

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMPACTO DE UM PROGRAMA DE *STEWARDSHIP* PARA  
AVALIAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS NO TEMPO PARA INÍCIO DE  
TERAPIA SUSCETÍVEL *IN VITRO* E MORTALIDADE EM PACIENTES  
COM BACTEREMIA POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A  
CARBAPENÊMICOS: UM ESTUDO DE COORTE.**

ANDRESSA BARROS

Porto Alegre

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMPACTO DE UM PROGRAMA DE *STEWARDSHIP* PARA  
AVALIAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS NO TEMPO PARA INÍCIO DE  
TERAPIA SUSCETÍVEL *IN VITRO* E MORTALIDADE EM PACIENTES  
COM BACTEREMIA POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A  
CARBAPENÊMICOS: UM ESTUDO DE COORTE.**

ANDRESSA BARROS

Orientadora: Prof. Dra. Maria Helena Pitombeira  
Rigatto

Dissertação apresentada como requisito parcial para  
obtenção de título de Mestre em Medicina: Ciências  
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2020

## Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à minha orientadora Prof. Maria Helena Rigatto, por compartilhar os seus vastos conhecimentos, pela parceria ímpar e sobretudo pela paciência;

Agradeço ao meu companheiro Gabriel Athaydes, por me lembrar diariamente quem eu realmente sou e também do que sou capaz;

Agradeço aos meus irmãos, Alex Barros e Rogério Barros, por estarem sempre comigo em todos os momentos importantes da minha vida;

Agradeço à minha colega e amiga Camila Preve, por ser uma grande parceira na jornada pelo contínuo aprimoramento na área de Controle de Infecção;

Agradeço às minhas colegas do Serviço de Controle de Infecção do Hospital São Lucas da PUCRS e ao coordenador, Dr. Fabiano Ramos, pelo estímulo diário e esforço contínuo para melhorar a vida de nossos pacientes.

## RESUMO

*Base Teórica:* Bacteremias por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) estão associadas a altas taxas de mortalidade e opções terapêuticas limitadas. Entre as estratégias recomendadas para lidar com esse problema, está a implantação de programas de uso racional de antimicrobianos denominados Programas de *Stewardship* para Antimicrobianos (PSA), os quais visam à adaptação precoce da terapia antimicrobiana por especialistas em controle de infecção.

*Objetivo:* Analisar o impacto da atuação do time de *Stewardship* para Antimicrobianos (TSA) no tempo para adequação da terapia suscetível *in vitro* e na mortalidade de pacientes com bacteremia por ERC.

*Métodos:* Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de fevereiro de 2018 a julho de 2020 para avaliar o impacto das ações de TSA, juntamente com outras variáveis clínicas e microbiológicas, no tempo para adequação de antibióticos suscetíveis *in vitro*, mortalidade em 14 dias e mortalidade hospitalar em pacientes > 18 anos com bacteremia por ERC. Um modelo de regressão de Cox foi feito para análise multivariada.

*Resultados:* Cento e quarenta e dois pacientes foram incluídos para análise. A avaliação pelo TSA foi fator independente associado à menor tempo para prescrição de um antibiótico suscetível *in vitro*: Razão de Risco ajustada (aHR) 1,75, Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) de 1,15-2,68, P = 0,01, juntamente com o isolamento prévio de ERC nos últimos 90 dias, aHR 1,56, IC 95% de 1,07-2,29, P = 0,02. Cinquenta e um (35,1%) pacientes morreram em 14 dias: 25,8% *versus* 44,7% dos pacientes que receberam e não receberam intervenção por TSA, respectivamente (P = 0,02). Óbito hospitalar ocorreu em 82 (57,8%) dos pacientes: 52,2% *versus* 68,0% dos pacientes que foram e não foram avaliados pela TSA (P = 0,08). A intervenção pelo TSA foi independentemente associada à menor mortalidade em 14 dias (P = 0,03) quando controlada para o estado de choque séptico (P <0,01), mas não foi associada à mortalidade hospitalar (P=0,48).

*Conclusões:* A orientação sistemática e especializada do TSA melhora a qualidade das prescrições de antibióticos e os resultados clínicos de pacientes com bacteremia por ERC.

*Palavras-chave:* Gestão de Antimicrobianos, *Enterobacteriaceae*, Resistência Bacteriana a Antibióticos, Mortalidade

## ABSTRACT

**Background:** Carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE) bacteremia is associated to high mortality rates and limited therapeutic options. Among the recommended strategies to deal with this problem is the implementation of programs for the rational use of antimicrobials called Antimicrobial Stewardship Program (ASP), aiming at the early adaptation of antimicrobial therapy by specialists in infection control.

**Objective:** To analyze the impact of Antimicrobial Stewardship Team (AST) evaluation on time for susceptible *in vitro* therapy and mortality of patients with carbapenem-resistant CRE bacteremia.

**Methods:** We did a retrospective cohort study from February 2018 to July 2020 to evaluate the impact of AST actions, along with other clinical and microbiological variables, on receiving an *in vitro* susceptible antibiotics, 14-day mortality and in-hospital mortality in patients >18 years old with CRE bacteremia. A Cox regression model was done for multivariate analysis.

**Results:** One-hundred and forty-two patients were included for analysis. Evaluation by the AST was independently associated to earlier prescription of an *in vitro* susceptible antibiotic: adjusted Hazard Ratio (aHR) 1.75, 95% Confidence Interval (95% CI) of 1.15-2.68, P=0.01, along with previous isolation of CRE in the last 90-days, aHR 1.56, 95%CI of 1.07-2.29, P=0.02. Fifty-one (35.1%) patients died in 14 days: 25.8% versus 44.7% patients who received and did not receive an intervention by AST, respectively (P=0.02). In-hospital mortality occurred for 82 (57.8%) patients: 52.2% versus 68.0% patients who were and were not evaluated by the AST (P=0.08). AST intervention was independently associated to 14-day mortality protection (P=0.03) when controlled for septic shock status (P<0.01), but not to in-hospital mortality (P=0.48).

**Conclusions:** Systematic and specialized guidance by AST improves quality of antibiotic prescriptions and clinical outcomes in patients with CRE bacteremia.

**Keywords:** Antimicrobial Stewardship, Carbapenem-resistant *Enterobacteriales*, CRE, Mortality.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	12
Figura 2 – Marco conceitual esquemático.....	21
Figura 3 – Kaplan-Meier 14-days Survival Curve of Patients with Carbapenem-Resistant <i>Enterobacteriales</i> Bacteremia (artigo).....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Characteristics of patients and univariate analysis of factors potentially related to receiving <i>in vitro</i> susceptible antimicrobial therapy in the first 5 days after CRE bacteremia (artigo).....	42
Tabela 2 - Univariate Analysis of Risk Factors for 14-day and In-hospital Mortality (artigo).....	46
Tabela 3 - Multivariate Analysis for 14-day and In-hospital Mortality (artigo).....	51

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDC – Centro para Controle e Prevenção de Doenças

ERC – Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos

ESBL – Betalactamases com Espectro Estendido

EUA – Estados Unidos

FDA – *Food and Drug Administration*

IC – Intervalo de Cnfância

ICS – Infecção de Corrente Sanguínea

IDSA – *Infectious Diseases Society of America*

IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MIC – Concentração Inibitória Mínima

OMS – Organização Mundial de Saúde

PSA – Programas de *Stewardship* para antimicrobianos

UTI – Unidade de Terapia Intensiva



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	11
2.2 Revisão da Literatura.....	13
2.2.1 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde.....	13
2.2.2 Resistência Bacteriana.....	14
2.2.3 Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos.....	14
2.2.4 Desafio Terapêutico no Tratamento de ERC.....	15
2.2.5 Mortalidade Associada à Infecção por ERC.....	17
2.2.6 Programas de Stewardship para Antimicrobianos.....	18
3. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO.....	21
4. JUSTIFICATIVA.....	22
5. OBJETIVOS.....	23
5.1 Objetivo primário.....	23
5.2 Objetivos secundários.....	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
7. ARTIGO.....	28
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	52
9. APÊNDICE.....	53

## 1. INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) constituem um grave problema de saúde pública e estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade entre pacientes hospitalizados (1). Entre os principais fatores alarmantes para a gravidade dessas infecções estão os microrganismos multirresistentes, principalmente por estabelecerem desafios no âmbito de prevenção e controle de infecção, sobretudo à restrição de opções terapêuticas para tratamento de infecções dessa etiologia (2,3).

No âmbito das bactérias resistentes que oferecem esse revés, as enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) ganham destaque, principalmente por sua capacidade de promover alta pressão seletiva, rápida disseminação ambiental e resistência a maioria dos antimicrobianos disponíveis no mercado, sendo, por esses motivos, associadas diretamente ao aumento de mortalidade em pacientes com diagnóstico de IRAS (4,5).

