

ARTIGO ORIGINAL

Fatores preditores para infecção ou colonização por bactérias multidroga resistentes: um estudo de caso-controle

Paulo Victor Fernandes Souza Nascimento,¹ Lúcia Garcia Dantas Martins Silva,¹ Paulo Roberto de Madureira²

¹Controle de Infecção, Hospital Santos Dumont Hospital, São José dos Campos/SP. ²Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas/SP

Recebido em: 15/12/2012

Aceito em: 23/12/2012

paulo.nascimento@unimedsjc.com.br

RESUMO

As infecções nosocomiais são frequentemente causadas por microrganismos multirresistentes. Na prática clínica diária, o clínico enfrenta um dilema quando se defronta com infecções graves: ou prescreve antibióticos de amplo espectro e contribui para o aumento da resistência, ou utiliza antibióticos de espectro mais restrito e coloca o prognóstico do paciente em risco. O objetivo deste estudo foi identificar potenciais preditores para a colonização por bactérias multidroga resistentes e construir um modelo de predição clínica que pudesse auxiliar os clínicos a reconhecer pacientes com diferentes riscos para infecção ou colonização por estes microrganismos. Foi conduzido um estudo de caso-controle com todos os pacientes que realizaram pelo menos um exame de cultura. Os casos foram definidos como os pacientes que apresentaram uma cultura demonstrando um agente multirresistente. Os controles foram todos os outros pacientes que tiveram pelo menos um exame de cultura realizado. As definições de consenso do Centro de Controle e

Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América e do Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças foi utilizado para descrever a multirresistência aos antibióticos. Fatores de risco tradicionais foram avaliados como preditores. A regressão logística com eliminação pelo método de *backward* identificou a história de internação prévia nos últimos 180 dias, o tempo de internação antes da realização da cultura, o Índice de comorbidade de Charlson, o cateter venoso central e a traqueostomia como fatores preditores independentes para os pacientes albergarem microrganismos multidroga resistentes. O procedimento de *bootstrap* foi empregado para examinar a validade interna. O método de *shrinkage* foi utilizado para correção do otimismo e o modelo foi submetido a calibragem. A fórmula da regressão é descrita e a acurácia final do modelo foi avaliada por curva ROC (*receiver operating characteristic*). A área sobre a curva foi de 0,78 demonstrando que a habilidade discriminativa do modelo foi satisfatória.

INTRODUÇÃO

As infecções nosocomiais são uma grande ameaça para a segurança do paciente.¹ Estas infecções são responsáveis por muitas danos e por um aumento dos custos da assistência à saúde em todo o mundo.² Dentre estas infecções, são de especial interesse aquelas causadas por bactérias multidroga resistentes (MDR).³ Estas infecções impõem um aumento nos custos, morbidade e mortalidade.⁴ Uma causa conhecida para esses resultados desfavoráveis é a inadequação dos antibióticos inicialmente prescritos em infecções potencialmente fatais, como pneumonia e sepse.⁵ O atraso na administração de um regime antibiótico adequado tem sido considerado responsável pelo aumento no número de mortes e no aumento no tempo de internação.⁶ Por estas razões, algumas sociedades de especialidades médicas estabeleceram diretrizes para o gerenciamento dessas entidades clínicas.⁷ Elas estão embasadas em dois aspectos: primeiro, a identificação dos pacientes com fato-

res de risco para infecções por MDR; segundo, se fatores de risco estão presentes, a terapia inicial deve incluir antimicrobianos de amplo espectro, até que o resultado dos exames microbiológicos estejam disponíveis. No entanto, esquemas terapêuticos de amplo espectro podem induzir à resistência bacteriana e causar reações adversas.⁸ Dessa forma, quando têm que lidar com infecções graves, os clínicos enfrentam esse dilema. Como estabelecido pela Sociedade Americana do Tórax e pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, os protocolos institucionais de terapia devem refletir as características locais, incluindo a identificação de potenciais fatores de risco para aquisição de MDR.⁷ Frequentemente, os estudos têm identificado variáveis como a hospitalização prévia, o uso prévio de antimicrobianos, tempo de internação prolongado, comorbidades, tratamentos domiciliares, residência em instituições de longa permanência, uso de cateteres, ventilação mecânica e a elevada pressão de colonização com fatores de risco associados com a resistência bacteriana.^{9,10} A maioria das pesquisas nesta área se concentra em

pacientes internados em UTI. Poucos estudos têm sido publicados sobre a incidência e os fatores de risco para infecções hospitalares com MDR entre a totalidade dos pacientes hospitalizados.¹¹ O presente estudo visa reconhecer as variáveis clínicas e epidemiológicas que podem ser usadas como preditoras e desenvolver um modelo de predição capaz de identificar pacientes com riscos diferentes de infecção ou colonização por MDR.

