procedimento de *bootstrap* para o modelo final de predição de colonização ou infecção por MDR. A figura evidencia as curvas ideal, aparente e a corrigida do viés do procedimento de *bootstrap* com 300 amostras. No topo, a frequência dos pacientes em cada probabilidade predita.

Para a construção do segundo modelo de predição clínica, foi utilizado o método de árvores de classificação. O algoritmo usado foi o *Chi-squared-automatic-interaction-detection* (CHAID). Todas as variáveis demográficas e clínicas foram inseridas no modelo. Foi permitida uma altura máxima para o crescimento da árvore de quatro nós. O número mínimo de casos no nó pai para que sofresse divisão foi de 50 pacientes. O número mínimo de pacientes permitido para que um nó filho fosse criado foi de 20 pacientes. As variáveis

que foram elencadas pelo algoritmo no modelo foram: Cateter nasoentérico, traqueostomia, cateter venoso central, tempo de internação até cultura, internação em 180 dias e índice de comorbidades de Charlson. A Figura 3 ilustra o resultado final da árvore de soluções. As probabilidades de albergar um MDR são fornecidas em cada nó.

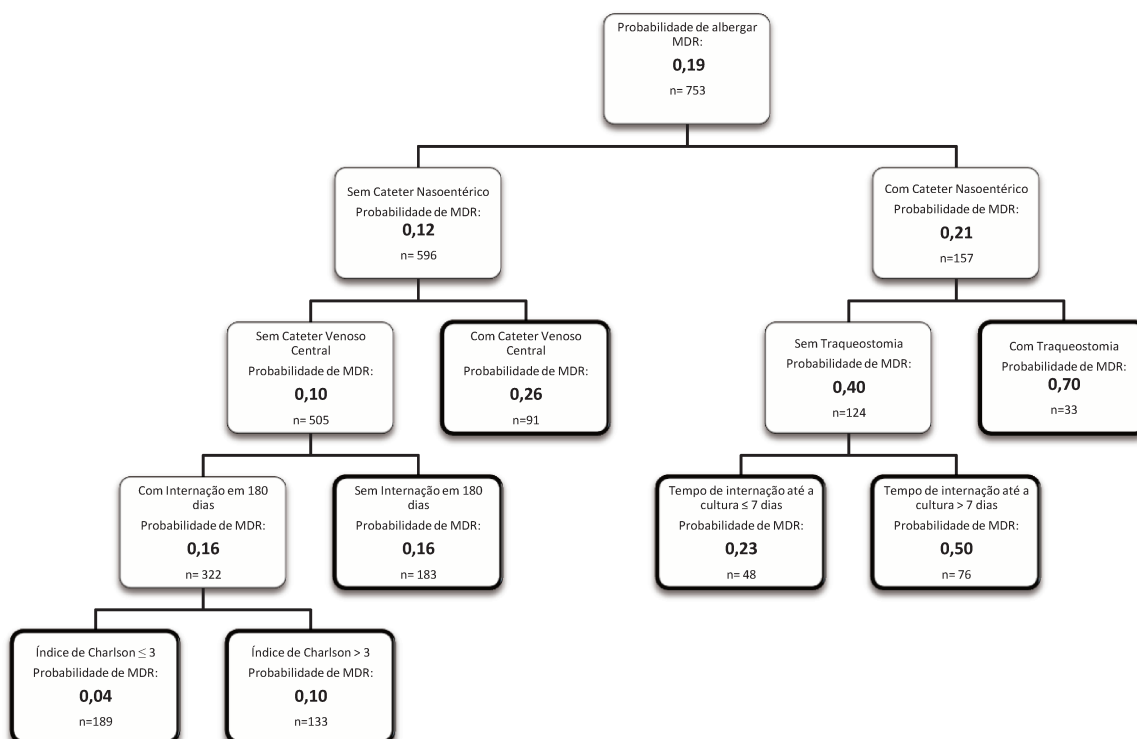


Figura 3 Árvore de classificação calculada pelo algoritmo *Chi-squared-automatic-interaction-detection* (CHAID). O modelo foi construído com a inserção de todas as variáveis estudadas, a profundidade máxima permitida foi de 4 nós, o número mínimo permitido de casos no nó pai foi 50, o número mínimo de casos no nodo filho foi 20. Os quadros com contorno escuro representam os nós terminais. Os números em negrito representam as probabilidades de albergar um microrganismo multidroga resistente (MDR).

Aplicando o modelo de árvore de classificação acima descrito à amostra original, foi construída uma curva ROC para avaliação da acurácia. A área sob a curva foi de 75,6% (IC 95%: 72,3% - 78,6%). Essa curva é apresentada no Gráfico 4.

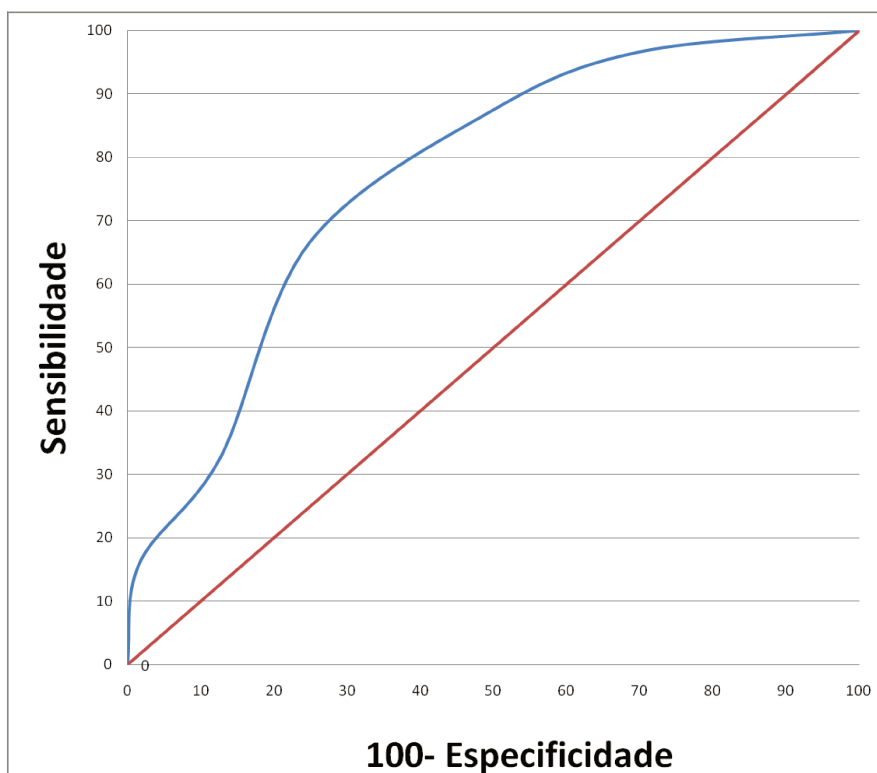
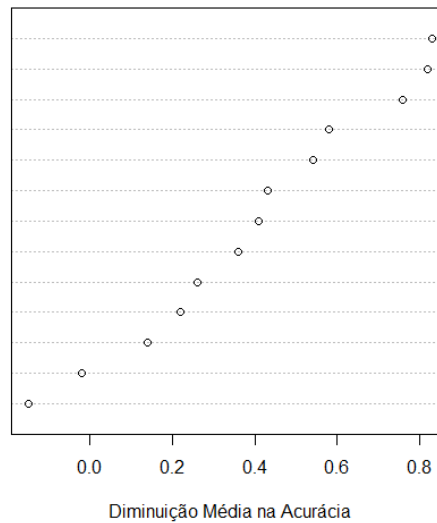


Gráfico 4 Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) para as probabilidades de colonização ou infecção por microrganismos multidroga resistentes (MDR) geradas pelo modelo de árvore de classificação. A área sob a curva é 75,6%.

O modelo de floresta aleatória com reamostragem de 500 novas amostras gerada pela técnica de bootstrapping resultou em um erro *out-of-bag* de 19,65%. A importância para o modelo das variáveis preditoras avaliadas pela redução média da acurácia e pela redução média no coeficiente de Gini está demonstrada no Gráfico 5.

Cateter nasointestinal
 Tempo de internação até cultura
 Cateter venoso central
 Traqueostomia
 Internação em 180 dias
 Internação clínica vs. cirúrgica
 Índice de comorbidades de Charlson
 Ventilação mecânica invasiva
 Uso de antimicrobiano prévio
 Cateter vesical de demora
 Paciente transferido de outro hospital
 Idade
 Gênero, Masculino



Tempo de internação até cultura
 Idade
 Índice de comorbidades de Charlson
 Cateter nasointestinal
 Internação em 180 dias
 Cateter venoso central
 Internação clínica vs. cirúrgica
 Gênero, Masculino
 Uso de antimicrobiano prévio
 Cateter vesical de demora
 Ventilação mecânica invasiva
 Traqueostomia
 Paciente transferido de outro hospital

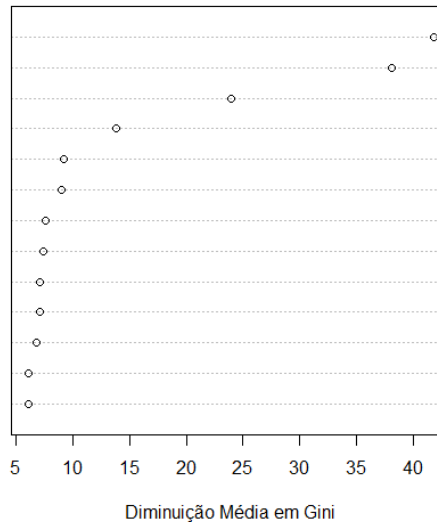


Gráfico 5 Importância das variáveis preditoras aferidas pela floresta aleatória. Acima, a importância segundo a diminuição média na acurácia. Abaixo, a importância segundo a diminuição média no coeficiente de Gini.

Para avaliar a acurácia do modelo gerado pela floresta aleatória foi construída uma curva ROC com as probabilidades fornecidas pelo modelo para cada indivíduo da amostra, utilizando apenas as variáveis incluídas nos modelos de regressão e árvore de classificação. As seis variáveis foram: cateter nasoentérico, tempo de internação até a cultura, cateter venoso central, internação em 180 dias, traqueostomia e o Índice de comorbidades de Charlson. Nesse novo modelo, o erro *out-of-bag* de 18,86%, com um bootstrapping de 500 novas amostras. A área sob a curva foi de 87,6% (IC95%: 85,0 - 89,9). O Gráfico 6 demonstra essa curva.