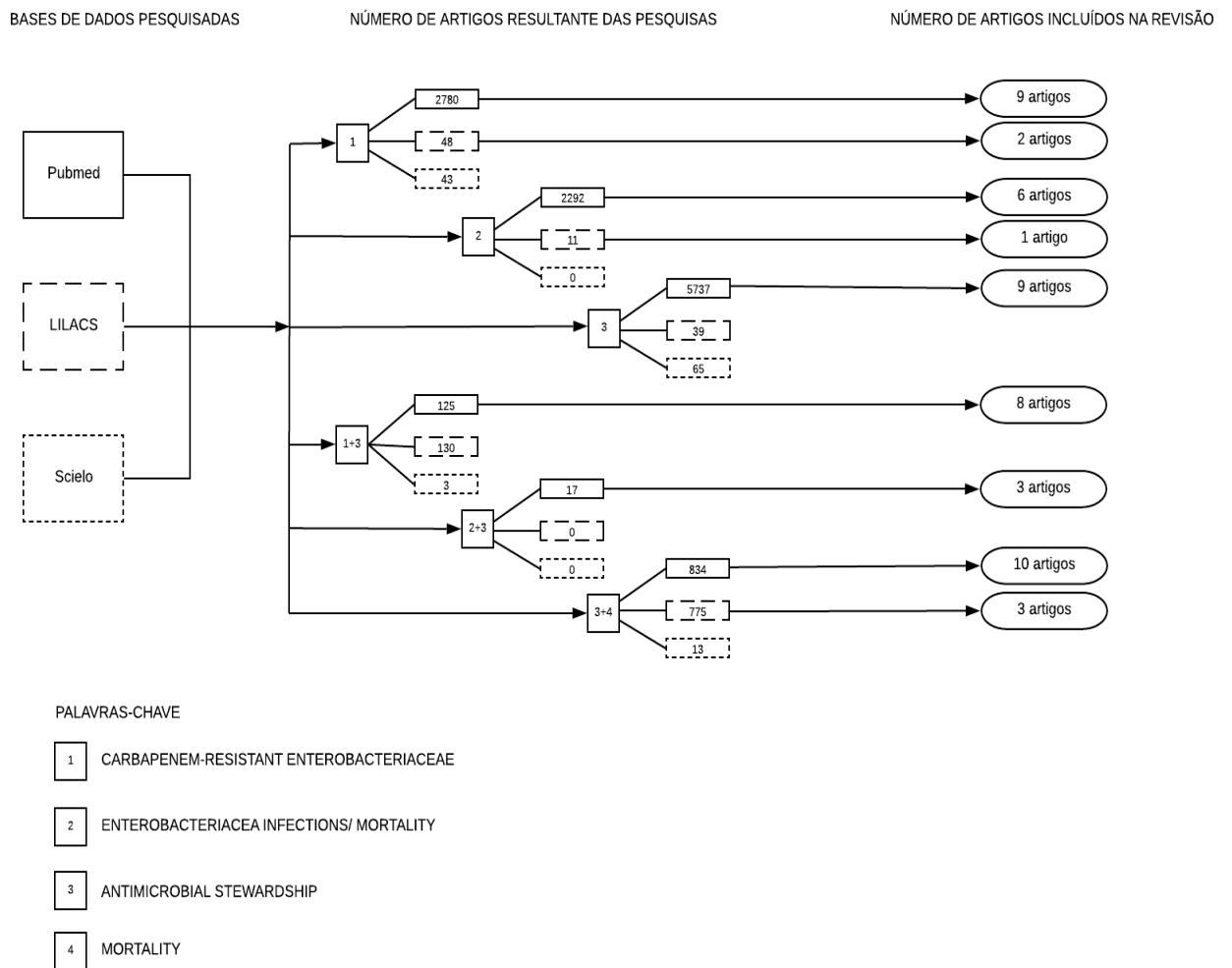
Os esforços para melhorar a adequação do tratamento de infecção por ERC têm se concentrado tanto na implementação de testes de diagnóstico rápido quanto no desenvolvimento de diretrizes baseadas em dados de vigilância local. Entre as estratégias recomendadas está a implantação de programas de uso racional de antimicrobianos denominados Programas de *Stewardship* para Antimicrobianos (PSA), visando à adaptação precoce da terapia antimicrobiana por meio da avaliação individual dos casos por especialistas em controle de infecção (6). Embora existam evidências disponíveis sobre os benefícios do ASP quando implementado em hospitais de alta complexidade, o impacto desses programas nos desfechos clínicos de pacientes com infecções por ERC ainda não está claramente estabelecido (7).

O objetivo deste estudo é analisar o impacto de um PSA no tempo para adequação de terapia antimicrobiana suscetível *in vitro* e na mortalidade de pacientes com bacteremia por ERC.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão na literatura sobre o tema foi focada na análise de estudos que avaliaram o impacto dos PSA como estratégia para direcionamento precoce da terapia antimicrobiana e índice de mortalidade de pacientes com infecção por ERC. A busca foi realizada nas bases de dados: Pubmed, SciELO e Lilacs através dos termos “carbapenem-resistant enterobacteriaceae”, “enterobacteriaceae infections/mortality”, “antimicrobial stewardship”, “mortality“ e suas combinações, como demonstra a Figura 1. A pesquisa foi restrita apenas a artigos originais e artigos históricos, com versões disponíveis em inglês ou português. Além disso, documentos de órgãos regulatórios foram também pesquisados em seus respectivos sítios eletrônicos. Através da revisão do título e *abstract*, foram escolhidos para análise apenas os que estavam diretamente relacionados a essa pesquisa. Um total de 51 artigos e 7 documentos foram avaliados integralmente e utilizados como base desta revisão, a partir dos critérios dispostos acima.



**Figura 1.** Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Fonte: Elaborado pela autora.

## **2.2 Revisão da Literatura**

### **2.2.1 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**

As doenças infecciosas sempre estiveram presentes na humanidade. A evolução histórica das doenças infecciosas e seus mecanismos de controle vem acompanhando os avanços tecnológicos, na medida em que técnicas modernas de assistência foram sendo desenvolvidas, antimicrobianos foram sendo aperfeiçoados, e o tratamento das doenças infectocontagiosas foi assumindo alta complexidade. Epidemiologicamente, tais avanços contribuem ao aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, às complicações de saúde relacionadas a uma população com mais comorbidades (8,9). O aumento do número de procedimentos invasivos e do uso de antimicrobianos de amplo espectro, juntamente ao aumento concomitante da complexidade nos cuidados em saúde, colaboraram para o aumento de infecções por bactérias multirresistentes. A luta contra a resistência bacteriana surgiu nesse contexto, auxiliando as ações cotidianas dos profissionais de saúde, no que se refere à prevenção das IRAS (8,9).

As IRAS são, classicamente, definidas como qualquer infecção adquirida após a admissão do paciente no serviço de saúde, podendo-se manifestar durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou com os procedimentos de saúde prévios (8). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as IRAS são um grande problema de saúde pública no que se refere à segurança do paciente, e recomenda que sua vigilância e prevenção sejam tratadas com prioridade (10). Estudos mostram que o impacto das IRAS é alarmante por se associar, diretamente, a internações prolongadas, danos permanentes aos sobreviventes, aumento da resistência de microrganismos a antimicrobianos, custos elevados e alta mortalidade (11,12). Embora o risco de adquirir uma infecção seja universal e permeie todos os sistemas de saúde no mundo, o fardo global é desconhecido devido à dificuldade de reunir dados confiáveis. Porém, segundo a OMS, estimativas globais, de países desenvolvidos e em desenvolvimento, indicam que mais de 1,4 milhões de pacientes podem ser afetados a qualquer momento por IRAS (13).

### **2.2.2 Resistência Bacteriana**

Na perspectiva da saúde humana, no que concerne às IRAS, as populações bacterianas resistentes estabelecem desafios ao tratamento antimicrobiano, sendo que muitas infecções causadas por essas bactérias não podem ser tratadas prontamente com as drogas antimicrobianas disponíveis na prática clínica (14). O Centro para Controle e Prevenção de Doenças – CDC/Estados Unidos (EUA) estima que, anualmente, pelo menos dois milhões de infecções e 23.000 mortes são causadas por bactérias resistentes aos antibióticos nos EUA (15). A resistência aos antibióticos é um fenômeno de adaptação natural das bactérias, resultado da capacidade da população bacteriana em sobreviver a um determinado ambiente. A definição de multirresistência, entretanto, é muito variável e depende da complexidade dos sistemas de saúde de cada região ou país. Geralmente, um microrganismo é considerado multirresistente quando apresenta resistência a três ou mais classes de antimicrobianos (16).

Entre os microrganismos multirresistentes, as bactérias Gram negativas produtoras de betalactamases ganham destaque em termos de prevalência em surtos hospitalares com altos índices de mortalidade, no Brasil e no mundo (17,18). No grupo das betalactamases, as carbapenemases se tornaram importantes pela capacidade de hidrolisar todos os antibióticos betalactâmicos, incluindo as penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenêmicos. Os carbapenêmicos são considerados de última linha pela sua atividade contra os cefalosporinases cromossômicas e betalactamases com espectro estendido (ESBL), encontrados em muitos patógenos Gram negativos (19).

Uma metanálise que incluiu 66 artigos, encontrou uma prevalência de 14% (IC 95%, 9%–20%) de colonização por enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro ampliado (ESBL) em indivíduos saudáveis provenientes da comunidade, estimando um aumento anual de 5,38% até 2050 (20). Seguindo nessa perspectiva, a fração de pacientes críticos colonizada por enterobactérias resistentes, já na admissão, seria significativa, e estaria submetida a um maior risco de evolução a desfechos negativos, uma vez que esses patógenos são favoráveis a serem a mais importante causa de IRAS (20,21).

### **2.2.3 Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos**

O uso global de carbapenêmicos para tratar bactérias Gram negativas produtoras de ESBL resultou na emergência de enterobactérias resistentes a essa classe de antimicrobianos (22,23). As enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) compreendem um grupo heterogêneo de patógenos com múltiplos mecanismos potenciais de resistência, amplamente dividido entre aqueles que são produtores de carbapenemase e aqueles que possuem outros mecanismos descritos, como a bomba de efluxo e alteração no sítio de ligação do antimicrobiano (por exemplo, por perda de porina). Diante disso, as ERC disseminaram-se pelo mundo e tornaram-se endêmicas em muitos países, justamente pela capacidade de transmitir genes de resistência por meio de transposons e plasmídeos, característica que confere a maior taxa de transmissão entre os Gram negativos, explicando a sua alta e contínua incidência global (18,24). Em 2001, ano considerado como sendo o da primeira notificação de ERC produtora de carbapenemase nos EUA, 279 (aproximadamente 1,2%) das *Enterobacteriaceae* mais comuns não eram suscetíveis a pelo menos um dos três carbapenêmicos disponíveis até então no mercado (25); Já em 2011, esse percentual havia subido para 4,2%, sendo o maior aumento observado entre *Klebsiella pneumoniae* (de 1,6% para 10,4%) (26).

#### **2.2.4 Desafio Terapêutico no Tratamento de ERC**

É consenso que o tratamento de infecção por ERC oferece um grande desafio para a clínica, pela alta mortalidade nela implicada. O desfecho negativo, nesses casos, pode ser atribuído à falta de opções terapêuticas, na medida em que surgem novos mecanismos de resistência capazes de eliminar os principais antimicrobianos considerados de primeira linha para tratamento de infecções por Gram negativos, como cefalosporinas, inibidores de betalactamases, carbapenêmicos e fluoroquinolonas. Drogas alternativas como as polimixinas, tigeciclina, fosfomicina ou aminoglicosídeos são frequentemente as únicas opções nesses casos, o que pode explicar a maior mortalidade de pacientes com infecções por ERC em relação àqueles com infecções por enterobactérias sensíveis a carbapenêmicos, sendo a toxicidade e menor eficácia clínica destas drogas os principais fatores a serem considerados (27,28).