MATERIAL E MÉTODOS

Um estudo caso-controle foi realizado no Hospital Santos Dumont, na cidade de São José dos Campos, estado de São Paulo, Brasil, entre 01 de junho de 2009 e 30 de junho de 2011. A instituição é um hospital terciário de 90 leitos com duas unidades de terapia intensiva (UTI) com 10 leitos cada uma. Não há enfermarias de pediatria ou obstetrícia. O estudo incluiu todos os pacientes que se submeteram a pelo menos uma cultura de qualquer material durante a internação. O caso foi definido como um paciente que teve pelo menos um exame de cultura positiva para MDR conforme definido pelo consenso do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e do Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças (ECDC).³ Os controles foram definidos como pacientes que tiveram pelo menos uma cultura e que não houve isolamento de qualquer MDR. Os dados foram extraídos retrospectivamente dos prontuários eletrônicos. As culturas de vigilância foram excluídas. Para cada paciente foi registrado a idade, gênero, data da cultura, amostras submetidas à cultura, microrganismo isolado, o grupo do microrganismo, Índice de comorbidade de Charlson, se o paciente estava sendo transferido de outra unidade, a história de internação em qualquer unidade de saúde nos últimos 180 dias, incluindo atendimento domiciliar e assistência de longa permanência, e se o paciente tinha sido admitido para um atendimento médico ou cirúrgico. A variável uso de antimicrobiano prévio foi definida em quatro grupos: não usou, profilático, profilático e terapêutico e, terapêutico. O uso profilático foi definido como o antibiótico administrado na indução anestésica e no pós-operatório por, no máximo, 48 horas; o uso terapêutico foi definido como qualquer curso de terapia antimicrobiana que não se caracterizasse como profilática; e o uso profilático e terapêutico se os dois cursos estivessem presentes. O uso do antimicrobiano só foi considerado se a administração tivesse sido realizada antes da coleta do material para cultura. Os seguintes dispositivos invasivos foram estudados: cateter venoso central, cateteres para alimentação, e traqueostomia foram considerados se inseridos em qualquer momento antes da coleta da cultura. A variável cateter urinário foi considerada presente se um cateter urinário permanecesse por 24 horas ou mais. Da mesma forma, a ventilação mecânica foi considerada se o paciente recebeu assistência respiratória invasiva por pelo menos 24 horas. O tempo de permanência

até a cultura foi definido como o tempo entre a admissão e a coleta da cultura. Para os casos, esse tempo foi considerado até a coleta da primeira cultura com isolamento de MDR, para os controles, até a coleta da última cultura sem isolamento de MDR. Em muitos estudos, o preditor tempo de permanência é frequentemente recodificado na escala logarítmica,¹² seguindo esta tendência, esta variável foi transformada em seu logaritmo natural. Os casos foram considerados somente na primeira admissão no hospital.

O tamanho amostral necessário foi estimado usando o número de eventos por variável. Peduzzi et al. demonstraram que, para os modelos de regressão de logística, uma série de dez eventos por variável estudada permitia a obtenção de estimativas estáveis.¹³ Como foram estudadas 14 variáveis, o número de casos necessários foi de 140.

Os dados microbiológicos foram coletados separadamente dos dados clínicos com o intuito de evitar vieses. A identificação microbiológica e os testes de susceptibilidade foram realizados em sistema automatizado, Vitek-2 compact (bioMérieux Inc. - France). As recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) foram adotadas.

O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as variáveis contínuas e o χ^2 de Pearson ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. A fim de criar um modelo de predição clínica para infecção ou colonização por MDR, uma regressão logística com eliminação por *backward* foi realizada com todas as variáveis estudadas. O Odds ratio (OR) e seus intervalos de confiança a 95% (IC 95%) foram calculados. Todos os valores de p foram bicaudais e o $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A validação interna foi avaliada pelo método de reamostragem *bootstrap*, considerando todas as variáveis estudadas e eliminação por *backward*.¹⁴ Os coeficientes angulares corrigidos pelas técnicas de shrinkage e bootstrapping foram utilizados na construção de uma curva ROC para avaliar a acurácia do modelo final. A estimativa da acurácia de calibração do procedimento *bootstrap* analisou quanto bem o modelo foi calibrado e um gráfico de calibração foi construído. As análises estatísticas foram realizadas através dos programas Epi Info 3.5.1 e R software¹⁵ v.2.15.0 com o pacote rms.¹⁶

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, com isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sob o número 15014/2012.

RESULTADOS

No período do estudo, 753 pacientes foram submetidos a culturas clínicas. Foram identificados MDR em 146. A prevalência foi de 19,4%, com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) entre 16,7 e 22,4%. A Tabela 1 mostra a distribuição de amostras clínicas enviadas para culturas de acordo com a identificação de MDR.

Tabela 1 - Distribuição das amostras cultivadas de acordo com a identificação de MDR.