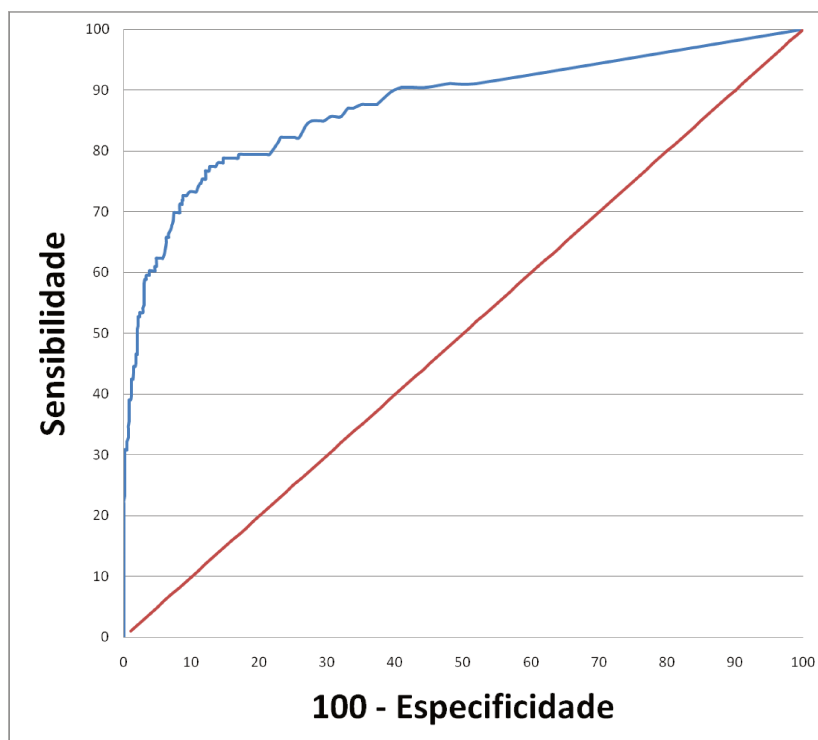


Gráfico 6 Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) para as probabilidades de colonização ou infecção por microrganismos multidroga resistentes (MDR) geradas pelo modelo de floresta aleatória. A área sob a curva é 87,6%

As três curvas ROC apresentam áreas cujas diferenças são estatisticamente significativas. A diferença entre a área do modelo de regressão e da árvore de decisão foi de 4,09% (p-valor = 0,002). A diferença da área do modelo de floresta aleatória e de regressão foi de 7,95% (p-valor < 0,001); já a diferença entre a área da floresta aleatória com a da árvore de classificação foi de 12,0% (p-valor < 0,001).

Para validação externa temporal dos modelos construídos a partir da regressão logística, árvore de classificação e floresta aleatória foi utilizada uma amostra totalmente nova em que foram coletadas, além da situação do paciente quanto à presença de MDR nas culturas clínicas, as seguintes variáveis preditoras: cateter nasoentérico, tempo de internação até a cultura, cateter venoso central, internação em 180 dias, traqueostomia e o Índice de comorbidades de Charlson. Esta nova amostra foi coletada no período de julho a dezembro de 2011. Todos os pacientes que realizaram, pelo menos um exame de cultura, com finalidade diagnóstica (foram excluídas as culturas de vigilância), foram incluídos nessa amostra de validação. Foram no total, 342 pacientes. A prevalência de pacientes albergando MDR foi 16,4% (IC95%: 12,7 – 20,8). Para avaliação da acurácia foi construída uma curva ROC para cada dos modelos.

O Gráfico 7 apresenta essas curvas.

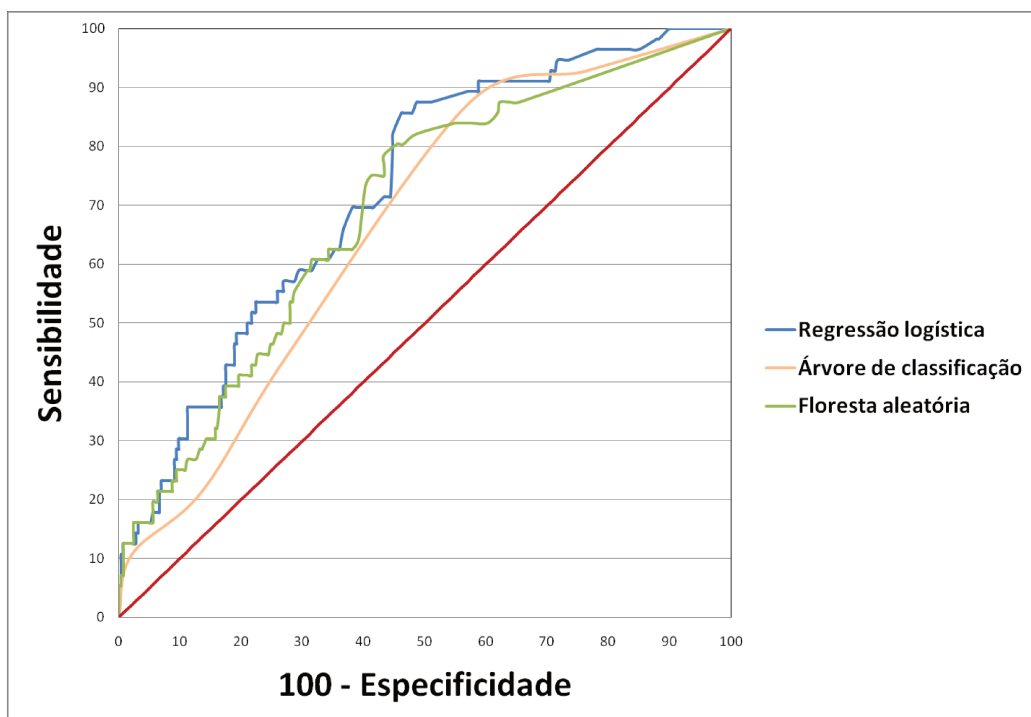


Gráfico 7 Curvas ROC (*Receiver operating characteristic*) dos modelos preditivos construídos pela regressão logística, pela árvore de classificação e pela floresta aleatória utilizando a amostra de validação externa temporal para a colonização ou infecção por microrganismos multidroga resistentes (MDR)

As áreas sob as curvas ROC dos modelos construídos pela regressão logística, pela árvore de classificação e pela floresta aleatória na amostra de validação foram respectivamente: 72,4% (IC95%: 67,3 – 77,1), 66,2% (IC95%: 60,9 – 71,2) e 69,2% (IC95%: 64,0 – 74,1). Avaliando as diferenças entre essas áreas, a única que resultou significativa foi entre a curva do modelo da regressão logística e a da árvore de classificação. Esta diferença foi de 6,23% e o p-valor foi de 0,001.

A Tabela 10 demonstra os resultados das áreas sob as curvas ROC e seus intervalos de confiança da amostra da construção dos modelos e da amostra de validação.

Tabela 10 Áreas sob as curvas ROC de cada modelo preditivo para microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos (MDR) nas amostras de construção e de validação e seus respectivos intervalos de confiança

Modelo	Construção (IC 95%)	Validação (IC 95%)
Regressão logística	79,6% (76,6 - 82,5)	72,4% (67,3 – 77,1)
Árvore de classificação	75,6% (72,3 - 78,6)	66,2% (60,9 – 71,2)
Floresta aleatória	87,6% (85,0 - 89,9)	69,2 % (64,0 –74,1)

Por fim, o modelo de regressão logística final foi recalculado com a amostra total, ou seja, a amostra da construção do modelo, de 753 pacientes, somada à amostra de validação, com 342. Portanto, a amostra total contou com 1095 indivíduos. Novamente, foi utilizado o método de *bootstrap* com 300 repetições para calibração. Os coeficientes da regressão estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11 Coeficientes da regressão logística originais e ajustados pela técnica de *shrinkage* por meio do procedimento de *bootstrap* para o modelo de predição de pacientes colonizados ou infectados por MDR com a amostra total (amostra de validação associada à de construção). Tamanho amostral 1095 pacientes.

Fator Preditor	Coeficiente de regressão original	Coeficientes de regressão calculados por <i>shrinkage</i>**
Internação em 180 dias	1,090	1,052
Cateter nasoentérico	0,671	0,647
ln* (Dias da internação até a cultura)	0,426	0,411
Índice de comorbidades de Charlson	0,036	0,035
Cateter venoso central	0,304	0,293
Traqueostomia	0,925	0,893
Constante	-3,233	-3,120

*ln - logaritmo natural

**Coeficiente de regressão após a multiplicação pelo fator de *shrinkage* (0,97) do procedimento de *bootstrap*.

O R^2 de Nagelkerke do modelo original foi de 23,6% e o desempenho médio aparente nas 300 novas amostras foi de 24,5%. Quando os modelos de cada amostra do *bootstrap* foram testados na amostra original, o R^2 foi de 23,0%. Dessa forma, foi calculado o otimismo ($24,5 - 23,0\% = 1,5\%$). Assim, o R^2 corrigido do otimismo foi $23,6 - 1,5 = 22,1\%$. Os coeficientes de correlação D de Somer para o modelo original e para os modelos das amostras do *bootstrap* foram 0,555 e 0,562, respectivamente. Quando os modelos de cada amostra do *bootstrap* foram testados na amostra original, o coeficiente de correlação D de Somer foi 0,549. Assim, o otimismo foi 0,013 e o coeficiente D de Somer corrigido do otimismo foi 0,542. O fator de *shrinkage* (*slope shrinkage factor*) foi 0,97. A estatística C do modelo original e a corrigida do otimismo foram semelhantes, 0,777 e 0,771,

respectivamente. A equação do modelo de predição elaborada a partir da amostra total de 1095 pacientes com os coeficientes submetidos ao *shrinkage* está descrita no Quadro 4.

Probabilidade de colonização ou infecção por MDR = $1/1+\exp(-3,120$

+ 0,411 × logaritmo natural de dias da internação até a cultura

+ 0,035× Índice de comorbidades de Charlson (pontos na escala)

+ 1,052 × Internação em 180 dias (sim=1, não=0)

+ 0,647 × cateter nasoentérico (sim=1, não=0)

+ 0,293× cateter venoso central (sim=1, não=0)

+ 0,893 × traqueostomia (sim=1, não=0))

O intercepto da regressão logística é -3,120; os outros números representam os coeficientes da regressão submetidos ao *shrinkage*

Quadro 4 Fórmula da regressão logística do modelo de predição para colonização ou infecção para MDR construída a partir da amostra total de 1095 pacientes (amostra de validação associada à de construção).

O Gráfico 8 mostra a estimativa da acurácia de calibração do procedimento de *bootstrap* para o modelo final de predição de colonização ou infecção por MDR utilizando a amostra total de 1095 pacientes. O gráfico evidencia as curvas ideal, aparente e a corrigida do viés do procedimento de *bootstrap* com 300 amostras. O quantil 0,9 de erro absoluto nas probabilidades previstas entre os modelos aparente e corrigido do viés é 0,026. O erro médio absoluto foi de 0,014.