Apesar da dificuldade terapêutica, existem recomendações publicadas em *guidelines* incentivando o uso de antimicrobianos de amplo-espectro direcionadamente às infecções

causadas por ERC, porém em combinações específicas ou até mesmo em monoterapia, a depender do sítio primário da infecção e das peculiaridades farmacocinéticas e farmacodinâmicas implicadas no contexto da indicação do tratamento (29).

Entre as novas opções disponíveis no mercado, Ceftazidima-avibactam é, atualmente, a alternativa preferida para tratamento de infecções por ERC produtoras de carbapenemase do tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) fora do trato urinário. O uso deste antibiótico foi associado a melhores desfechos clínicos, porém ainda tem seu uso limitado pelo alto custo (30). Em monoterapia, pode ser indicado para infecções por ERC produtoras de OXA-48. No entanto, enfatiza-se que Ceftazidima-avibactam seja utilizado para o tratamento de infecções causadas por ERC quando as mesmas forem resistentes a todos os carbapenêmicos, para preservar sua atividade (29).

Outra opção é a Tigeciclina, um derivado da tetraciclina minociclina. Caracterizada por alcançar uma rápida distribuição tecidual, Tigeciclina é recomendada, portanto, para infecções por ERC em sítio intra-abdominal, em monoterapia e em dose alta. Em contrapartida, Tigeciclina não é recomendada para infecções de trato urinário, devido a sua limitada concentração nesse sítio (29). Além disso, alertas do *Food and Drug Administration* (FDA) foram lançados notificando maior mortalidade de infecções tratadas com Tigeciclina (31).

Apesar de largamente utilizadas para tratamento de infecções por ERC, Polimixina B e Colistina possuem contraindicações importantes, por serem potencialmente tóxicas e estarem diretamente associadas ao aumento de mortalidade desses pacientes (32). Em publicação recente da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), a recomendação é de que essas opções sejam consideradas apenas como último recurso. (29). Adicionalmente, os aminoglicosídeos, cujo mecanismo de ação é inibir a síntese proteica do ribossoma bacteriano, alterando, assim, a permeabilidade seletiva da membrana citoplasmática da bactéria (33), também fazem parte do arsenal amplamente utilizado nas infecções por ERC. De forma semelhante, essa antiga classe de antimicrobianos também possui toxicidade acentuada (nefrotoxicidade e ototoxicidade), além de possuir um alvo farmacocinético/farmacodinâmico difícil de ser atingido quando a concentração inibitória mínima (MIC) bacteriana é próxima do ponto de corte, mesmo quando altas doses são administradas (34).

Uma prática bastante comum para tratamento empírico de infecção por ERC é o emprego da terapia combinada, isto é, o uso de um agente  $\beta$ -lactâmico em combinação com um aminoglicosídeo ou polimixina, visando um possível sinergismo, ou ainda ampliar a probabilidade de pelo o menos um agente antimicrobiano ser ativo para o multirresistente (35). Apesar dos achados da literatura serem controversos sobre o benefício da terapia combinada,



principalmente pela dificuldade de desempenhar ensaios clínicos em pacientes com infecção por ERC, Gutiérrez *et al*, através de uma coorte retrospectiva de pacientes com infecção de corrente sanguínea (ICS) por ERC, comparou a terapia combinada empregada empiricamente (considerando pelo o menos dois antimicrobianos sensíveis *in vitro*) em relação à monoterapia, e encontrou um efeito protetor em desfecho de morte somente em pacientes com alto risco de mortalidade, embora não tenha encontrado diferença em pacientes com baixo risco de mortalidade (36). Tal achado corrobora com outros estudos prévios com delineamentos similares (37,38). Em contrapartida, a atual recomendação publicada pela IDSA não orienta o uso da terapia combinada continuada, uma vez que dados da literatura não suportam qualquer benefício adicional, e enfatiza, ainda, o aumento da probabilidade de eventos adversos relacionados aos antimicrobianos com a prática (29).

### **2.2.5 Mortalidade Associada à Infecção por ERC**

No que se refere a mortalidade de pacientes com sepse e choque séptico, o início precoce do antimicrobiano suscetível *in vitro* ganha destaque em termos de relevância para o campo de estudo (39). Na presença de sepse ou choque séptico, cada hora de atraso na administração de antimicrobianos adequados está associada a um aumento importante na chance de desfecho de morte (40). Kumar *et al* demonstrou que cada hora adicional sem antibióticos aumentava-se o risco de morte em pacientes com choque séptico em 7,6% durante as primeiras 6 horas do quadro clínico (41).

No contexto das bacteremias por ERC, não somente iniciar o antimicrobiano em tempo hábil é decisivo para a sobrevivência desses pacientes, como também escolher o regime antimicrobiano empírico com susceptibilidade *in vitro* é igualmente desafiador. Além da sabida dificuldade de identificação dos sinais e sintomas de sepse (42), soma-se a isso a problemática da escolha do antimicrobiano empírico adequado ao multirresistente, uma vez que as opções terapêuticas são escassas, na qual diminui, conseqüentemente, as chances de acerto na escolha (43,44). Segundo um estudo realizado pela *Johns Hopkins University School of Medicine*, bacteremias por ERC produtoras de carbapenemase têm cerca de 4 vezes mais chances de ocasionar o óbito em 14 dias quando comparadas as bacteremias por enterobactérias portadoras de outros mecanismos de resistência. Os desfechos negativos foram atribuídos,

substancialmente, às características microbiológicas que promovem a agressividade das cepas produtoras de carbapenemase, as quais apresentam MIC para meropenem expressivamente maiores, dificultando a eficácia do regime terapêutico empírico. Adicionalmente, foi evidenciado que os médicos, culturalmente, tendem a reservar agentes suscetíveis como polimixinas e tigeciclina apenas para regime terapêutico direcionado (44).

### **2.2.6 Programas de *Stewardship* para Antimicrobianos**

A prática de utilizar cobertura antimicrobiana ampla para garantir tratamento adequado e maior chance de sobrevida em pacientes críticos é reconhecida como um dos principais argumentos para o uso excessivo de antibióticos em ambiente hospitalar (42). Somente nos EUA, cerca de 30% dos antimicrobianos prescritos em hospitais são desnecessários ou inadequados (45,46). Além disso, pacientes que são desnecessariamente expostos a antibióticos são colocados em risco para eventos adversos sérios sem nenhum benefício, sendo que os mesmos ocorrem em aproximadamente 20% dos casos (47). Assim, com o intuito de diminuir o uso irracional desta classe de medicamentos e melhorar a qualidade e indicação das prescrições de terapia anti-infecciosa, os órgãos especializados estimulam a implementação de programas de otimização do uso de antimicrobianos como os PSA, do inglês, *Antimicrobial Stewardship Program*, tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade. Tais programas, a exemplo do *guideline* americano publicado pela IDSA (48) e o brasileiro “Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde”, publicado recentemente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (14), incentivam a combinação de práticas de prevenção e manejo de infecção e estratégias pontuais para racionalizar antimicrobianos, com foco na "pré-autorização", visando evitar prescrições desnecessárias e "auditoria e *feedback* prospectivos", visando intervenções nos demais critérios referentes à terapia antimicrobiana, como escolha e indicação conforme o sítio da infecção, ajuste de dose, frequência, tempo e via de administração (49).

Os PSA são amplamente reconhecidos na literatura como a principal ferramenta para conter o uso indiscriminado de antimicrobianos de amplo-espectro, principalmente quando o foco principal é desacelerar os índices de infecções por multirresistentes (48), e têm sido associados com redução significativa de consumo de antimicrobianos inclusive em ensaios

clínicos randomizados (50). Segundo Rello *et al*, o uso de antimicrobianos de amplo-espectro por período prévio de 30 dias, muitas vezes de modo empírico, juntamente com colonização e/ou infecção prévias por multirresistentes, são os fatores de risco mais importantes relacionados ao desenvolvimento de infecções graves por esse tipo de bactéria, embora a adequação da terapia e epidemiologia local não tenham se associado positivamente ao risco neste estudo (51). Ainda, estratégias no contexto do PSA, que visam minimizar a exposição desnecessária de pacientes aos antimicrobianos de amplo-espectro, como o descalonamento ou descontinuidade do tratamento quando o mesmo já não oferecer vantagem ou não estiver indicado, foram apontadas como as principais condutas a serem realizadas por profissionais de saúde na tentativa de contenção do aumento de incidência de microrganismos multirresistentes, ainda que seja consenso que estas práticas encontrem resistência pelos profissionais prescritores, muitas vezes pela aparente perspectiva de um pior desfecho clínico (48).

No que refere-se ao tratamento de infecção por ERC, os PSA também podem assumir um protagonismo que pode ser decisivo ao desfecho clínico, principalmente na otimização da terapia antimicrobiana empírica ou baseada em cultura, através da promoção de associações entre diferentes antimicrobianos, ajustes de doses conforme MIC, ou visando reduzir a toxicidade, entre outras intervenções. Isso está longe de ser fácil, pois o perfil de suscetibilidade dessas bactérias pode levar os médicos a usarem medicamentos mais novos (por exemplo, ceftazidima-avibactam), que devem ser utilizados com prudência e reservados para situações específicas. Também, podem ser necessárias combinações de um agente de amplo espectro (por exemplo, carbapenêmicos) com um medicamento de "segunda linha", alguns dos quais estão associados à alta toxicidade (por exemplo, gentamicina, colistina) ou de eficácia duvidosa (por exemplo, tigeciclina) (52,53).

Em 2014, Gianella *et al* propôs uma ferramenta que identifica os fatores de riscos que qualificam pacientes internados suscetíveis a desenvolverem ICS por ERC produtores de KPC, com o objetivo de auxiliar na tomada de decisão para início precoce da terapia antimicrobiana direcionada. Através de análise por regressão logística, o estudo concluiu que, entre os pacientes previamente colonizados com ERC com identificação em *swab* retal, os seguintes fatores devem ser pontuados da maneira que segue: (1) Admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) – 2 pontos; (2) Procedimentos abdominais invasivos – 3 pontos; (3) Quimioterapia/Radioterapia – 4 pontos; (4) Colonização prévia por ERC em outro sítio – 5 pontos por sítio. O modelo sugeriu que pacientes que somassem um escore <2 pontos, sem sinais e sintomas de choque séptico, poderiam ser manejados inicialmente com tratamento conservador em suspeita de ICS, sem necessidade de administração imediata de antibióticos de

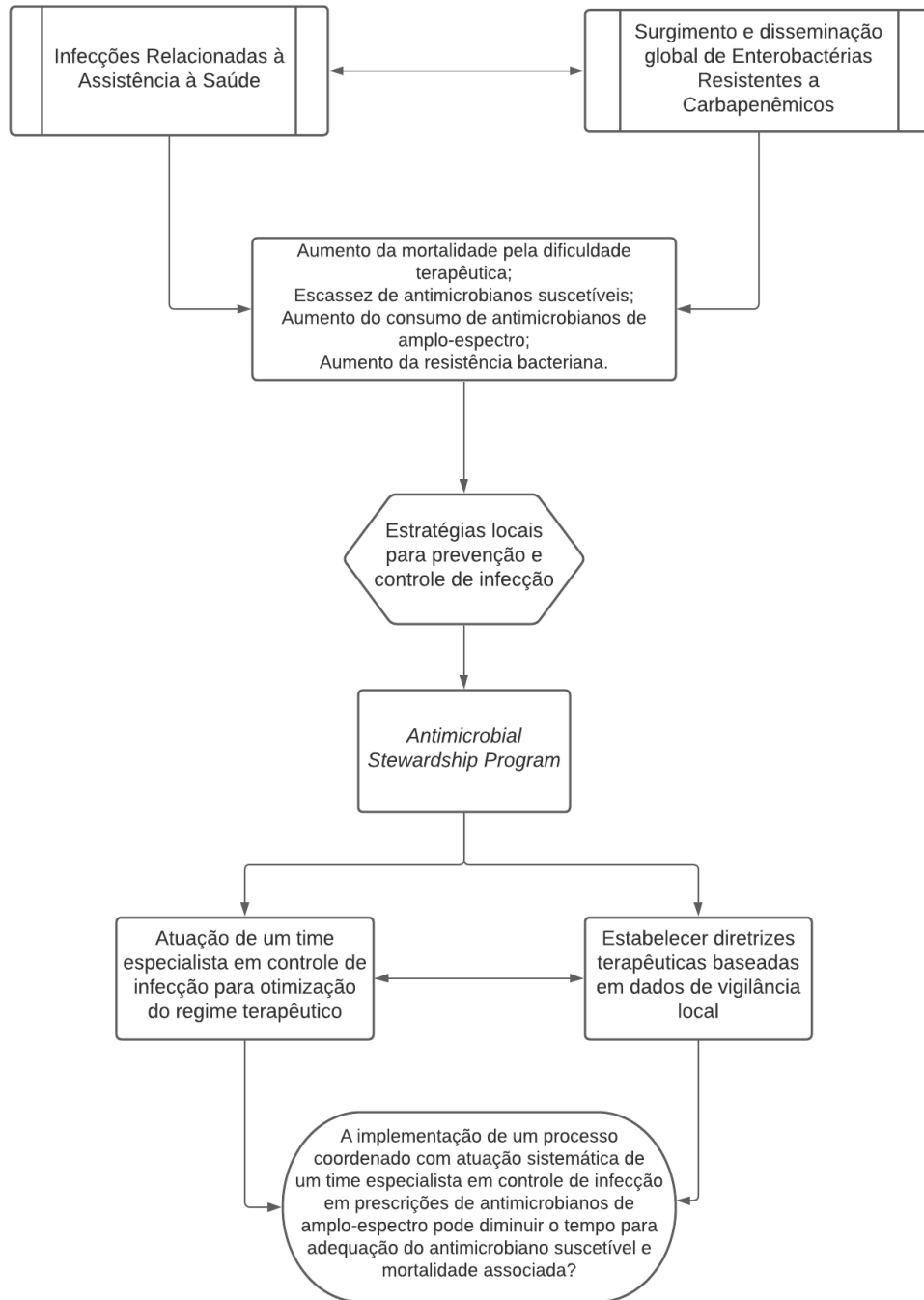
amplo espectro potencialmente tóxicos (54). Em 2018, Cano *et al* validou e aperfeiçoou essa ferramenta, aninhando um modelo proposto pelo grupo *The INCREMENT* para identificação de fatores de risco para mortalidade entre pacientes com ICS por ERC, obtendo uma ferramenta final bastante promissora para o propósito de adequação da escolha empírica em infecções graves (55).

Outros métodos são também utilizados, dentro da premissa do PSA. Alguns estudos têm demonstrado que uma diferente abordagem, com caráter educacional, que explora a proximidade profissional entre o time multidisciplinar que atua diretamente no PSA e as equipes assistenciais, criando vínculos baseados em confiança e respeito mútuos, pode ser, finalmente, capaz de trazer resultados promissores no que refere-se ao uso racional de antimicrobianos em instituições de alta complexidade (56,57). Em suma, o método *Handshake Stewardship* consiste em: (1) abandono da prática da autorização prévia; (2) revisão de todos os antimicrobianos prescritos; (3) revisão compartilhada pelo médico e o farmacêutico; e (4) uma abordagem presencial diária ou personalizada de compartilhamento de saberes a fim de chegar em um consenso sobre a terapia antimicrobiana empregada (58). Recentemente, um estudo realizado em um hospital pediátrico localizado nos EUA avaliou a performance da implementação do método *Handshake* nos últimos 5 anos, onde puderam observar uma redução significativa de 25% no consumo de antimicrobianos, sem que houvesse diferenças em taxa de mortalidade, readmissões hospitalares ou ainda em média de tempo de internação (58).

No escopo de um possível impacto da atuação de um time multidisciplinar pertencente ao ASP na sobrevida dos pacientes, um estudo japonês publicado em 2019 por Yamada *et al* trouxe resultados que corroboram com essa percepção, ao avaliar a atuação direta de um time multidisciplinar denominado Time de Stewardship para Antimicrobianos (TSA), do inglês, *Antimicrobial Stewardship Team* em pacientes com ICS, por meio de um estudo antes e depois, realizado em um hospital universitário de grande porte com 972 leitos, a partir de um banco de dados de 5 anos. Neste estudo, foi possível relacionar a atuação do TSA, cujas intervenções foram pautadas em auditorias prospectivas e *feedback*, caso a caso, à redução de mortalidade hospitalar, ainda que o foco não tenha sido infecções causadas por ERC (7).

Apesar de promissora, a atuação de uma equipe multidisciplinar capacitada em controle de infecção, capaz de intervir com qualidade em prescrições de antimicrobianos de amplo espectro, ainda necessita ser melhor afirmada por meio de estudos que possam vincular tais intervenções diretamente com desfechos clínicos, a longo prazo.

### 3. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO



**Figura 2.** Marco conceitual esquemático explicativo sobre elementos essenciais que nortearam essa pesquisa. Elaborado pela autora.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

Considerando: 1) A emergência das infecções associadas à assistência à saúde por ERC e as graves consequências ao paciente devido às dificuldades terapêuticas; 2) a carência de estudos que avaliem o impacto da atuação de um TSA em relação ao tempo para adequação da terapia antimicrobiana suscetível nesses casos e 3) a carência de estudos que associem os TSA à diminuição de mortalidade em pacientes com bacteremia pelo agente etiológico; é necessário um estudo que avalie a atuação do PSA no tempo para prescrição de antimicrobianos e ajuste dos mesmos após liberação de resultados de cultura, além do seu impacto na mortalidade destes pacientes. Apenas explorando a fundo a forma de atuação dos programas e suas implicações, poderemos otimizar os fluxos de atuação do PSA e seus resultados.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo Primário**

Analisar o impacto da atuação do TSA no tempo para adequação da terapia antimicrobiana suscetível *in vitro* em pacientes com bacteremia por ERC.

### **5.2 Objetivos Secundários**

1. Analisar o impacto da atuação do TSA na mortalidade desses pacientes;
2. Avaliar as variáveis clínicas e microbiológicas relacionadas ao tempo para adequação da terapia antimicrobiana suscetível *in vitro* e mortalidade.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde 4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2017;
2. Mahmoudi S, Mahzari M, Banar M, Pourakbari B, Haghi Ashtiani MT, Mohammadi M, et al. Antimicrobial resistance patterns of Gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections in an Iranian referral paediatric hospital: A 5.5-year study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;
3. Wong PHP, von Krosigk M, Roscoe DL, Lau TTY, Yousefi M, Bowie WR. Antimicrobial co-resistance patterns of gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections: A longitudinal epidemiological study from 2002-2011. *BMC Infect Dis*. 2014;
4. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;
5. Sfeir MM, Askin G, Christos P. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018;
6. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;
7. Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yoshii N, et al. The intervention by an antimicrobial stewardship team can improve clinical and microbiological outcomes of resistant gram-negative bacteria. *J Infect Chemother*. 2019;
8. 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;
9. Chopra T, Rivard C, Awali RA, Krishna A, Bonomo RA, Perez F, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae at a Long-term Acute Care Hospital. *Open Forum Infect Dis*. 2018;
10. WHO. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. Who. 2017;
11. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review. *Crit Care Med*. 2010;
12. Peng H, Tao X Bin, Li Y, Hu Q, Qian LH, Wu Q, et al. Health care-associated infections surveillance in an intensive care unit of a university hospital in China, 2010-2014: Findings of International Nosocomial Infection Control Consortium. *Am J Infect Control*. 2015;
13. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. World Alliance for Patient Safety. World Heal Organ Press. 2009;
14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2017.