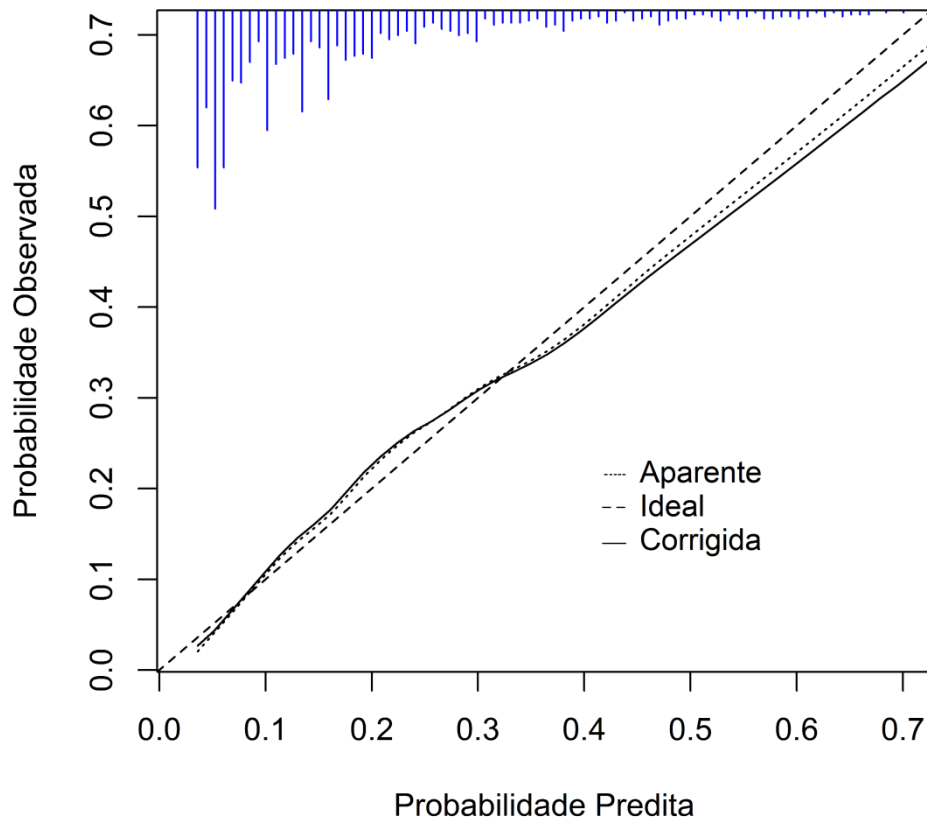


Gráfico 8 Estimativa da acurácia de calibração do procedimento de *bootstrap* para o modelo final de predição de colonização ou infecção por MDR utilizando a amostra total de 1095 pacientes (amostra de validação associada à de construção). A figura evidencia as curvas ideal, aparente e a corrigida do viés do procedimento de *bootstrap* com 300 amostras. No topo, a frequência dos pacientes em cada probabilidade predita.

DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi o de auxiliar os médicos com alguma informação prévia sobre os resultados de uma cultura clínica. Esse momento, no qual o profissional não conhece a etiologia e muito menos a susceptibilidade antimicrobiana de uma síndrome infecciosa, é caracterizado pela premência de uma decisão. Qual conjunto de agentes seria passível de causar aquela infecção? Mais ainda, qual a susceptibilidade aos antimicrobianos desse grupo de agentes? Uma antibioticoterapia inicial adequada é de extrema importância na prática clínica, porque está associada com um melhor prognóstico (11). Neste estudo, foram descritos três modelos de predição que fornecem uma ferramenta clínica potencial, a qual pode ajudar os médicos nesta escolha inicial. Se o médico sabe qual a probabilidade de um paciente albergar um MDR e também conhece o perfil de resistência aos antibióticos na instituição, seria possível fazer uma escolha mais acertada da antibioticoterapia empírica.

A solicitação de um exame microbiológico, como a cultura, implica em uma série de características inerentes a esses pacientes que os diferencia da população fonte de onde foram retirados, ou seja, a população de pacientes internados no hospital naquele período. Assim, não é possível fazer qualquer referência sobre a população fonte, ou seja, a população de pacientes internados no hospital com os dados coletados. Espera-se que as frequências relativas de pacientes provenientes de outras instituições, de pacientes que apresentem comorbidades, pacientes portadores de dispositivos invasivos ou que fizeram uso prévio de antimicrobianos, dentre outras características, sejam mais elevadas na

população estudada (que realizaram algum tipo de cultura) do que na população fonte. Dito de outra forma, os pacientes para os quais se solicita uma cultura formam um grupo muito peculiar entre os pacientes do hospital. Pode-se citar, por exemplo: a suspeita de infecção, a presença de dispositivos invasivos (cateter vesical de demora, cateter venoso central, ventilação mecânica, etc.), o local de tratamento (unidades de terapia intensiva), como fatores intervenientes no processo de solicitação do exame de cultura pelo médico. Esses fatores, no que tange a solicitação dos exames de cultura, não foram controlados ou definidos neste estudo. Na verdade, traduzem uma idiosincrasia própria daquela instituição. Fica claro que os achados deste estudo só serão reprodutíveis se, ao serem aplicados em outra população na qual pretende-se prever os eventos, os mesmos fatores que induziram a solicitação da cultura estiverem presentes. Ou seja, em se mantendo os critérios de solicitação de culturas estáveis, seria possível prever, em alguma medida, o resultado daquela cultura.

Em resumo, o que se procurou alcançar com esta pesquisa foi a elaboração de regras que permitam ao clínico, daquela mesma instituição, prever o resultado da cultura que ele mesmo está solicitando.

A maioria dos estudos que avaliaram a resistência aos antibióticos foi centrada em um único organismo multirresistente. Este estudo teve a intenção de definir, com mais precisão, aqueles pacientes com maior probabilidade de abrigar um MDR. Essa forma de ver o problema da resistência, centrada em um conjunto de características do paciente que pode albergar um MDR, e não nas peculiaridades de um microrganismo específico é, de certa forma, inovadora. Dito de outra maneira, trata-se de uma percepção do problema da resistência centrada no paciente. Isso faz sentido quando se observa o fato de que os fatores

de risco para multirresistência mais estudados são compartilhados por várias espécies bacterianas. Outros autores corroboram esta visão (55,57).

Neste trabalho, foi encontrada uma prevalência de MDR isolado em culturas clínicas realizadas em todo o hospital de 19,4%. Até o presente momento, não foram publicados estudos similares em que tenham sido utilizadas as definições de consenso do CDC e ECDC. No entanto, algumas características próprias ao hospital de estudo devem ser destacadas. Inicialmente, é preciso levar em conta a recente inauguração do hospital. Observando o Gráfico 1 pode ser notada a crescente evolução do número de culturas clínicas solicitadas, reflexo natural do aumento do movimento hospitalar. Outra importante característica diz respeito à ausência de microrganismos comuns ao meio hospitalar, inclusive na realidade brasileira. Este é o caso da ausência de isolamentos de cepas de VRE. Por si só, estes achados corroboram as idéias de Rello (37) e Torres (38) que defendem que as condutas na escolha de antimicrobianos para o tratamento de síndromes infecciosas precisam ser pautadas nas características de cada instituição. Mas, se a questão da peculiaridade dos microrganismos isolados em cada hospital aparece de maneira tão evidente, o que se poderia esperar dos possíveis fatores de risco associados à aquisição desses mesmos agentes infecciosos? Seriam esses fatores também próprios a cada instituição? Por outro lado, esses fatores poderiam apresentar uma labilidade com relação ao tempo? Se a resposta a essas perguntas for um sim, o desafio em tentar prever a presença de um MDR é ainda maior.

O viés de seleção é uma preocupação constante nos estudos de caso-controle. No entanto, neste estudo foram incluídos todos os pacientes que foram submetidos a culturas no hospital no período de estudo. Neste tipo de desenho chamado de caso-coorte, a

probabilidade do viés de seleção tende a ser diminuída em comparação ao estudo de caso-controle tradicional já que os controles não são sorteados. Os controles são formados por todos os outros indivíduos que não se caracterizaram como casos (87).

Há muito debate sobre a questão de qual grupo representa o melhor grupo controle em estudos caso-controle sobre resistência antimicrobiana (63). Alguns grupos como: as populações de hospitais gerais, pacientes com as formas sensíveis do microrganismo e os pacientes que tiveram alguma cultura realizada têm sido indicados para atuarem como grupos controles. Segundo Harris, esta escolha deve ser baseada não apenas na questão que se deseja responder, mas também, deve ser levada em conta a generalização que se pretende com a resposta (68). Uma preocupação central na seleção de grupos controle tem sido que a escolha de pacientes que apresentem a forma susceptível do microrganismo poderia superestimar a associação entre o uso prévio de antibióticos e o desenvolvimento de resistência (65). O desenho do presente estudo está de acordo com as recomendações estabelecidas por Harris *et cols.* para os desenhos de caso-controle aplicados a MDR. A escolha do grupo controle foi adequada, já que a questão central deste estudo foi: Qual é a probabilidade de que uma cultura clínica solicitada para um paciente possa ter como resultado um MDR? Por isso, o grupo controle usado consistiu de pacientes com pelo menos uma cultura solicitada e que não tivesse demonstrado isolamento de um MDR (65). Assim, todos os pacientes que tiveram quaisquer culturas clínicas solicitadas foram incluídos no estudo.

Além disso, do ponto de vista metodológico, duas outras recomendações estabelecidas por Harris *et al.* foram satisfeitas (67). A primeira seria para incluir a variável tempo de internação na análise de risco. É importante ressaltar que este período de tempo

precisa ser medido antes do desfecho. A segunda foi o ajuste para as comorbidades. O Índice de comorbidades de Charlson foi utilizado em função de sua simplicidade e, também, porque todos os pacientes do hospital foram incluídos no estudo. Escores como o APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) são difíceis de serem obtidos fora das unidades de terapia intensiva. A maioria dos estudos sobre fatores de risco para a MDR foi realizada em UTIs, mas poucos estudos foram feitos em todo o hospital (49). Apesar dos pacientes internados em UTIs estarem particularmente sob risco, as transferências frequentes entre unidades e o longo período de internação nas enfermarias de clínica médica fazem com que um estudo de base hospitalar seja uma abordagem atrativa. Este estudo incluiu pacientes com essas características e isso, provavelmente, permitiu identificar preditores mais confiáveis no dia a dia da prática clínica.

Uma possível vantagem desse desenho diz respeito à escolha de casos e controles. Os pacientes estudados são, na realidade, o universo de pacientes submetidos a algum tipo de cultura e, teoricamente, teriam a mesma chance de ter como resultado o isolamento de um MDR. Além dessa igualdade, estariam os fatores de risco para infecção-colonização pelos MDR que poderiam funcionar como fatores preditores nos modelos de predição clínica que se pretendeu criar. Com exceção a essa assertiva, tem-se o viés de que o número de exames de culturas realizados para cada paciente não foi uniforme. Embora o paciente tenha sido contabilizado apenas uma vez para o estudo, muitas vezes, os pacientes realizam vários exames, o que poderia acarretar um viés de seleção conhecido como viés de vigilância médica (87). Por esse motivo, o número de culturas realizadas por paciente foi computado na tentativa de minimizar esse efeito por meio do ajuste pela regressão logística. No modelo final da regressão logística o número de culturas realizadas por cada paciente

não foi selecionado como variável preditora. Nos modelos de árvore de classificação e floresta randômica esta variável não foi considerada.