15. Services U. D of H and H. Antibiotic resistance threats in the United States. Centers Dis Control Prev. 2019;
16. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica N° 01/2013. Câmara Técnica Resistência Microbiana em Serviços Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013;
18. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical Microbiology Reviews.* 1998;
19. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: Antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis.* 2000;
20. McDanel J, Schweizer M, Crabb V, Nelson R, Samore M, Khader K, et al. Incidence of extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *klebsiella* infections in the United States: A systematic literature review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;
21. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization with Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;
22. Passaretti C, Neelakanta A, Schmidt M, Sitaras J. Impact of Expanded Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Screening on Rates of Hospital-Acquired CRE Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2016;
23. Nordmann P, Cornaglia G. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A call for action! *Clinical Microbiology and Infection.* 2012;
24. Bowers DR, Huang V. Emerging Issues and Treatment Strategies in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Current Infectious Disease Reports.* 2016;
25. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;
26. Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2014;
27. Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, McKinnell JA, Slayton RB, Miller LG, et al. The potential trajectory of carbapenem-resistant enterobacteriaceae, an emerging threat to health-care facilities, and the impact of the centers for disease control and prevention toolkit. *Am J Epidemiol.* 2016;
28. Vehreschild MJGT, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Häntschel M, Peter S, et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2014;
29. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2020;
30. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The “Old” and the “New” antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: For whom, when, and how. *Frontiers in Public Health.* 2019;
31. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of

- increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. 2017.
32. Motsch J, De Oliveira CUM, Stus V, Kö Ksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Doubleblind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients with Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2020;
  33. Silva SM da, Lima AVA, Silva FH da, Araújo LCA de, Barbosa AV, Ramos B de A, et al. ANTIBIÓTICOS AMINOGLICOSÍDEOS E ENZIMAS INATIVADORAS. In: *Fatores de virulência microbianos e terapias emergentes (Vol 1)*. 2020.
  34. Zavascki AP, Klee BO, Bulitta JB. Aminoglycosides against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the critically ill: the pitfalls of aminoglycoside susceptibility. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;
  35. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;
  36. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;
  37. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;
  38. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Infections : Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. 2014;
  39. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017;
  40. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle-2018. *Crit Care Med*. 2018;
  41. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;
  42. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;
  43. Lodise TP, Berger A, Altincatal A, Wang R, Bhagnani T, Gillard P, et al. Antimicrobial resistance or delayed appropriate therapy - Does one influence outcomes more than the other among patients with serious infections due to carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible enterobacteriaceae? *Open Forum Infect Dis*. 2019;
  44. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2017;
  45. Baggs J, Fridkin SK, Pollack LA, Srinivasan A, Jernigan JA. Estimating national trends in inpatient antibiotic use among US hospitals from 2006 to 2012. *JAMA Intern Med*. 2016;
  46. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;

47. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med.* 2017;
48. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;
49. Hagiwara D, Sato K, Miyazaki M, Kamada M, Moriwaki N, Nakano T, et al. The impact of earlier intervention by an antimicrobial stewardship team for specific antimicrobials in a single weekly intervention. *Int J Infect Dis.* 2018;
50. Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schragger H, et al. Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med.* 2001;
51. Rello J, Sarda C, Mokart D, Arvaniti K, Akova M, Tabah A, et al. Antimicrobial Stewardship in Hematological Patients at the intensive care unit: a global cross-sectional survey from the Nine-i Investigators Network. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;
52. Michail G, Labrou M, Pitiriga V, Manousaka S, Sakellaridis N, Tsakris A, et al. Activity of tigecycline in combination with colistin, meropenem, rifampin, or gentamicin against KPC-producing Enterobacteriaceae in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;
53. Perez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace KM, Wilson BM, Bonomo RA. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Can we apply “precision medicine” to antimicrobial chemotherapy? *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2016;
54. Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: A prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;
55. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Hsueh PR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc.* 2016;
56. Goff DA, Kullar R. Can the perfect handshake hold the key to success and sustainability of antimicrobial stewardship programs? Vol. 70, *Clinical Infectious Diseases.* 2020;
57. Tamim H, Jisr T, El-hassan S, Lakkis R, Dabbagh R, Moghnieh R, et al. Effect of a “handshake” stewardship program versus a formulary restriction policy on High-End and patient outcome Effect of a “handshake” stewardship program versus a formulary restriction policy on High-End antibiotic use , expenditure , antibiotic. *J Chemother* 2020;
58. MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, et al. Sustainability of handshake stewardship: Extending a hand is effective years later. *Clin Infect Dis.* 2020;

O artigo a seguir será submetido para publicação à revista científica *Infection Control & Hospital Epidemiology* (ICHE).

## 7. ARTIGO

**Antimicrobial Stewardship Program associated to earlier prescription of *in vitro* susceptible therapy and lower 14-day mortality in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE) bacteremia: a cohort study.**

Running title: Antimicrobial Stewardship and CRE bacteremia.

Andressa Barros <sup>a,b</sup>, Hilda Monroy <sup>b</sup>, Pedro Bergo<sup>c</sup>, Eduarda Beck<sup>c</sup>, Leonardo David<sup>c</sup> and Maria Helena Rigatto <sup>a,c,d</sup>

<sup>a</sup> *Medical Sciences Post-Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.*

<sup>b</sup> *Infection Control Service, Hospital São Lucas da PUCRS, Brazil.*

<sup>c</sup> *Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul Medical School, Brazil.*

<sup>d</sup> *Infectious Disease Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.*

# Corresponding Author: Maria Helena Rigatto. Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil.  
Phone/fax: +55 (51) 33598152, e-mail: mrigatto@hcpa.edu.br

## Summary

**Background:** Carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE) bacteremia is associated to high mortality rates and limited therapeutic options.

**Aim:** To analyze the impact of Antimicrobial Stewardship Team (AST) evaluation on time for susceptible *in vitro* therapy and mortality of patients with carbapenem-resistant CRE bacteremia.

**Methods:** We did a retrospective cohort study from February 2018 to July 2020 to evaluate the impact of AST actions, along with other clinical and microbiological variables, on receiving an *in vitro* susceptible antibiotics, 14-day mortality and in-hospital mortality in patients >18 years old with CRE bacteremia. A Cox regression model was done for multivariate analysis.

**Findings:** One-hundred and forty-two patients were included for analysis. Evaluation by the AST was independently associated to earlier prescription of an *in vitro* susceptible antibiotic: adjusted Hazard Ratio (aHR) 1.75, 95% Confidence Interval (95% CI) of 1.15-2.68, P=0.01, along with previous isolation of CRE in the last 90-days, aHR 1.56, 95%CI of 1.07-2.29, P=0.02. Fifty-one (35.1%) patients died in 14 days: 25.8% vs 44.7% patients who received and did not receive an intervention by AST, respectively (P=0.02). In-hospital mortality occurred for 82 (57.8%) patients: 52.2% vs 68.0% patients who were and were not evaluated by the AST (P=0.08). AST intervention was independently associated to 14-day mortality protection (P=0.03) when controlled for septic shock status (P<0.01), but not to in-hospital mortality (P=0.48).

**Conclusions:** Systematic and specialized guidance by AST improves quality of antibiotic prescriptions and clinical outcomes in patients with CRE bacteremia.

**Keywords:** Stewardship, Carbapenem-resistant *Enterobacteriales*, CRE, Mortality

## Introduction

Healthcare-related infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE) constitute a serious public health problem due to their rapid global spread, high associated mortality and still not defined ideal antimicrobial therapeutic approach [1]. Adequate therapy to treat CRE infections is often only successfully achieved when definitive culture results are available, because concerns with drug toxicity or selection of resistant pathogens may limit the use of broad-spectrum antibiotics empirically [2,3]. Timely prescription of the correct antibiotic to the right patient, without leading to inappropriate overuse of antibiotics, is the main challenge on this scenario.

Efforts on improving adequacy of CRE treatment have focused on implementation of rapid diagnostic tests and development of guidelines based on local surveillance data. Among recommended strategies is the implementation of programs for rational use of antimicrobials called Antimicrobial Stewardship Program (ASP), aiming to early adaptation of antimicrobial therapy through individual evaluation of cases by infection control specialists [4]. Although there is evidence available on the benefits of ASP when implemented in highly complex hospitals, the impact of these programs in clinical outcomes of patients with CRE infections is not established [5].

The objective of this study is to analyze the impact of an Antimicrobial Stewardship Team (AST) on time to *in vitro* susceptible therapy and mortality of patients with CRE bacteremia.

## Methods

### 2.1 Study design and settings

We conducted a retrospective cohort study from February 2018 to July 2020, at a tertiary-care hospital with 401 beds in Porto Alegre, Brazil.

### 2.2 Antimicrobial Stewardship Program

The ASP started in 2010, as part of the institution's Infection Prevention and Control Program. It is essentially based on evaluations of broad-spectrum antimicrobial prescriptions that are carried out for inpatients. Until April 2019 evaluations were done by a reduced team,

in a non-systematic way. From this date on the program was expanded to a multiprofessional team composed of: two infectious disease doctors, a clinical pharmacist specialized in infection control and four resident doctors in infectious diseases.

The evaluations occur within 72 hours after the prescription of broad spectrum antimicrobials such as: polymyxin B, meropenem, ertapenem, amikacin, gentamicin, tigecyclin, cefepime, piperacillin-tazobactam, ceftazidime-avibactam, daptomycin, linezolid, ceftaroline fosamil and vancomycin. The program has an educational character, whose interventions are carried out through suggestions based on technical-scientific argumentation, where, finally, the prescriber's autonomy regarding the final conduct is maintained. The interventions mainly include: dose adjustment, escalation, de-escalation, suspension of therapy due to inadequacy, suspension of therapy for a full time of treatment, among others.

To guide the empirical prescription at the different levels of complexity in the hospital, the program provides an institutional protocol. This protocol is elaborated from the susceptibility profile microorganisms identified in the institution, predicting their prevalence in different sites of infection and inpatient unit.

The microbiology team works together with the AST, releasing preliminary alarming results before definitive culture results are available. For example, by notifying the AST and assistant physician of Gram-negative bacillus growth in blood culture, helping the decision making of empirical prescription.

## *2.2 Inclusion criteria*

We included all patients  $\geq 18$  years old with bacteremia by *CRE*.

## *2.4 Exclusion criteria*

Recurrent episodes of *CRE* bacteremia were excluded.

## *2.5 Bacterial identification*

Routine samples were identified by biochemical tests or by Vitek<sup>®</sup> (bioMérieux) automated system. The samples of interest for the research were separated and subcultured in MacConkey culture mediums. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) and New-Dehli



metallo-beta-lactamase (NDM) identification was done by phenotypic tests [6]. Results were interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [7].

### *2.7 Variables and Definitions*

Our primary outcome was receiving at least one *in vitro* susceptible antibiotic in the first 5 days after CRE bacteremia. We chose to use 5 days as a threshold to categorize patients that ultimately received adequate therapy, based in previous similar definitions in the literature [8]. Secondary outcomes were 14-day mortality and in-hospital mortality. Our main independent variable was evaluation of cases by AST.

Other variables potentially related to clinical and microbiological outcomes were assessed: demographic variables (age, gender, weight), comorbidities (underlying diseases of patients and Charlson comorbidity score [9], site of infection (respiratory, abdominal, urinary, bloodstream among others), severity (Intensive Care Unit (ICU) admission and vasopressor use), use of combination therapy with *in vitro* susceptibility or resistance and use of empiric therapy (prescribed before definitive culture results were available) or definitive therapy (prescribed after culture results were available).