Uma limitação importante de qualquer estudo embasado em resultados de culturas diz respeito à própria acurácia do método. Neste estudo, foi utilizada uma definição de caso de MDR que incluiu qualquer isolamento de MDR, independente se for agente de infecção ou colonização. Dessa forma, a única possibilidade de se obter um falso positivo seria a contaminação da amostra com uma fonte externa ao paciente. Dadas as características de controle dos espécimes microbiológicos utilizadas no hospital de estudo, esta possibilidade é improvável. Já do outro lado, a possibilidade das culturas clínicas não serem capazes de identificar um paciente que albergue um MDR é bem maior. Em 2000, Giacometti e cols. identificaram 676 pacientes com diagnóstico clínico de infecção de sítio cirúrgico. Todos foram submetidos a culturas, inclusive para anaeróbios, sendo que, 62 (9,2%) obtiveram resultados negativos (88). Pode-se verificar que a acurácia de uma cultura clínica não é de 100%, mesmo quando realizada dentro de condições consideradas ideais. Assim, são esperados falsos negativos em função das próprias características do método. Essa característica da cultura clínica pode ser ainda mais importante dependendo do espécime submetido ao cultivo. Este é o caso específico das hemoculturas. Lee e cols. identificaram que a primeira amostra de hemocultura é capaz de identificar apenas 73,1% das infecções de corrente sanguínea confirmadas laboratorialmente. Com as duas primeiras amostras foi possível identificar 89,7% dos episódios (89). Neste estudo, em função da orientação do protocolo de coleta de hemoculturas do hospital que orienta a coleta de duas hemoculturas, pode-se esperar, no mínimo, 10% de falsos negativos. Toda essa dinâmica da positividade de uma cultura pode ser bastante alterada quando se sabe que muitos desses exames foram

colhidos na vigência do uso de antimicrobianos. Embora não tenha sido motivo desta pesquisa, o autor pode presenciar pacientes submetidos a culturas clínicas que resultaram negativas ou com isolamento de não-MDR que obtiveram isolamentos de MDR em culturas de vigilância. Como as culturas de vigilância foram excluídas do estudo, esses resultados não foram apresentados. Em conclusão, é esperado, em função das próprias características do exame de cultura, um número significativo de falsos negativos. Assim, existem no grupo controle pacientes que, em realidade, são casos, o que enfraquece a relação encontrada entre os fatores preditores e a variável dependente MDR.

As definições de consenso do CDC e ECDC já foram criticadas por Mattner e cols. (12). Nesse painel de consenso alemão, esses autores entenderam que o sistema proposto pelo CDC e ECDC é muito complexo para ser usado na prática clínica. Pode-se acrescentar que muitos microrganismos com importante papel na microbiologia das infecções hospitalares não foram contemplados na definição. Podem ser citados a *Stenotrophomonas maltophilia*, a *Burkholderia cepacia*, os estafilococos coagulase negativa e as outras espécies do gênero *Pseudomonas* que não a *Pseudomonas aeruginosa*. Especial atenção deve ser dada aos estafilococos coagulase negativa. Esse agente tem sido reconhecido como o terceiro mais importante microrganismo responsável pela sepse nosocomial (90). Está particularmente associado ao uso de dispositivos invasivos como cateteres intravasculares, cateteres de diálise peritoneal, *shunts* liquóricos, válvulas cardíacas protéticas e outros dispositivos invasivos plásticos. Neste estudo, sua frequência, como seria esperada, foi elevada nas hemoculturas. Entre as cepas isoladas pode-se verificar resistência a um elevado número de grupos de antimicrobianos, mas todos foram classificados como não-MDR, já que não há, na definição do consenso utilizada, uma orientação nesse sentido.

Outra dificuldade com a definição adotada foi a mudança dos pontos de corte das faixas de resistência e sensibilidade para certos antimicrobianos para algumas bactérias. Como já mencionado, no dia 6 de janeiro de 2011 houve uma mudança nesses pontos de corte para as enterobactérias. A Nota Técnica nº 01/2010 (91), emitida pela ANVISA preconizou a alteração dos pontos de corte conforme as diretrizes do EUCAST para ceftazidima, cefepime e aztreonam; e os pontos de corte do Imipenem e Meropenem conforme as diretrizes do CLSI. É possível que antes desta alteração uma mesma bactéria tenha sido classificada com sensível e, após, tenha sido identificada como resistente aos antimicrobianos que foram objeto dessa mudança (Anexo 9).

Outro aspecto na definição de MDR diz respeito à categorização de grupos de microrganismos que tradicionalmente são incluídos entre os desafios para a prescrição antimicrobiana. Os *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, segundo os critérios do CDC e ECDC, são considerados MDR, não sendo necessária a resistência a pelo menos três categorias de antibióticos. Na prática clínica, os MARSAs acrescentam dificuldades na escolha terapêutica, já que são resistentes a todos os betalactâmicos disponíveis no mercado brasileiro. No entanto, a resistência a várias categorias de antimicrobianos impõe uma dificuldade ainda maior para este agente. A resistência às fluoroquinolonas, lincosamidas e tetraciclina, além da resistência à oxacilina apresentadas pelos MARSAs, ensejam a prescrição de glicopeptídeos e das drogas mais recentes para gram positivos como a daptomicina e a linezolida. Assim, essa resistência ampliada dos MARSAs poderia acarretar prescrições inadequadas e elevação de custos. No entanto, essa classificação de MARSAs como MDR, somente por ser um MARSAs, ocorreu em apenas dois pacientes, 92% dos MARSAs também apresentaram resistência a pelo menos mais duas categorias de

antimicrobianos além da oxacilina. Da mesma forma, 100% dos NFRC e das ESBL foram categorizados como MDR.

Os vieses também podem ser introduzidos em função de informações incompletas. Uma preocupação especial foi com a qualidade da informação sobre o uso prévio de antibióticos antes da internação. Como a definição de uso de antibiótico prévio não especificava um intervalo de tempo a ser considerado é possível que somente os cursos de antibiótico em uso imediatamente antes da admissão possam ter sido mencionados nos registros médicos. Assim, é possível que uma associação mais intensa entre os antibióticos e MDR possa existir. Algumas tentativas de codificação da variável foram feitas para incluir o uso de antibióticos nos modelos. A dicotomização dessa variável em qualquer uso de antibióticos versus não-uso ou qualquer uso terapêutico versus não-uso terapêutico associada ao não uso foi tentada, mas mesmo assim, nenhuma destas alterações permitiu que o "uso prévio de antibióticos" entrasse no modelo de regressão logística. Observou-se que a variável "tempo de permanência até a cultura" apresentava intensa colinearidade com "o uso prévio de antibióticos". Provavelmente, por esta razão, o uso de antibióticos não entrou nos modelos finais de predição.

O presente estudo avaliou os fatores de risco tradicionais como preditores. Muitos estudos foram capazes de identificar procedimentos invasivos como: cateter venoso central, cateter nasoentérico, traqueostomia, ventilação mecânica e cateter urinário como fatores de risco (32, 44, 46, 47, 52, 53, 54, 57). Este trabalho foi capaz de identificar associações desses procedimentos invasivos com a infecção ou colonização por MDR. No entanto, em uma tentativa de construir um modelo de previsão simples e que pudesse ser usado na prática clínica, exigiu que se escolhessem as variáveis mais importantes, já que muitas

sofriam intensa colinearidade. Neste sentido, utilizou-se na regressão logística, o método de eliminação *backward*. Como consequência, foi necessária a correção do *overfitting*. A validação interna utilizando técnicas de *bootstrapping* e *shrinkage* para calibração do modelo são usualmente empregadas com esse objetivo. Assim, um modelo de regressão logística foi construído e validado utilizando o procedimento *bootstrap* considerando todas as variáveis estudadas, como orientado por Steyerberg (92).

Outra característica que é frequentemente reconhecida como um fator de risco para abrigar MDR é o contato prévio com serviços de saúde (26, 45, 50, 59). Essa característica foi abordada pelo estudo de duas variáveis: paciente transferido de outra instituição e internação prévia em 180 dias. Estas variáveis apresentaram intensa colinearidade. A segunda mostrou um melhor desempenho nos modelos.

Foi encontrada uma associação significativa entre a alimentação por cateter nasoentérico e MDR. Embora identificar verdadeiros fatores de risco não fosse o objetivo desse estudo, existem muitas hipóteses sobre essa possível associação causal. Schneider e cols. observaram que a nutrição enteral artificial está associada a grandes mudanças qualitativas e quantitativas na microbiota fecal (93). Estas alterações são caracterizadas pelo crescimento preferencial de bactérias aeróbias em detrimento de anaeróbios que seriam responsáveis pela resistência à colonização. Além disso, a alimentação por sonda pode ser responsável por um enfraquecimento das membranas mucosas do aparelho digestivo.

Dessa forma, o modelo construído pela regressão logística permitiu a identificação das variáveis de maior importância para a identificação dos pacientes que albergaram algum MDR. Foram elas: dias da internação até a cultura, Índice de comorbidades de

Charlson, internação em 180 dias, uso de cateter nasoentérico, cateter venoso central e traqueostomia.

Com a técnica de reamostragem de *bootstrapping* os coeficientes foram submetidos ao *shrinkage*, que é um fator que, multiplicado aos coeficientes da equação original, permite a correção do otimismo do modelo. Esse fator de *shrinkage* foi de 0,91, um valor considerado pequeno e com pequena repercussão para o modelo no entendimento de Harrel (76).

A área sob a curva ROC para o modelo original da regressão logística foi de 0,80 e após a validação interna, realizada pelo *bootstrapping*, o desempenho do modelo corrigido do otimismo foi de 0,78. No modelo final, com os coeficientes submetidos ao *shrinkage*, a área foi de 0,80 (IC 95%: 0,77-0,83), mostrando uma boa capacidade discriminativa do modelo de predição.

No gráfico da estimativa da acurácia da calibração, a curva corrigida do viés é ligeiramente não-linear, mas ligeiramente inferior à calibração aparente. O quantil 0,9 de erro absoluto nas probabilidades previstas entre o modelo aparente e o corrigido do viés é 0,035, demonstrando um pequeno grau de *overfitting* no modelo original.

Os modelos de árvore de classificação sofrem da desvantagem de serem instáveis em função de pequenas mudanças amostrais. O fenômeno do *overfitting* é ainda mais importante neste tipo de construção preditiva. A Figura 3 identifica apenas uma das várias possíveis árvores de classificação que poderiam ser construídas. Esses possíveis resultados dependeriam do tipo de algoritmo utilizado na indução do crescimento da árvore e dos critérios escolhidos para essa função. Nesse caso específico, foi utilizado o CHAID com

altura máxima de quatro nós, com um número fixo de pacientes para os nós pais e filhos. Caso fossem escolhidos outros algoritmos, ou outros critérios para o crescimento, o resultado seria outra árvore. A escolha da árvore apresentada teve importante influência dos resultados da regressão logística, pois apresentam as mesmas variáveis preditoras do modelo da regressão logística. Assim, o intuito na apresentação da árvore foi ilustrativo e também como forma de introdução ao modelo mais robusto que é o da floresta aleatória. O modelo de árvore apresentou uma área sob a curva ROC de 75,6%.

Para enfrentar o problema do *overfitting* dos modelos de árvore de classificação foram utilizadas, novamente, as técnicas de reamostragem por *bootstrapping*. O modelo de floresta aleatória foi criado utilizando 500 novas amostras pela técnica de reamostragem. As variáveis mais importantes identificadas pelo modelo utilizando os critérios de diminuição da acurácia quanto pela avaliação da pureza dos nós (Gini) foram semelhantes ao modelo de regressão logística. O Índice de comorbidades de Charlson apareceu na sétima posição com relação à diminuição da acurácia. No entanto, aparece como a terceira variável em importância na diminuição do coeficiente de Gini. Já a traqueostomia é identificada como a quarta variável em importância na redução da acurácia e apenas a 12^a na diminuição do coeficiente de Gini. É importante ressaltar que o modelo com todas as variáveis estudadas poderia ser usado como modelo final. No entanto, optou-se por avaliar o modelo apenas com as seis variáveis elencadas pela regressão logística. A avaliação do modelo na amostra original resultou numa área sob a curva ROC de 87,6%.