### *2.8 Statistical analysis*

Statistical analyses were performed using SPSS for Windows, Version 18.0. The assessment of patients' baseline characteristics was performed by calculating the median and percentiles (p) 25th and 75th (p25-p75) for ordinal or non-normally distributed variables, mean and standard deviation (SD) for continuous variables of normal distribution and total and percentage value for categorical variables. All tests were two-tailed and P value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. A Cox-regression analysis was performed for time to susceptible antibiotic therapy in the first 5 days and time to mortality. Variables with P < 0.2 in the univariate analysis were included in the forward-stepwise model and retained if P < 0.05. Variables were tested for collinearity. A stratified analysis was done according to septic shock status.

### *2.9 Ethical approval*

The research complied with the recommendations of Resolution No. 466 of 12/12/12 - National Health Council for Scientific Research in Human Beings. The project was carried out after its approval by the institution Research Ethics Committee number 12234019.2.0000.5336.

## Results

One-hundred and forty-two patients were included for analysis. Ninety-two were evaluated by the AST: 15 of 46 (32.6%) patients from February 2018 to March 2019 and 77 of 96 (80.2%) patients from March 2019 to August 2020. AST evaluated patients were less frequently on septic shock (31.5% vs 54%,  $P=0.01$ ) and had more skin and soft tissue infections (10.9% vs none,  $P=0.02$ ). The remaining variables were not statistically different among groups.

Sixty-six of the 92 (71.3%) evaluated patients had at least one suggested intervention by AST. Thirty-eight of these 66 (57.6%) patients had it done before definitive culture results were available. Suggested interventions at this point were: 1) Empirical escalation of antibiotic therapy for 31 (94%) of patients, which was accepted by the medical assistant in 27 (87.1%) cases. Suggested antibiotics were: polymyxin B, amikacin, tigecycline and ceftazidime-avibactam for 8, 14, 5 and 3 patients, respectively. Twenty-five of the 31 (80.6%) suggestions for empirical escalation of antibiotics turned out to be *in vitro* susceptible after definitive antibiogram results were available. 2) Dose adjustment for 25 (65.8%) patients, which was accepted by the medical assistant in 21(84%) cases. 3) De-escalation of therapy suggested for one patient, which was not accepted by the assistant physician. Thirty-four (51.5%) patients had an intervention suggested by the infection control team after culture results were available: 1) Escalation of antibiotic therapy for 22 (64.7%) patients, which was accepted by the medical assistant in 21(95.5%) cases. Suggested antibiotics for escalation were: polymyxin B, amikacin, tigecycline and ceftazidime-avibactam for 4,7,6 and 5 patients, respectively. 2) Dose adjustment for 24 (70.5%) patients, which was accepted by the medical assistant in 22 (91.7%) cases. 3) De-escalation of therapy suggested for 3 (8.8%) patients, which was accepted by the assistant physician in 2 (66.6%) cases.

CRE isolated from blood cultures were: *Klebsiella sp* 131 (92.2%), *Providencia sp* 4 (2.8%), *Serratia Marcescens* 3 (2.1%), *Escherichia coli* 2 (1.4%), *Citrobacter freundii* 1 (0.7%) and *Enterobacter cloacae* (1.4%). Resistance mechanisms were production of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in 112 (78.8%), New Delhi metallo-beta-lactamasees (NDM) in 27 (19.0%) and was not identified in 4 (2.8%) of the samples. Percentage of *in vitro*

susceptible isolates and Minimal Inhibitory Concentration (MIC) at percentile 50 and 90 for the antibiotics tested were: meropenem, none susceptible, (MIC<sub>50</sub> >32, MIC<sub>90</sub> >32 mg/L); polymyxin B, 75.4%, (MIC<sub>50</sub> 0.5, MIC<sub>90</sub> 16 mg/L); tigecycline 50.7%, (MIC<sub>50</sub> 1, MIC<sub>90</sub> 2mg/L) and amikacin , 79.4%, MIC not available.

One-hundred and eleven (78.2%) patients received at least one *in vitro* susceptible antibiotic in the first 5 days after CRE bacteremia. Median time to receive the first susceptible antibiotic after blood cultures were collected was 53 (2-87) hours (h): 44 (0-85)h and 62 (7-96)h in patients evaluated and not evaluated by AST, respectively (P= 0.18). Definitive culture results were available after a median of 96 (79-116)h. The impact of clinical, microbiological and stewardship program related variables on receiving adequate therapy in the first 5 days after infection are described in table I.

In univariate analysis, variables statistically related to receiving *in vitro* susceptible therapy in the first 5 days were: CRE isolation in any clinical sample or surveillance culture in the previous 90-days (P=0.03), polymyxin B susceptibility (P=0.03), receiving combination therapy (P<0.01), empirical treatment with polymyxin B (P<0.01) or amikacin (P<0.01), evaluation by the AST (P<0.01) and subsequent intervention by this team (P=0.01). In multivariate analysis, evaluation by the AST remained independently significant for earlier prescription of an *in vitro* susceptible antibiotic: adjusted Hazard Ratio (aHR) 1.75, 95% Confidence Interval (95% CI) of 1.15-2.68, P=0.01, along with CRE isolation in the previous 90-days, aHR 1.56, 95%CI of 1.07-2.29, P=0.02.

### *Secondary outcomes*

Fifty-one (35.1%) patients died in 14 days: 27 of 92 (29.3%) vs 24 of 50 (48.0%) patients who were evaluated and not evaluated by the AST, respectively (P= 0.03) and 17 of 66 (25.8%) vs 34 of 76 (44.7%) patients who received and did not receive an intervention by this team, respectively (P=0.02). Kaplan-Meier 14-day survival curve is shown in figure 1. In-hospital mortality occurred for 82 (57.8%) of patients in a median time of 9 (3-23) days: 48 of 92 (52.2%) vs 34 of 50 (68.0%) patients who were and were not evaluated by the AST (P=0.08). Variables related to 14-day and in-hospital mortality are described at table II. Intervention by the AST remained an independently significant protective factor for 14-day mortality, but not for in-hospital mortality. Results for multivariate analysis for mortality are described in table III.

### *Stratified analysis for septic shock*

Fifty-six (39.4%) of the patients were in septic shock at the time of bacteremia. Time from bacteremia to receiving the first susceptible antibiotic was 22(0-64)h vs 68 (19-96)h in patients with and without septic shock, respectively,  $P < 0.01$ . Patients who were evaluated by the AST received an *in vitro* susceptible antibiotic earlier than patients who were not evaluated: 18 (0-62)h vs 24 (0-71)h,  $P = 0.43$  in patients with septic shock and 66 (3-94)h vs 76 (52-192)h,  $P = 0.04$ , in patients without septic shock. Among patients with septic shock, an *in vitro* susceptible antibiotic was started in 24 (0-65) h vs 9 (0-66)h in patients who died and survived, respectively ( $P = 0.97$ ). In patients without septic shock, an *in vitro* susceptible antibiotic was started in 61(17-85)h vs 70 (20-115)h in patients who died and survived, respectively ( $P = 0.19$ ). Time to susceptible antibiotic therapy was negatively related to time to mortality in patients with septic shock ( $P = 0.02$ ), but not in hemodynamically stable patients ( $P = 0.30$ ). Mortality in 14-days for patients who did and did not receive interventions by the AST was: 29.4% vs 45.5% in patients with septic shock ( $P = 0.26$ ) and 41.2% vs 56.5% ( $P = 0.29$ ) in patients without septic shock. In-hospital mortality for patients who did and did not receive interventions by the AST was: 37.5% vs 25.0% in patients with septic shock ( $P = 0.70$ ) and 52.9% vs 53.8% ( $P = 0.99$ ) in patients without septic shock.

### **Discussion**

The implementation of a stewardship program with individual patient evaluation by the AST was significantly related to receiving *in vitro* susceptible antibiotic therapy in the first 5 days after CRE bacteremia. AST remained as an independent factor to earlier prescription of susceptible therapy when controlled for CRE isolation in clinical samples or swab vigilance cultures in the previous 90-days. Early beginning of susceptible antibiotics has been consistently related to better clinical outcomes in the literature, especially in patients with severe infections [10,11]. One of the ASP goals is to provide better guidance for therapy in challenging scenarios of bacterial resistance [4], assuring fast adequation of antimicrobials, which was achieved in our study.

Impact of CRE infections on sepsis survival has been previously explored. Sabino et al. showed through an hierarchical multivariate model that CRE infections remained independently related to higher mortality when adjusted for demographic variables, comorbidities and infection site, however it lost significance after adjusting for septic shock

and adequate empirical antibiotic therapy [3]. Those findings suggested that the higher mortality seen in patients with CRE infections could be attributed in part to a delay on prescription of adequate therapy along with early clinical deterioration. In fact, CRE bacteremia brings an important therapeutic challenge since we have few remaining drug options to treat these infections. Among those options are old antibiotics such as polymyxins and amikacin which have important associated adverse effects, mainly nephrotoxicity [2]. More recently, ceftazidime-avibactam was added as a less toxic and more effective option to treat KPC-producing Gram negative bacteria. However, the empiric prescription of this drug is still limited by high costs and the need to identify the resistance mechanism involved in carbapenem resistance [2]. Understanding local epidemiological data is also crucial on the complex definition of the best initial antibiotic regimen in each case. Together, these prescription challenges may explain the high rates of inadequate initial therapy still seen in CRE infections [3]. The AST can apply the knowledge about resistance rates in each hospital unit to patient's individual characteristics. That theoretically enhances the probability of making a correct empiric decision for antibiotic prescription, as successfully shown in our study.

As a secondary outcome, intervention by AST had an independent effect on reducing 14-day mortality, when controlled to septic shock status. However, it did not impact on in-hospital mortality. The impact of an AST has been previously evaluated in patients with Gram negative bloodstream infections showing significant reduction of in-hospital mortality and 30-day mortality [5]. However, previous studies did not focus specifically on CRE infections. We could show a mortality benefit on having antimicrobials guided by AST even in this restricted therapeutic scenario.

Time to susceptible antibiotic therapy was paradoxically shorter in patients who died in 14-days and during hospitalization. That could be explained by the stratified analysis regarding septic shock status. Patients on septic shock at the time of bacteremia received significantly higher rates of empiric susceptible therapy, when compared to patients not at septic shock. Despite earlier susceptible therapy, these patients had higher mortality due to advanced infection and systemic inflammatory response. When looking separately, evaluation by AST lead to earlier prescription of antibiotics in both groups: median of 6 and 10 hours earlier for septic shock and non-septic shock patients, respectively , although not with statistically significant difference in the first group. Time to susceptible antibiotic therapy was linearly and negatively related to time to mortality in patients with septic shock ( $P=0.02$ ), confirming previous findings of the literature.<sup>10</sup> Those findings suggest that early susceptible therapy could,

at least partially, explain lower 14-mortality rates in patients evaluated by AST, although other factors such as dose adjustment could have also played a role.

This study has some limitations. Evaluation by AST increased overtime and there might have been other changes in patient's care during the period analyzed that could explain the results. We tried to account for different clinical and therapeutic confounding factors in our analysis to minimize this risk. Moreover, patients evaluated by AST were less frequently in septic shock and had proportionally more skin and soft tissue infections, which could have influenced the lower mortality seen in this group. In fact, AST works only in commercial hours, with no evaluations done on weekends or at night, possibly missing some early mortality cases of patients on septic shock. However, we controlled mortality analysis for septic shock status in our multivariate model and still AST interventions remained independently significant for protection. Besides that, stratified analysis showed results going in the same direction for both groups: AST evaluation reduced time to correct antibiotic therapy and was related to lower absolute 14-mortality in patients with and without septic shock, although without statistically significant difference possibly due to the loss of power in these analysis. Finally, this was a single center retrospective study based on registered hours of antibiotic prescription and system delivered results, however we cannot be sure of the exact time antibiotics were in fact administered to patients.

This study highlights the importance of AST evaluation on clinical outcomes of patients with CRE bacteremia. Besides traditional goals of limiting extensive and inadequate prescription of broad spectrum antibiotics and reducing occurrence of CRE infections in the hospital, we emphasize here the fundamental role of helping physicians to adjust empirical therapy in settings of high risk for CRE infections. Rapid diagnostic tests for antimicrobial resistance could probably add up to this process, however, are still not widely available [12]. The implementation of a "hand shake" strategy rather than a restrictive policies only, can lead to better acceptance of suggestions by attending physicians and a rational use of antimicrobials considering individual patient characteristics [13].

## **Conclusions**

Having an AST that gives systematic and specialized guidance improves quality of antibiotic prescriptions and clinical outcomes in CRE bacteremia.

### *Acknowledgments*

This study did not receive any financial support. Authors have no conflicts of interest to declare.

- [1] Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, Nation RL, Landersdorfer CB. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; 55(1):105833
- [2] Pranita D Tamma, Samuel L Aitken, Robert A Bonomo, Amy J Mathers, David van Duin CJC. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa1478.
- [3] Sabino S, Soares S, Ramos F, Moretti M, Zavascki AP, Rigatto MH. A Cohort Study of the Impact of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections on Mortality of Patients Presenting with Sepsis . *mSphere*. 2019; 4(2):e00052-19.
- [4] Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(7):847-856.
- [5] Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yoshii N, et al. The intervention by an antimicrobial stewardship team can improve clinical and microbiological outcomes of resistant gram-negative bacteria. *J Infect Chemother*. 2019; 25(12):1001-1006.
- [6] Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Value of the modified hodge test for detection of emerging carbapenemases in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(2):477-9.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Six Informational Supplement M100S; CLSI, Wayne, PA, USA, 2018.
- [8] Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17:726-34.

- [9] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5):373-383.
- [10] Sivayoham N, Blake LA, Tharimooopantavida SE, Chughtai S, Hussain AN, Rhodes A. Treatment variables associated with outcome in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1):136.
- [11] Ballester L, Martínez R, Méndez J et al. Differences in Hypotensive vs. Non-Hypotensive Sepsis Management in the Emergency Department: Door-to-Antibiotic Time Impact on Sepsis Survival. *Med Sci.* 2018; 6(4):91.
- [12] Jason M Pogue, Emily L Heil, Paul Lephart, J Kristie Johnson, Ryan P Mynatt, Hossein Salimnia, Kimberly C Claeys. An Antibiotic Stewardship Program Blueprint for Optimizing Verigene BC-GN within an Institution: a Tale of Two Cities. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(5):e02538-17.
- [13] Rima Moghnieh, Lyn Awad, Dania Abdallah et al. Effect of a “handshake” stewardship program versus a formulary restriction policy on High-End antibiotic use, expenditure, antibiotic resistance, and patient outcome. *J Chemother.* 2020; 32(7):368-384.



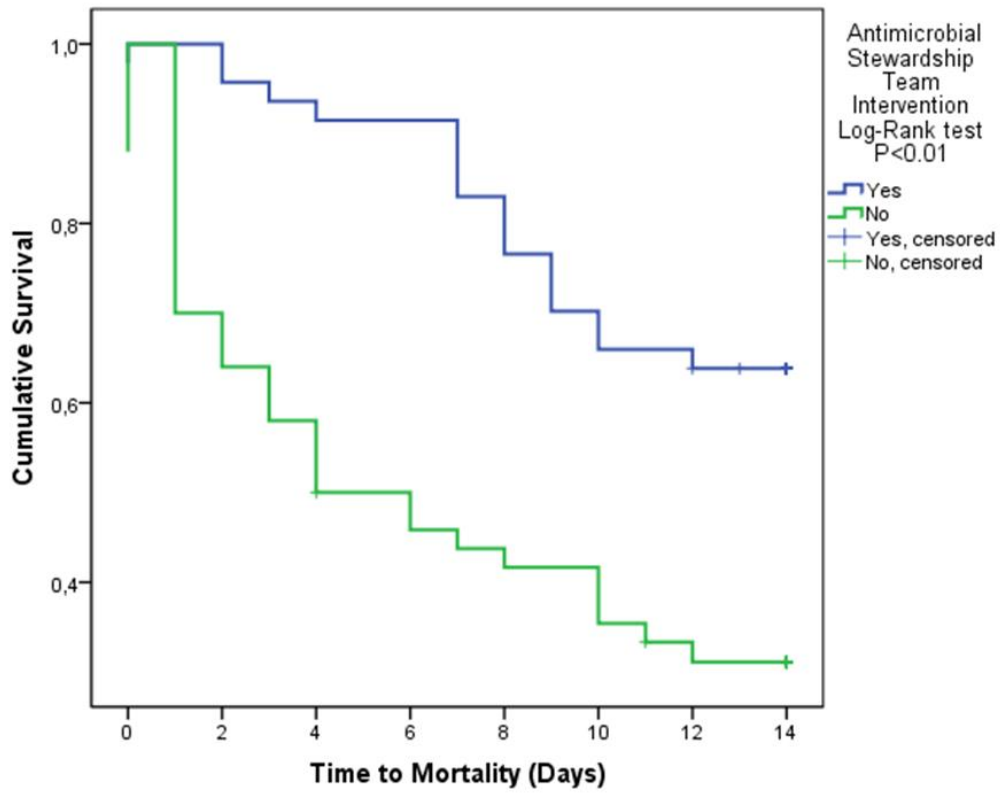


Figure 1. Kaplan-Meier 14-days Survival Curve of Patients with Carbapenem-Resistant *Enterobacteriales* Bacteremia

Table I. Characteristics of patients and univariate analysis of factors potentially related to receiving *in vitro* susceptible antimicrobial therapy in the first 5 days after CRE bacteremia.

Variable	Total	<i>In vitro</i> susceptible antibiotic		P
	N=142	Yes, N=111	No, N=31	
<i>Demographics</i>				
Gender (male)	96 (66.7)	72 (64.9)	24 (77.4)	0.28
Age (years)	62(51-71)	61(49-70)	65(58-72)	0.19
<i>Comorbidities</i>				
Cardiovascular disease	73 (51.4)	56 (50.5)	17 (54.8)	0.69
Chronic kidney disease	37 (26.1)	29 (26.1)	8 (25.8)	0.99
Oncological disease	47 (33.1)	36 (32.4)	11 (35.5)	0.83
Diabetes mellitus	47 (33.1)	34 (30.6)	13 (41.9)	0.28
Previous kidney transplant	19 (13.4)	16 (14.4)	3 (9.7)	0.77
HIV	7 (4.9)	7 (6.3)	0	0.35
Neurological disease	20 (14.1)	16 (14.4)	4 (12.9)	0.99
COPD	9 (6.3)	6 (5.4)	3 (9.7)	0.41
COVID-19	6 (4.2)	5 (4.5)	1 (3.2)	0.99
Charlson Comorbidity Index	5 (3-7)	4.5 (3-7.25)	5 (3-6)	0.97

*Hospital Unit*

ICU	67 (47.2)	53 (47.7)	14 (45.2)	0.84
Emergency department	24 (16.9)	18 (16.2)	6 (19.4)	0.79
Postoperative	9 (6.3)	8 (7.2)	1 (3.2)	0.68
Adult inpatient unit	46 (32.4)	35 (31.5)	11 (35.5)	0.67

*Severity of the disease*

Invasive mechanical ventilation	51 (35.9)	40 (36.0)	11 (35.5)	0.99
Hemodialysis	47 (33.1)	39 (35.1)	8 (25.8)	0.39
Septic shock	56 (39.4)	45 (40.5)	11 (35.5)	0.68

*Microbiological data*

Previous CRE isolation (90 days)	52 (36.6)	46 (41.4)	6 (19.4)	0.03
Time from admission to bacteremia (days)	15(5-29)	17(6-29)	11(4-23)	0.15
Time from bacteremia to definitive culture results (hours)	96(79-116)	94(79-116)	101(88-118)	0.46
Polymyxin B susceptibility	107 (75.4)	88 (79.3)	19 (61.3)	0.03
Amikacin susceptibility	112 (79.4)	88 (79.3)	24 (80.0)	0.55
Tigecycline susceptibility	72 (50.7)	56 (50.5)	16 (51.6)	0.09

*Infection site*

Catheter-related bloodstream infections	16 (11.3)	14 (12.6)	2 (6.5)	0.52
Pulmonary	29 (20.4)	25 (22.5)	4 (12.9)	0.20
Urinary	31 (21.8)	24 (21.6)	7 (22.6)	0.99
Abdominal	18 (12.7)	12 (10.8)	6 (19.4)	0.23
Skin and soft tissue infections	10 (7.0)	7 (6.3)	3 (9.7)	0.46
Infectious focus not determined	38 (26.8)	29 (26.1)	9 (29.0)	0.82
Febrile neutropenia	3 (2.1)	3 (2.7)	0	0.99

*Empiric Antibiotic Treatment*

Combination therapy	99 (69.7)	92 (82.9)	7 (22.6)	<0.01
Polymyxin B	89 (62.7)	82 (73.9)	7 (22.6)	<0.01
Amikacin	79 (41.5)	59(53.2)	0	<0.01
Ceftazidime-Avibactam	4(2.8)	4(3.6)	0	0.58
Tigecycline	8(5.6)	8(7.2)	0	0.20