Uma dificuldade com relação aos modelos de floresta aleatória diz respeito à sua apresentação como modelo final. Na realidade, o modelo funciona como uma “caixa preta”, onde entram os dados a serem avaliados e saem probabilidades identificadas pelo conjunto

de árvores. Não faria sentido representar todo o conjunto de árvores, assim como também não seria razoável apresentar uma das árvores da floresta como exemplo. Com esse objetivo foi deixada a árvore de classificação do segundo modelo.

Como foi possível verificar, os três modelos finais elencaram de forma similar as mesmas variáveis preditoras do modelo de regressão logística, embora as acurácias representadas por suas respectivas curvas ROC pudessem apresentar diferenças.

Alguns trabalhos já estudaram as diferenças sobre estes métodos. Maroco e cols. (94) estudaram vários métodos, entre eles a regressão logística e a floresta aleatória na predição das demências. Concluíram que a floresta aleatória apresentou um desempenho satisfatório do ponto de vista da acurácia da classificação. Já a regressão logística não apresentou um desempenho similar.

Cheng, em sua tese de mestrado apresentada ao Departamento de Bioestatística da Universidade de Pittsburgh, estudou os fatores de risco para o diagnóstico de câncer de cólon em estadio avançado (95). Utilizou como discriminantes a floresta aleatória e a regressão logística. O autor concluiu que os dois métodos apresentam um poder similar na seleção das variáveis importantes; já a regressão logística apresentou uma maior acurácia.

Austin e cols. estudaram o desempenho de vários métodos incluindo a regressão logística e a floresta aleatória para a predição de mortalidade cardiovascular (96). Concluíram que o conjunto de métodos fornecidos pela literatura conhecida como *data mining* e *machine learning* aumentam o desempenho preditivo das árvores de regressão, mas não apresentam claras vantagens sobre os modelos convencionais de regressão logística na predição da mortalidade por doença cardiovascular.

Para uma melhor e mais robusta avaliação dos três modelos construídos realizou-se um processo de validação externa temporal. Ou seja, foi colhida uma nova amostra com 342 pacientes em um período de seis meses subsequentes ao utilizado na fase de construção dos modelos. Cada um dos modelos foi aplicado a essa nova amostra e a avaliação da acurácia foi realizada pela comparação das três curvas ROC. A única diferença entre as áreas sob a curva ROC que resultou significativa foi entre o modelo de regressão logística e da árvore de classificação.

Embora o debate sobre as possíveis vantagens dos novos métodos de predição esteja longe de uma solução, o que se percebeu neste estudo foi uma intensa redução da acurácia dos três modelos construídos por ocasião da validação externa temporal. Apesar da acurácia dos modelos de regressão logística e floresta aleatória terem sido semelhantes do ponto de vista estatístico, apenas o modelo de regressão poderia ser considerado aceitável.

O desempenho dos modelos na validação externa foi inferior ao predito pela validação interna, como pode ser observado na Tabela 10. O maior decréscimo na acurácia ocorreu no modelo de floresta aleatória com uma diferença de 18,4%. O menor decréscimo (7,2%) da área sob a curva ROC ocorreu no modelo de regressão logística.

Steyerberg discute os motivos para resultados abaixo do esperado numa validação externa (97). Erros na construção do modelo poderiam ser responsáveis pelo baixo desempenho. Tamanho amostral pequeno ou inclusão de pacientes de um único centro seriam possíveis causas. Outro fator seria a análise estatística inadequada, por exemplo, seleção das variáveis por *stepwise* em amostras relativamente pequenas com muitos potenciais preditores e ausência de *shrinkage* dos coeficientes da regressão para compensar o *overfitting*. Neste trabalho, o tamanho amostral foi calculado tendo por base o número de

potenciais preditores utilizados. De fato, utilizou-se um único hospital como fonte de pacientes. No entanto, geralmente um modelo é criado em uma instituição e, posteriormente, idealiza-se um trabalho multicêntrico. A análise estatística foi realizada como orientada por este autor. Outras possíveis explicações incluiriam as reais diferenças entre a amostra da construção e a da validação dos modelos. É possível que este tenha sido o motivo do desempenho inferior ao predito na validação externa. O acompanhamento do dia a dia do hospital permitiu ver as mudanças engendradas no perfil dos pacientes internados. Um grupo de pacientes crônicos passou a fazer parte regular do conjunto de internações no período escolhido para validação. Pacientes com várias internações, idade avançada, inúmeras comorbidades, tempo de internação prolongado, passaram a fazer parte da rotina do hospital. O primeiro momento da vida da instituição foi caracterizado por internações cirúrgicas e de alta complexidade. No momento da validação, embora essa característica tivesse sido mantida, o outro grupo, acima descrito, também povoava o hospital. Essa assertiva pode ser identificada quando se avaliou as variáveis de risco independentes na amostra de validação. As únicas variáveis na regressão logística foram o tempo de internação e a história de internação prévia (resultados não apresentados).

Em 2010, Nseir e cols. avaliaram a acurácia dos critérios da Sociedade Americana do Tórax e da Sociedade de Doenças Infecciosas da América para predição de infecção e colonização por MDR em pacientes admitidos na UTI na cidade de Lille, França (25). Definiram como MDR os pacientes infectados ou colonizados por MARSAs, NFRC e enterobactérias produtoras de ESBL. O estudo utilizou culturas de vigilância. O critério para definição de risco para MDR foi a presença de, pelo menos, uma das situações: hospitalização por cinco dias ou mais, antibioticoterapia prévia, hospitalização prévia,

residência em uma instituição de longa permanência, terapia infusional domiciliar, diálise crônica nos últimos 30 dias, cuidado domiciliar de feridas, membro da família com MDR e imunossupressão. A sensibilidade destes critérios foi de 89,2% (IC95%: 80,4 – 94,2) e especificidade de 39,5% (IC95%: 35,3 – 43,7). A acurácia teria sido de 46,1%.

Para uma comparação sumária entre o modelo de predição acima descrito e um dos modelos construídos neste trabalho instituiu-se um ponto de corte nas probabilidades de albergar um MDR no modelo da regressão logística na amostra de validação. Com um ponto de corte no valor de 13% de probabilidade encontra-se uma sensibilidade de 91,1% (IC95%: 86,3 - 94,6) e especificidade de 43,1 (IC95%: 39,8 - 46,4), com acurácia de 51,9%. Pelo exposto, depreende-se que os desempenhos dos modelos preditivos propostos pelas sociedades americanas e pelos aqui propostos são semelhantes.

Harrell (76) e Steyerberg (97) orientam a prática do recálculo do modelo preditivo de regressão logística com a amostra total do estudo. Consideram que os dados são muito preciosos para que se prescindia de qualquer informação disponível. Em função dessa argumentação, optou-se por realizar essa nova aferição. Do outro lado, os modelos de árvore de classificação e floresta aleatória, por suas próprias características, não refinariam a informação já disponível. Na verdade, para esses discriminadores poderiam se tratar de novos modelos. Dessa forma, somente o modelo de regressão logística foi novamente calibrado pelo procedimento de reamostragem de *bootstrap*. Observou-se uma diminuição na influência das variáveis preditoras relacionadas aos dispositivos invasivos, tais como: cateter venoso central e cateter nasoentérico. Também houve redução na influência do Índice de comorbidades de Charlson. Já os preditores tempo de internação até a cultura, internação nos últimos 180 dias e traqueostomia sofreram incremento nessa influência. A

estatística C corrigida do otimismo, que corresponde à área sob a curva ROC, neste último modelo foi de 77,1%, valor que pode ser considerado como aceitável para um modelo preditivo.

A pergunta natural que poderia ser feita: O que ainda poderia ser acrescentado em termos de informação ao modelo? O que falta? Duas questões parecem ainda não investigadas. A primeira seria a contribuição de determinados agravos à saúde parecerem estar associados a situações de maior risco para aquisição de MDR. Durante a revisão de prontuários para esta pesquisa observou-se que entidades clínicas como o traumatismo cranioencefálico, as úlceras por pressão, dentre outras estavam, possivelmente, associadas à presença de MDR. O Índice de comorbidades de Charlson foi desenvolvido para prever mortalidade e não risco de infecção ou colonização por MDR. Esta assertiva já foi identificada por Harris (68). A segunda questão diria respeito à pressão de colonização. Certamente, é muito diferente o risco para aquisição de um MDR em uma unidade que apresente baixa prevalência desses agentes do que outra, que esteja com um surto que afeta 80% dos usuários. Como colher e manipular essas informações ainda são considerados os desafios futuros.

Embora o modelo final, aqui descrito, seja a melhor informação sobre a probabilidade de um paciente albergar um MDR que se dispõe no momento na instituição onde a pesquisa se desenvolveu, ele ainda está longe de uma predição ideal. Mesmo utilizando elevados pontos de corte nas probabilidades calculadas, com o intuito de elevar a sensibilidade, muitos pacientes seriam tratados empiricamente com esquemas antimicrobianos de amplo espectro desnecessários. Assim, ainda que se utilize dessas ferramentas preditoras, o processo de desescalamento se torna imperioso. Retomando a

visão de Peleg e Hooper (2) de que: “A tempestade perfeita foi criada”, quando fazem referência ao aumento da resistência bacteriana em um contexto de ausência do desenvolvimento de novas drogas, pode ser concluído que é necessário que se encontrem ferramentas cada vez melhores que permitam alcançar para o tratamento das infecções, o uso criterioso desses recursos já escassos: os antimicrobianos.

CONCLUSÃO

As variáveis: história de admissão no prazo de 180 dias, alimentação por cateter nasoentérico, tempo de internação até a cultura e traqueostomia são preditoras independentes para MDR.

Os modelos de regressão logística, árvore de classificação e floresta aleatória foram capazes de identificar pacientes com riscos diferentes de infecção ou colonização MDR na população estudada.

Foi possível realizar a validação interna e a validação externa temporal dos modelos preditivos propostos, com especial ênfase ao da regressão logística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aranaz-Andres JM, Aibar-Remon C, Vitaller-Murillo J, et al. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Health*. 2008 Dec;62(12):1022-9.
2. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1804-13.
3. Kilgore ML, Ghosh K, Beavers CM, Wong DY, Hymel PA Jr, Brossette SE. The costs of nosocomial infections. *Med Care*. 2008 Jan;46(1):101-4.
4. Stone PW, Hedblom EC, Murphy DM, Miller SB. The economic impact of infection control: making the business case for increased infection control resources. *Am J Infect Control*. 2005 Nov;33(9):542-7.
5. Chopra I, Schofield C, Everett M, O'Neill A, Miller K, Wilcox M, Frère JM, Dawson M, Czaplewski L, Urleb U, Courvalin P. Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2008 Feb;8(2):133-9.
6. Santos AAM, Lopes FFP, Cardoso MRA, Serufo JC. Diagnóstico do controle da infecção hospitalar no Brasil. 2005. Disponível em:
<www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlde/Infectes%20Hospitalares_diagnostico.pdf>.
Acesso em 29 jan. 2012.
7. Jarvis WR. The Lowbury Lecture. The United States approach to strategies in the battle against healthcare-associated infections, 2006: transitioning from benchmarking to zero tolerance and clinician accountability. *J Hosp Infect*. 2007 Jun;65 Suppl 2:3-9.

8. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 15;41(6):848-54.
9. Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec 15;184(12):1409-17.
10. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK; National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. 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 Nov;29(11):996-1011.
11. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81.
12. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF. Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society For Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Jan;109(3):39-45.
13. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Feb;108(6):87-93.

14. Tacoconelli E. New strategies to identify patients harboring antibiotic-resistant bacteria at hospital admission. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Feb;12(2):102-9.
15. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 1;39(1):31-7.
16. Anderson DJ, Engemann JJ, Harrell LJ, Carmeli Y, Reller LB, Kaye KS. Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 May;50(5):1715-20.
17. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Jan;18(1):54-60.
18. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003 Jan 1;36(1):53-9.
19. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis.* 2009 Oct 15;49(8):1175-84.
20. Wilson SJ, Knipe CJ, Zieger MJ, Gabehart KM, Goodman JE, Volk HM, Sood R. Direct costs of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the burn unit of a public teaching hospital. *Am J Infect Control.* 2004 Oct;32(6):342-4.

21. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Apr;50(4):1257-62.
22. Webster DP, Young BC, Morton R, Collyer D, Batchelor B, Turton JF, Maharjan S, Livermore DM, Bejon P, Cookson BD, Bowler IC. Impact of a clonal outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the development and evolution of bloodstream infections by *K. pneumoniae* and *Escherichia coli*: an 11 year experience in Oxfordshire, UK. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Sep;66(9):2126-35.
23. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003 Dec;31(12):2742-51.
24. Siegel RE. Emerging gram-negative antibiotic resistance: daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences. *Respir Care.* 2008 Apr;53(4):471-9.
25. Nseir S, Grailles G, Soury-Lavergne A, Minacori F, Alves I, Durocher A. Accuracy of American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America criteria in predicting infection or colonization with multidrug-resistant bacteria at intensive-care unit admission. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Jul;16(7):902-8.
26. Tacconelli E, Karchmer AW, Yokoe D, D'Agata EM. Preventing the influx of vancomycin-resistant enterococci into health care institutions, by use of a simple validated prediction rule. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct 1;39(7):964-70.
27. Lodise TP, Miller CD, Graves J, Furuno JP, McGregor JC, Lomaestro B, Graffunder E, McNutt LA. Clinical prediction tool to identify patients with *Pseudomonas*

aeruginosa respiratory tract infections at greatest risk for multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Feb;51(2):417-22.

28. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res.* 2005 Nov-Dec;36(6):697-705.

29. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004 Dec;10(12 Suppl):S122-9.

30. Schrag SJ, Peña C, Fernández J, Sánchez J, Gómez V, Pérez E, Feris JM, Besser RE. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA.* 2001 Jul 4;286(1):49-56.

31. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008 Jun;36(5):309-32.

32. Jung JY, Park MS, Kim SE, Park BH, Son JY, Kim EY, Lim JE, Lee SK, Lee SH, Lee KJ, Kang YA, Kim SK, Chang J, Kim YS. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2010 Jul 30;10:228.

33. Bassi GL, Ferre M, Saucedo LM, Torres A. Do guidelines change outcomes in ventilator-associated pneumonia? *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Apr;23(2):171-7.

34. Troillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Experience with a clinical guideline for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Feb;157(2):531-9.

35. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society. November 1995. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 May;153(5):1711-25.
36. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, end healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb 15;171(4):388-416.
37. Rello J, As-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):608-13.
38. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S48-53.
39. Drinka P, Niederman MS, El-Solh AA, Crnich CJ. Assessment of risk factors for multi-drug resistant organisms to guide empiric antibiotic selection in long term care: a dilemma. *J Am Med Dir Assoc.* 2011 Jun;12(5):321-5.
40. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med.* 2008 Nov 10;168(20):2205-10.
41. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, Tarsia P, Mantero M, Blasi F. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2012 Feb 15;54(4):470-8.

42. Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse JP, Valin N, Desmonts JM, Montravers P. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care*. 2010;14(1):R20.
43. Fish DN, Ohlinger MJ. Antimicrobial resistance: factors and outcomes. *Crit Care Clin*. 2006 Apr;22(2):291-311, vii.
44. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, Schlaeffer F, Alkan M, Porath A, Rimar D, Almog Y, Gilad J. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect*. 2003 May;54(1):32-8.
45. Tumbarello M, Trecarichi EM, Fiori B, Losito AR, D'Inzeo T, Campana L, Ruggeri A, Di Meco E, Liberto E, Fadda G, Cauda R, Spanu T. Multidrug-Resistant *Proteus Mirabilis* Bloodstream Infections: Risk Factors and Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar 26.
46. Tumbarello M, Repetto E, Trecarichi EM, Bernardini C, De Pascale G, Parisini A, Rossi M, Molinari MP, Spanu T, Viscoli C, Cauda R, Bassetti M. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect*. 2011 Nov;139(11):1740-9.
47. Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect*. 2004 Jun;57(2):112-118.

48. Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Apr;26(4):346-51.
49. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daurès JP, Sotto A. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect.* 2004 Jul;57(3):209-16.
50. Montero M, Sala M, Riu M, Belvis F, Salvado M, Grau S, Horcajada JP, Alvarez-Lerma F, Terradas R, Orozco-Levi M, Castells X, Knobel H. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Mar;29(3):335-9.
51. Peña C, Gómez-Zorrilla S, Suarez C, Dominguez MA, Tubau F, Arch O, Oliver A, Pujol M, Ariza J. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk of bloodstream infection in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 May 4.
52. Schoevaerds D, Verroken A, Huang TD, Frennet M, Berhin C, Jamart J, Bogaerts P, Swine C, Glupczynski Y. Multidrug-resistant bacteria colonization amongst patients newly admitted to a geriatric unit: A prospective cohort study. *J Infect.* 2012 Feb 14.
53. Zhong L, Men TY, Li H, Peng ZH, Gu Y, Ding X, Xing TH, Fan JW. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation - spectrum and risk factors. *J Infect.* 2012 Mar;64(3):299-310.
54. Lin JN, Chen YH, Chang LL, Lai CH, Lin HL, Lin HH. Clinical characteristics and outcomes of patients with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteremias in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2011 Dec;6(6):547-55.

55. Horasan ES, Ersoz G, Horoz M, Göksu M, Karacorlu S, Kaya A. Risk factors for infections caused by multidrug-resistant bacteria in patients with solid tumours. *Scand J Infect Dis.* 2011 Feb;43(2):107-11.
56. Anunnatsiri S, Tonsawan P. Risk factors and clinical outcomes of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia at a university hospital in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011 May;42(3):693-703.
57. Dantas SR, Moretti-Branchini ML. Impact of antibiotic-resistant pathogens colonizing the respiratory secretions of patients in an extended-care area of the emergency department. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 May;24(5):351-5.
58. Nouér SA, Nucci M, de-Oliveira MP, Pellegrino FL, Moreira BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep;49(9):3663-7.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* associated with a long-term--care facility --- West Virginia, 2009-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Oct 21;60(41):1418-20.
60. Sánchez M, Herruzo R, Marbán A, Araujo P, Asensio MJ, Leyva F, Casado C, García-de-Lorenzo A. Risk Factors for Outbreaks of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Critical Burn Patients. *J Burn Care Res.* 2012 May;33(3):386-92.
61. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, Mao X, Lautenbach E. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis.* 2005 May 1;40(9):1317-24.

62. Ruppé E, Pitsch A, Tubach F, de Lastours V, Chau F, Pasquet B, Lucet JC, Andremont A, Fantin B. Clinical predictive values of extended-spectrum beta-lactamase carriage in patients admitted to medical wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Mar;31(3):319-25.
63. D'Agata EM. Methodologic issues of case-control studies: a review of established and newly recognized limitations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Apr;26(4):338-41.
64. Gasink LB, Zaoutis TE, Bilker WB, Lautenbach E. The categorization of prior antibiotic use: impact on the identification of risk factors for drug resistance in case control studies. *Am J Infect Control*. 2007 Dec;35(10):638-42.
65. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2001 Apr 1;32(7):1055-61.
66. McGregor JC, Kim PW, Perencevich EN, Bradham DD, Furuno JP, Kaye KS, Fink JC, Langenberg P, Roghmann MC, Harris AD. Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *Am J Epidemiol*. 2005 Mar 1;161(5):483-93.
67. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2001 Apr 1;32(7):1055-61.
68. Harris AD, Carmeli Y, Samore MH, Kaye KS, Perencevich E. Impact of severity of illness bias and control group misclassification bias in case-control studies of antimicrobial-resistant organisms. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Apr;26(4):342-5.

69. Schlesselman JJ, Case-control studies: design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press; 1982.
70. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med.* 1999 Apr 26;159(8):821-6.
71. Steyerberg EW, Study design for prediction models. In: Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models.* New York: Springer; 2010. p 44.
72. Kulinskaya E, Kornbrot D, Gao, H. Length of stay as a performance indicator: robust statistical methodology. *IMA Journal of Management Mathematics.* 2005 Oct; 16(4): 369-381.
73. Iucif N Jr, Rocha JS. Estudo da desigualdade na mortalidade hospitalar pelo índice de comorbidade de Charlson. *Rev Saude Publica.* 2004 Dec;38(6):780-6.
74. Centers for Disease Control and Prevention. *Epi Info 3.5.1. Database and statistics software for public health professionals.* Atlanta. 2008.
75. Steyerberg EW. Overfitting and optimism in prediction models. In: Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models.* New York: Springer; 2010. p 83.
76. Harrell FE. *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis.* New York: Springer-Verlag; 2001.
77. Efron B, Tibshirani R. *An Introduction to the Bootstrap.* Boca Raton: Chapman & Hall/CRC;1993.
78. R Development Core Team. *R: a language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, 2009.
79. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies.* R package version 3.6-0, 2012.

80. Rokach L, Maimon O. Data mining with decision trees: teory and applications. Singapore: World Scientific Publishing Co., 2008.
81. Breiman L. Random forests. *Machine Learning*. 2001 Oct; 45(1):5–32.
82. Strobl C, Boulesteix AL, Kneib T, Augustin T, Zeileis A. Conditional variable importance for random forests. *BMC Bioinformatics*. 2008 Jul 11;9:307.
83. Hothorn T, Zeileis A, Grubinger T, Bermejo JL, Thiemichen S, Lenton A, Lamagna W. CHAID. R package version 0.1-1, 2012.
84. Breiman L, Cutler A, Liaw A, Wiener M. Breiman and Cutler’s Random Forests for classification and regression. R package version 4.6-6, 2012.
85. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J, Müller M. Display and analyze ROC curves. R package version 1.5-4, 2012.
86. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996 Dec;49(12):1373-9.
87. Szklo M, Nieto FJ. Understanding Lack of Validity: Bias. In: Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the basics*. 2^a ed. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2007. p-110.
88. Giacometti A, Cirioni O, Schimizzi AM, Del Prete MS, Barchiesi F, D’Errico MM, Petrelli E, Scalise G. Epidemiology and microbiology of surgical wound infections. *J Clin Microbiol*. 2000 Feb;38(2):918-22.
89. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007 Nov;45(11):3546-8.