*Stewardship program*

Evaluation by AST	92 (64.8)	82 (73.9)	10 (32.3)	<0.01
-------------------	-----------	-----------	-----------	-------

Intervention by AST	66 (46.5)	60 (54.1)	6 (19.4)	0.01
Empirical intervention by AST	38 (26.8)	35 (35.1)	3 (9.7)	0.02
Empirical escalation intervention	31 (21.8)	28 (25.2)	3 (9.7)	0.09
Intervention by AST after culture results	34 (23.9)	31 (27.2)	3 (10.7)	0.08
Escalation intervention after culture results	22 (15.5)	20 (17.5)	2 (7.1)	0.25

---

AST, Antimicrobial Stewardship Team; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COVID, Coronavirus Disease, CRE, Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae; ICU, Intensive Care Unit.  
Results are presented as median (percentiles 25 – percentile 75) or absolute value (%)

Table II. Univariate Analysis of Risk Factors for 14-day and In-hospital Mortality

Variable	14-day Mortality		P	In-hospital Mortality		P
	Yes, N=51	No, N=91		Yes, N=82	No, N=60	
<i>Demographics</i>						
Gender (male)	33 (64.7)	63 (69.2)	0.60	51 (62.2)	45 (75.0)	0.15
Age (years)	65 (58-73)	60 (49-70)	0.04	64 (58- 72)	58 (46- 66)	0.01
<i>Comorbidities</i>						
Cardiovascular disease	27 (52.9)	46 (50.5)	0.86	45 (54.90)	28 (46.7)	0.40
Chronic kidney disease	15 (29.4)	22 (24.2)	0.55	25 (30.5)	12 (20.0)	0.18
Oncological disease	20 (39.2)	27 (33.1)	0.27	29 (35.4)	18 (30.0)	0.59
Diabetes mellitus	17 (33.3)	30 (33.0)	1.00	29 (35.4)	18 (30.0)	0.59
HIV	3 (5.9)	4 (4.4)	0.70	4 (4.9)	3 (5.0)	0.99
Previous kidney transplant	8 (15.7)	11 (12.1)	0.61	11 (13.4)	8 (13.3)	0.99
Neurological disease	6 (11.8)	14 (15.4)	0.62	11 (13.4)	9 (15.0)	0.81
COPD	2 (3.9)	7 (7.7)	0.49	4 (4.9)	5 (8.3)	0.50
COVID-19	5 (9.8)	1 (1.1)	0.02	5 (6.1)	1 (1.7)	0.40
Charlson Comorbidity Index	5(3-8)	4(3-6)	0.16	5 (3-8)	4 (2.25-8)	0.10

*Hospital unit*

ICU	35 (68.6)	32 (35.2)	<0.01	53 (64.6)	14 (23.3)	<0.01
Emergency department	5 (9.8)	19 (20.9)	0.11	8 (9.8)	16 (26.7)	0.01
Postoperative	2 (3.9)	7 (7.7)	0.49	5 (6.1)	4 (6.7)	0.99
Adult inpatient unit	10 (19.6)	36 (39.6)	0.02	18 (22.0)	28 (46.7)	<0.01

*Severity of the Disease*

Invasive mechanical ventilation	30 (58.8)	21 (23.1)	<0.01	43 (52.4)	8 (13.3)	<0.01
Hemodialysis	22 (43.1)	25 (27.5)	0.06	37 (45.1)	10 (16.7)	<0.01
Septic Shock	34 (66.7)	22 (24.2)	<0.01	48 (58.5)	8 (13.3)	<0.01

*Microbiological Data*

Time to definitive culture results (hours)	95 (81-114)	98 (79-120)	0.70	96 (81-137)	93 (79- 121)	0.76
Previous CRE isolation (90 days)	19 (37.3)	33 (36.3)	1.00	29 (35.4)	23 (38.3)	0.73
Polymyxin B susceptibility	35 (68.6)	72 (79.1)	0.22	59 (72.0)	48 (80.0)	0.48
Amikacin susceptibility	41 (80.4)	71 (78.9)	0.89	66 (80.5)	46 (78.0)	0.40
Tigecycline susceptibility	23 (45.1)	49 (53.8)	0.56	120 (89.6)	66 (86.8)	0.27

*Infection Site*

Catheter-related bloodstream infections	7 (13.7)	9 (9.9)	0.58	9 (11.0)	7 (11.7)	0.99
Pulmonary sepsis	10 (19.6)	19 (20.9)	1.00	19 (23.2)	10 (16.7)	0.40
Urinary sepsis	6 (11.8)	25 (27.5)	0.03	9 (11.0)	22 (26.7)	<0.01
Abdominal sepsis	7 (13.7)	11 (12.1)	0.80	14 (17.1)	4 (6.7)	0.08
Skin and soft tissue infections	4 (7.8)	6 (6.6)	0.75	5 (6.1)	5 (8.3)	0.74
Infectious focus not determined	17 (33.3)	21 (26.8)	0.24	26 (31.7)	12 (20.0)	0.13
Febrile neutropenia	2 (3.9)	1 (1.1)	0.29	2 (2.4)	1 (1.7)	0.99
Time to start susceptible antibiotic therapy (hours)	24(0-64)	67(3-96)	<0.01	24 (0-72)	72 (6-109)	0.01

*Empiric Antibiotic Therapy*

<i>In vitro</i> susceptible therapy up to 5 days from bacteremia	49(96.1)	75(82.4)	0.02	76 (92.7)	48 (80.0)	0.04
Combination therapy	38(74.5)	61(67.0)	0.45	65 (79.3)	34 (56.7)	<0.01
Susceptible Combination therapy	15 (29.4)	36 (39.6)	0.27	19 (23.2)	14(23.3)	0.99
Meropenem	42 (82.4)	70 (76.9)	0.52	70 (85.4)	42 (70.0)	0.04



Polymyxin B	35 (68.6)	54 (59.3)	0.28	60 (73.2)	29 (48.3)	<0.01
Amikacin	23 (45.1)	36 (39.6)	0.59	35 (42.7)	24 (40.0)	0.86
Tigecycline	0	8 (8.8)	0.05	3(3.7)	5(8.3)	0.28
Ceftazidime+avibactam	0	4 (4.4)	0.30	1 (1.2)	3 (5.0)	0.31
<i>Definitive Antibiotic Therapy</i>						
<i>In vitro</i> susceptible antibiotic	38 (74.5)	76 (83.5)	0.27	66 (80.5)	48 (80.0)	0.99
Combination therapy	31(60.8)	72(79.1)	0.03	57 (69.5)	46 (76.7)	0.45
Susceptible Combination therapy	21(41.2)	45(49.5)	0.38	39 (47.6)	27 (45.0)	0.87
Polymyxin B	5 (9.8)	20 (22.0)	0.11	13 (15.9)	12 (20.0)	0.70
Tigecycline	2 (3.9)	8 (8.8)	0.33	6 (7.3)	4 (6.7)	0.99
Amikacin	6 (11.8)	16 (17.6)	0.47	15 (18.3)	7 (11.7)	0.35
Meropenem	4 (7.8)	13 (14.3)	0.29	10 (12.2)	7 (11.7)	0.99
Ceftazidime+Avibactam	2 (3.9)	4 (4.4)	0.99	5 (6.1)	1 (1.7)	0.40
<i>Stewardship Program</i>						
Evaluation by the AST	27 (52.9)	65 (71.4)	0.03	48 (58.2)	44 (73.3)	0.08
Intervention by the AST	17 (33.3)	49 (53.8)	0.02	36 (43.9)	30 (50.0)	0.50

Empirical intervention by the AST	10 (19.6)	28 (30.8)	0.17	23 (28.0)	15 (25.0)	0.71
Intervention by the AST after culture results	8 (15.7)	26 (28.6)	0.10	17 (20.7)	17 (28.3)	0.32

---

AST, Antimicrobial Stewardship Team; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COVID, Coronavirus Disease, CRE, Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae; ICU, Intensive Care Unit.

Results are presented as median (percentiles 25 – percentile 75) or absolute value (%)

Table III. Multivariate Analysis for 14-day and In-hospital Mortality.

Variable	14-day mortality		In-hospital mortality	
	aHR, 95% CI	P	aHR, 95%CI	P
Intervention by the AST	0.52,0.29-0.94	0.03	0.85,0.55-1.33	0.48
Age (years)	-	-	1.02, 1.00-1.04	0.02
Septic Shock	3.93, 2.20-7.10	<0.01	2.20, 1.30-3.70	<0.01
Mechanical ventilation	-	-	1.95, 1.14-3.33	0.02

AST, Antimicrobial Stewardship Team; CI, Confidence Interval; aHR, adjusted Hazard Ratio.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

É um grande desafio possibilitar a adequação do tratamento antimicrobiano precoce, mais ainda quando tratam-se de infecções por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. Entretanto, esse trabalho mostrou que o *PSA*, quando bem desenvolvido, contando com uma equipe capacitada, pode ser uma ferramenta eficaz para qualificação do processo, devendo ser cada vez mais aprimorado e estimulado por órgãos nacionais e internacionais, e amplamente implementado nas instituições de saúde. Adicionalmente, estimular que outras estratégias sejam somadas a essa, como a implantação de testes diagnósticos rápidos e ferramentas tecnológicas que possibilitem dados de vigilância em tempo real para viabilizar estudos de perfil de sensibilidade, podem acrescentar e qualificar ainda mais a assistência segura do paciente.

Finalmente, no campo acadêmico, deve-se estimular estudos locais e multicêntricos, em diferentes âmbitos da assistência a saúde, afim de obtermos dados robustos acerca do problema.

## 9. APÊNDICE

STROBE Statement— Lista de verificação de itens que devem ser incluídos em relatórios de estudos observacionais

	Item No	Recommendation	Page No
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	29
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	30
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	31
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	31
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	31
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	31
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	32
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	NA
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	33
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	33
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	NA
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	NA
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	NA
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	33
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	33
		(c) Explain how missing data were addressed	NA
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	33

*Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed

*Cross-sectional study*—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

(e) Describe any sensitivity analyses NA

<b>Results</b>			<b>Page No</b>
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	34
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	34
		(c) Consider use of a flow diagram	NA
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	34
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	34
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	34
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	34,35
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	NA
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	NA
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	35
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	35
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	35,36
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	36
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	38
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	37,38
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	38,39
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	39

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction

with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).