90. Garza-González E, Morfín-Otero R, Llaca-Díaz JM, Rodríguez-Noriega E. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCC mec) in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. A review and the experience in a tertiary-care setting. *Epidemiol Infect.* 2010 May;138(5):645-54. Epub 2009 Dec 7.
91. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica nº 01/2010 – Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes, outubro de 2010, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6c8f7b8047457811857ed53fbc4c6735/nota25-10-2010.pdf?MOD=AJPERES>
92. Steyerberg EW, Overfitting and optimism in prediction models. In: Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models*. New York: Springer; 2010. p 95.
93. Schneider SM, Le Gall P, Girard-Pipau F, Piche T, Pompei A, Nano JL, Hébuterne X, Rampal P. Total artificial nutrition is associated with major changes in the fecal flora. *Eur J Nutr.* 2000 Dec;39(6):248-55.
94. Maroco J, Silva D, Rodrigues A, Guerreiro M, Santana I, de Mendonça A. Data mining methods in the prediction of Dementia: A real-data comparison of the accuracy, sensitivity and specificity of linear discriminant analysis, logistic regression, neural networks, support vector machines, classification trees and random forests. *BMC Res Notes.* 2011 Aug 17;4:299.
95. Geng M. A comparison of logistic regression to random forests for exploring differences in risk factors associated with stage at diagnosis between black and white colon cancer patients [Tese – Mestrado]. Pittsburgh (PA): University of Pittsburgh; 2006.

96. Austin PC, Lee DS, Steyerberg EW, Tu JV. Regression trees for predicting mortality in patients with cardiovascular disease: what improvement is achieved by using ensemble-based methods? *Biom J.* 2012 Sep;54(5):657-73.
97. Steyerberg EW, Overfitting and optimism in prediction models. In: Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models.* New York: Springer; 2010. p 309.

ANEXOS

Anexo 1 Categoria antimicrobiana e agentes usados para definir a *Pseudomonas aeruginosa* como MDR, XDR, PDR.

Categoria antimicrobiana	Agente Antimicrobiano
Aminoglicosídeos	Gentamicina
	Tobramicina
	Amicacina
	Netilmicina
Carbapenens antipseudomonas	Imipenem
	Meropenem
	Doripenem
Cefalosporinas antipseudomonas	Ceftazidima
	Cefepima
Fluoroquinolonas antipseudomonas	Ciprofloxacino
	Levofloxacino
Penicilinas antipseudomonas + inibidor de β -lactamases	Ticarciclina-ácido clavulânico
	Piperacilina – tazobactam
Monobactams	Aztreonam
Ácidos fosfônicos	Fosfomicina
Polimixinas	Colistina
	Polimixina B

Adaptado de Magiorakos e cols. (11)

Crítérios para definir MDR, XDR E PDR em *Pseudomonas aeruginosa*

MDR: não susceptível a ≥ 1 agente em ≥ 3 classes de antimicrobianos

XDR: não susceptível a ≥ 1 agente em todas as classes com exceção de duas

PDR: não susceptível a todos os agentes listados.

Anexo 2 Categoria antimicrobiana e agentes usados para definir a *Acinetobacter baumannii* como MDR, XDR, PDR.

Categoria antimicrobiana	Agente Antimicrobiano
Aminoglicosídeos	Gentamicina
	Tobramicina
	Amicacina
	Netilmicina
Carbapenens antipseudomonas	Imipenem
	Meropenem
	Doripenem
Fluoroquinolonas antipseudomonas	Ciprofloxacino
	Levofloxacino
Penicilinas antipseudomonas + inibidor de β -lactamases	Piperacilina – tazobactam
	Ticarciclina-ácido clavulânico
Cefalosporinas de espectro estendido	Cefotaxima
	Ceftriaxona
	Ceftazidima
	Cefepima
Inibidores do metabolismo do folato	Co-trimoxazol
Penicilinas + inibidores de β -lactamases	Ampicilina + sulbactam
Polimixinas	Colistina
	Polimixina B
Tetraciclina	Tetraciclina
	Doxiciclina
	Minociclina

Adaptado de Magiorakos e cols. (11)

Crítérios para definir MDR, XDR E PDR em *Acinetobacter baumannii*

MDR: não susceptível a ≥ 1 agente em ≥ 3 classes de antimicrobianos

XDR: não susceptível a ≥ 1 agente em todas as classes com exceção de duas

PDR: não susceptível a todos os agentes listados.

Anexo 3 Categoria antimicrobiana e agentes usados para definir as enterobactérias como MDR, XDR, PDR.

Categoria antimicrobiana	Agente Antimicrobiano	Espécies com resistência intrínseca a agentes antimicrobianos ou categorias
Aminoglicosídeos	Gentamicina	Providencia rettgeri, Providencia stuarti
	Tobramicina	Providencia rettgeri, Providencia stuarti
	Amicacina	
	Netilmicina	Providencia rettgeri, Providencia stuarti
Cefalosporinas anti-MARSA	Ceftarolina (aprovada somente para E. coli, K.pneumoniae, K. oxytoca)	
Penicilinas antipseudomonas + inibidor de β-lactamases	Piperacilina – tazobactam	Escherichia hermannii
	Ticarciclina-ácido clavulânico	
Carbapenens antipseudomonas	Ertapenem	
	Imipenem	
	Meropenem	
	Doripenem	
Cefalosporinas de 1ª e 2ª gerações	Cefazolina	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. marcescens</i>
	Cefuroxima	
Cefalosporinas de espectro estendido	Cefotaxima ou ceftriaxona	
	Ceftazidima	
	Cefepima	
Cefamicinas	Cefoxitina	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> ,
	Cefotetan	
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	
Inibidores do metabolismo do folato	Co-trimoxazol	
Gliciliclinas	Tigeciclina	<i>M. morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Monobactams	Aztreonam	
Penicilinas	Ampicilina	<i>C. freundii</i> , <i>C. koseri</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. hermani</i> , <i>H. alvei</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
Penicilinas + inibidores de β-lactamases	Amoxicilina + ácido clavulânico	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>M. morgani</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
	Ampicilina + sulbactam	<i>C. freundii</i> , <i>C. koseri</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
Fenicóis	Cloranfenicol	
Ácidos fosfônicos	Fosfomicina	
Polimixinas	Colistina	<i>M. morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
Tetraciclinas	Tetraciclina	<i>M. morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Doxiciclina	<i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Minociclina	<i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>

Adaptado de Magiorakos e cols. (11)

Critérios para definir MDR, XDR E PDR em enterobactérias

MDR: não susceptível a ≥ 1 agente em ≥ 3 classes de antimicrobianos

XDR: não susceptível a ≥ 1 agente em todas as classes com exceção de duas

PDR: não susceptível a todos os agentes listados.

Anexo 4 Categoria antimicrobiana e agentes usados para definir a *Enterococcus* spp. como MDR, XDR, PDR.

Categoria antimicrobiana	Agente Antimicrobiano	Espécies com resistência intrínseca a agentes antimicrobianos ou categorias
Aminoglicosídeos (exceto estreptomicina)	Gentamicina (alto nível)	
Estreptomicina	Estreptomicina (alto nível)	
Carbapenens antipseudomonas	Imipenem	<i>Enterococcus faecium</i>
	Meropenem	
	Doripenem	
Fluoroquinolonas antipseudomonas	Ciprofloxacino	
	Levofloxacino	
	Moxifloxacino	
Glicopeptídeos	Vancomicina	
	Teicoplanina	
Glicilciclina	Tigeciclina	
Lipopeptídeos	Daptomicina	
Oxazolidonas	Linezolida	
Penicilinas	Ampicilina	
Estreptograminas	Quinopristina-dalfopristina	<i>Enterococcus faecalis</i>
Tetraciclina	Doxiciclina	
	Minociclina	

Adaptado de Magiorakos e cols. (11)

Critérios para definir MDR, XDR E PDR em *Enterococcus* spp.

MDR: não susceptível a ≥ 1 agente em ≥ 3 classes de antimicrobianos

XDR: não susceptível a ≥ 1 agente em todas as classes com exceção de duas

PDR: não susceptível a todos os agentes listados.

Anexo 5 Categoria antimicrobiana e agentes usados para definir a *Staphylococcus aureus* como MDR, XDR, PDR.

Categoria antimicrobiana	Agente Antimicrobiano
Aminoglicosídeos	Gentamicina
Ansamícinas	Rifampina/Rifampicina
Cefalosporinas anti-MARSA	Ceftarolina
B-Lactâmicos (ou cefamicinas) anti-estafilocócicas	Oxacilina (ou cefoxitina)*
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino
	Moxifloxacino
Inibidores do metabolismo do folato	Co-trimoxazol
Fucidanos	Ácido fusídico
Glicopeptídeos	Vancomicina
	Teicoplanina
	Telavancina
Glicilciclina	Tigeciclina
Licosamidas	Clindamicina
Lipopeptídeos	Daptomicina
Macrolídeos	Eritromicina
Oxazolidonas	Linezolida
Fenicóis	Cloranfenicol
Ácidos fosfônicos	Fosfomicina
Estreptograminas	Quinopristina-dalfopristina
Tetraciclina	Tetraciclina
	Doxiciclina
	Minociclina

Adaptado de Magiorakos e cols.(11)

Crítérios para definir MDR, XDR E PDR em *Staphylococcus aureus*.

* MARSA: toda cepa resistente à oxacilina deve ser reportada como MDR

MDR: não susceptível a ≥ 1 agente em ≥ 3 classes de antimicrobianos

XDR: não susceptível a ≥ 1 agente em todas as classes com exceção de duas

PDR: não susceptível a todos os agentes listados.

Anexo 6 Índice de comorbidade de Charlson

Peso	Condição Clínica
1	Infarto do miocárdio
	Insuficiência cardíaca congestiva
	Doença Vascular periférica
	Demência
	Doença cerebrovascular
	Doença pulmonar crônica
	Doença tecido conjuntivo
	Diabetes leve, sem complicação
	Úlcera péptica
2	Hemiplegia
	Doença renal severa ou moderada
	Diabetes com complicação
	Tumor
	Leucemia
3	Linfoma
3	Doença do fígado severa ou moderada
6	Tumor maligno, metástase
	SIDA

Grupo etário	Pontos
0 - 49 anos	0
50 - 59 anos	1
60 - 69 anos	2
70 - 79 anos	3
80 - 89 anos	4
90 - 89 anos	5

Adaptado de Lucif e Rocha(73).

Anexo 7 Quadro referente aos pontos de corte das faixas de sensibilidade, sensibilidade intermediária e resistência dos bacilos gram-negativos.

Antibióticos	Concentrações MIC	Intervalos*		Enterobactérias			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter spp</i>		
		≤	≥	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Amicacina	8; 16; 64	2	64	≤ 16	32	≥ 64	≤16	32	≥64	≤16	32	≥64
Ampicilina/Sulbactam	4; 16; 32	2	32	≤ 4	16	≥ 32	NT	NT	NT	≤8	16	≥32
Aztreonam	2; 8; 32	2	32	≤1	2 - 4	≥ 8	≤8	16	≥32	NT	NT	NT
Cefalotina	2; 8; 32	2	64	≤ 8	16	≥ 31	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Cefotaxima	1; 4; 16; 32	1	64	≤ 1	2	≥ 4	NT	NT	NT	≤8	16-32	≥64
Cefoxitina	8; 16; 32	4	64	≤ 8	16	≥ 32	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Ceftazidima	1; 2; 8; 32	1	64	≤1	2 - 4	≥ 8	≤8	16	≥32	≤8	16	≥32
Cefepime	2; 8; 16; 32	1	64	≤1	2 - 4	≥ 8	≤8	16	≥32	≤8	16	≥32
Ciprofloxacino	0,5; 2; 4	0,25	4	≤ 1	2	≥ 4	≤1	2	≥4	≤1	2	≥4
Colistina	4; 16; 32	0,5	16	≤2	NP	≥ 4	≤2	4	≥8	≤2	NP	≥4
Ertapenem	0,5; 1; 6	0,5	8	≤0,5	1	≥2	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Gentamicina	4; 16; 32	1	16	≤4	8	≥ 16	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16
Imipenem	2; 4; 16	1	16	≤ 1	2	≥4	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16
Meropenem	0,5; 4; 16	0,25	16	≤ 1	2	≥ 4	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16
Piperacilina/Tazobactam	4; 16; 32; 64	4	128	≤ 16	32-64	≥128	≤64	NP	≥128	≤16	32-64	≥128
Tigeciclina	0,75; 2; 4	0,5	8	≤ 1	2	≥4	RI	RI	RI	≤2		

S – Sensível
I – Intermediário
R - Resistente
NP – Não possui ponto de corte para esta categoria
NT – Não testado para este microrganismo
RI – Selvagem – Resistência intrínseca
MIC – Concentração inibitória mínima
* Intervalos de leitura pela turbidimetria
Concentrações do MIC em µg/ml

Anexo 8 Quadro referente aos pontos de corte das faixas de sensibilidade, sensibilidade intermediária e resistência dos cocos gram-positivos.

Antibióticos	Concentrações MIC	Intervalos *		<i>Staphylococcus aureus/lugdunensis</i>			<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>			<i>Enterococcus spp</i>		
		≤	≥	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ampicilina	0,5; 4; 8; 32	2	32	NT	NT	NT	NT	NT	NT	≤ 8	NP	≥16
Benzil-penicilina	0,125; 0,25; 1; 2; 8; 64											
	<i>Staphylococcus</i>	0,03	0,5	≤ 0,12	NP	≥0,25	≤ 0,12	NP	0,25	**	**	**
	<i>Enterococcus</i>	0,12	64	**	**	**	**	**	**	≤ 8	NP	≥16
Ciprofloxacina	1; 2; 4	0,5	8	≤ 1	2	≥4	≤ 1	2	4	≤ 1	2	≥4
Clindamicina	0,5; 1; 2	0,25	8	≤ 0,5	1--2	≥4	≤ 0,5	1--2	4	≤ 0,5	1--2	≥4
Eritromicina	0,25; 0,5; 2	0,25	8	≤ 0,5	1--4	≥8	≤ 0,5	1--4	8	≤ 0,5	1--4	≥8
Gentamicina	8; 16; 64	0,5	16	≤ 4	8	≥16	≤ 4	8	16	≤ NT	NT	NT
Linezolida	0,5; 1; 2	0,5	8	≤ 4	NP	≥8	≤ 4	NP	8	≤ 2	4	≥8
Moxifloxacino	0,25; 2; 8	0,25	8	≤ 0,5	1	≥2	≤ 0,5	1	2	≤ NT	NT	NT
Norfloxacino	0,5; 1; 4	0,25	16	≤ 4	8	≥16	≤ 4	8	16	≤ 4	8	≥16
Oxacilina	0,5; 1; 2	0,25	4	≤ 2	NP	≥4	≤ 0,25	NP	0,5	NT	NT	NT
Teicoplanina	1; 4; 8; 16	0,5	32	≤ 8	16	≥32	≤ 8	16	32	≤ 8	16	≥32
Tigeciclina	0,25; 0,5; 1	0,12	2	≤ 0,5	NP	NP	≤ 0,5	NP	NP	≤ 0,12	NT	NT
Sulfa/Trimetropim	38; 152; 304	10	320	≤ 38	NP	≥76	≤ 38	NP	76	NT	NT	NT
Vancomicina	1; 2; 4; 8; 16	0,5	32	≤ 2	4--8	≥16	≤ 4	8--16	32	≤ 4	8--16	≥32

S – Sensível
I – Intermediário
R - Resistente
NP – Não possui ponto de corte para esta categoria
NT – Não testado para este microrganismo
RI – Selvagem – Resistência intrínseca
MIC – Concentração inibitória mínima
* Intervalos de leitura pela turbidimetria
Concentrações do MIC em µg/ml

Anexo 9 Quadro referente à mudança dos pontos de corte das faixas de sensibilidade, sensibilidade intermediária e resistência das enterobactérias após 06 de janeiro de 2011, segundo Nota Técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária N° 01/2010 (91).

Antimicrobiano	Após 06 de janeiro de 2011			Antes de 06 de janeiro de 2011		
	Sensível (µg/mL)	Intermediário (µg/mL)	Resistente (µg/mL)	Sensível (µg/mL)	Intermediário (µg/mL)	Resistente (µg/mL)
Cefepima	<=1	2-4	>=8	<=8	16	>=32
Ceftazidima	<=1	2-4	>=8	<=8	16	>=32
Aztreonam	<=1	2-4	>=8	<=8	16	>=32
Ertapenem	<=0,5	1	>=2	<=2	4	>=8
Imipenem	<=1	2	>=4	<=4	8	>=16
Meropenem	<=1	2	>=4	<=4	8	>=16

Anexo 10 Antimicrobianos testados pelo laboratório de microbiologia no sistema Vitek II no Santos Dumont Hospital segundo os grupos de bactérias que apresentam definição para multidroga-resistência conforme o consenso do CDC-ECDC.

Antibimicrobiano	Enterobactérias	Enterococos	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Amicacina	X			X	X
Ampicilina		X			
Ampicilina/Sulbactam	X				X
Aztreonam	X				
Benzilpenicilina		X	X		
Cefepime	X			X	X
Cefotaxima	X				
Ceftazidima	X			X	X
Ciprofloxacina	X	X	X	X	X
Clindamicina		X	X		
Colistina	X			X	X
Daptomicina		X	X		
Eritromicina		X	X		
Ertapenem	X				
Gentamicina	X		X	X	X
Imipenem	X			X	X
Linezolida		X	X		
Meropenem	X				X
Oxacilina			X	X	
Piperacilina/Tazobactam	*			*	X
Sulfa/Trimetropim		X	X		
Teicoplanina		X	X		
Tetraciclina		X	X		
Tigeciclina	***				***
Vancomicina		X	X		

X - Antimicrobiano testado rotineiramente.
*Limitação técnica para: *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.
***Somente não urinário.
Fonte: Laboratório de microbiologia Santos Dumont Hospital

Anexo 11 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

PROJETO DE PESQUISA

Título: Desenvolvimento e aplicação de um modelo de predição clínico para infecção-colonização por bactérias multidroga resistentes em um hospital geral utilizando árvores de soluções

Pesquisador: Paulo Victor Fernandes Souza Nascimento

Versão: 1

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

CAAE: 00634712.9.0000.5404

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 15014

Data da Relatoria: 24/04/2012

Apresentação do Projeto:

Construir um modelo estatístico capaz de identificar fatores preditores da infecção-colonização por microrganismos multidroga-resistentes em pacientes internados em um hospital no interior de São Paulo.

Objetivo da Pesquisa:

As infecções hospitalares ("infecções nosocomiais"), e em particular as ocasionadas por bactérias multidroga resistentes (MDR), são responsáveis por infecções relacionadas à assistência à saúde em todo o mundo. Nesses casos, em função da gravidade dessas infecções, não é possível aguardar por exames microbiológicos que identifiquem os microrganismos, sendo a abordagem inicial feita de forma empírica.

Dessa forma, o sucesso no tratamento depende da conduta inicial à constatação do quadro de infecção. O estabelecimento dos protocolos a serem seguidos envolve, de uma certa maneira, uma predição microbiana adequada baseada nas melhores escolhas disponíveis nesses primeiros momentos.

É fato que o uso indiscriminado de antimicrobianos de amplo espectro é um fator preponderante na indução da resistência bacteriana. Por outro lado, o tipo de colonização ou infecção pode obedecer a padrões prévios característicos, como a idade, o gênero, o uso prévio de antibióticos, as internações prévias, as co-morbidades e a anterior submissão à procedimentos invasivos tais como a cateterização urinária, a cateterização venosa central, ou mesmo à utilização de respiradores artificiais. O contato com as pessoas que proporcionaram o atendimento, discriminadas por exemplo quanto a ocupação, também é um fator a ser levado em conta.

Por ocasião da inauguração de um hospital no interior do estado de São Paulo, instituiu-se um sistema de vigilância epidemiológica ativo onde foi proposto o acompanhamento de todos os pacientes internados até a sua alta. Esses registros foram compilados nos primeiros doze meses da inauguração do hospital.

O presente estudo pretende utilizar esse banco de dados, sem qualquer referência a identificação dos pacientes. Com o intuito de melhorar a identificação de subgrupos populacionais com maior risco para colonização-infecção, pretende-se construir uma análise classificatória pelo método de árvores de decisão.

Serão pesquisados os seguintes possíveis fatores de risco: idade, gênero, presença de co-morbidades, origem do paciente, internação de natureza clínica ou cirúrgica, uso de antimicrobiano prévio e discriminação do serviço responsável pelo atendimento. Serão também pesquisados a presença de cateter nasoentérico, de cateter vesical de demora, da realização de traqueostomia, assim como o número de culturas realizadas por paciente.

Pretende-se assim identificar as características epidemiológicas, conhecidas como fatores preditores, associadas à colonização-infecção por microrganismos multidroga-resistentes.

Para isso ser utilizado os registros disponíveis no banco de dados cedido pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCH) do referido hospital.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A possibilidade de que haja fatores característicos associados a colonização-infecção por bactérias multidroga resistentes deve ser explorada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador já tem mestrado, e tudo indica que a pesquisa envolve um trabalho conjunto com outros profissionais da equipe.

É citado no projeto a consulta a cerca de 300 casos de infecção hospitalar na base de dados, sendo 50 desses casos referentes a infecções com bactérias multidroga-resistentes. Mas não está claro se esses

totais já foram coletados, ou se constituem uma estimativa do total de casos previsto para a realização desse estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi solicitada dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, percebe-se que o estudo será baseado nos prontuários dos pacientes onde houve a suspeita de colonizações-infecções por bactérias.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

-

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado com dispensa do TCLE.

CAMPINAS, 25 de Abril de 2012

Assinado por:
Carlos Eduardo Steiner