Espécime	MDR n (%)	Não-MDR n (%)	p valor
Sangue	29 (15,4)	1109 (53,7)	< 0,0001
Urina	78 (41,5)	599 (29,0)	0,0003
Secreções	26 (13,8)	104 (5,0)	< 0,0001
Aspirado traqueal	28 (14,9)	78 (3,8)	< 0,0001
Ponta do 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)
Outros espécimes	4 (2,2)	37 (1,8)	0,77 (NS)
Total	188	2067	-

MDR - microrganismo multidroga resistente, NS - não-significativo

Tabela 2 - Frequência de grupos de microrganismos isolados a partir de culturas.

Grupo do microrganismo	Frequência	Percentual (Intervalo de confiança 95%)
Negativo	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%

Oitenta e quatro (11,2%) pacientes foram submetidos a hemoculturas exclusivamente. A média e o número médio de culturas de cada paciente foram de 2,0 e 3,0, respectivamente. A taxa de culturas positivas foi de 24,6% e a percentagem das culturas com MDR foi de 9,1%. A percentagem de pacientes com

cultura positiva foi de 40,2%. A Tabela 2 lista a frequência dos grupos bacterianos e Tabela 3 mostra as espécies bacterianas isoladas a partir das cultura segundo a condição de MDR. As características clínicas e demográficas dos pacientes segundo o status de MDR estão listadas na Tabela 4. Para lidar com os

Tabela 3 - Frequência das espécies de microrganismos isoladas a partir de culturas de acordo com o status de MDR.

Microorganismos	MDR n (%)	Não-MDR n (%)	p valor
<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>Staphylococcus coagulase negativa</i>	-	119 (32,5)	<0,0001
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	20 (5,5)	0,0004
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	13 (3,5)	0,006
Outros	10 (5,4)	58 (15,8)	0,0006
Total	188 (100,0)	366 (100,0)	-

MDR - microorganismo multidroga resistente, NS - não-significativo

Tabela 4 - Características clínicas e demográficas dos pacientes de acordo com o status de MDR.

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	(30,3)	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	82	(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, MDR - microorganismo multidroga resistente

valores extremos, a variável tempo de permanência até a cultura foi codificada em seu logaritmo natural e truncada com um valor máximo de 90 dias. 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 5 resume esses resultados. Na fase de validação interna, foi utilizado o méto-

Tabela 5 - 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	Odds Ratio (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

Nagelkerke R²=0,27 C=0,80

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

*ln - logaritmo natural

MDR - microrganismo multidroga resistente

do 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 6.

O Quadro 1 apresenta a equação do modelo final de predição clínica para identificação de pacientes com infecção ou colonização por MDR.

Tabela 6 - 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	Coefficiente de regressão original	Coefficientes de regressão calculados por <i>shrinkage</i> **
Internação em 180 dias	1,001	0,911
Cateter nasoentérico	0,861	0,782
ln* (Dias da internação até a cultura)	0,401	0,368
Índice de comorbidades de Charlson	0,063	0,048
Cateter venoso central	0,401	0,343
Traqueostomia	0,896	0,792
Constante	-3,271	-2,907

*ln - logaritmo natural

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

MDR - microrganismo multidroga resistente

Quadro 1 - 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*.

A Figura 1 demonstra a curva ROC (*Receiver operating characteristic*) resultante da aplicação da fórmula do modelo final (Quadro 1) à amostra original. A área sob a curva foi de 79,6% com um intervalo de confiança de 76,6 to 82,5%.

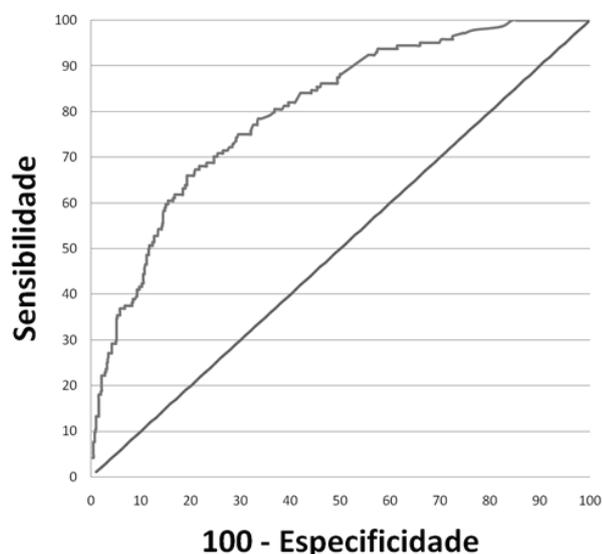


Figura 1 - Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) demonstrando a sensibilidade versus a especificidade do modelo de predição clínica para pacientes colonizados ou infectados por MDR criado a partir da regressão logística com os coeficientes corrigidos pela técnica de *shrinkage* calculados por meio do método de *bootstrap*. A área sob a curva é 79,6%.

A Figura 2 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.

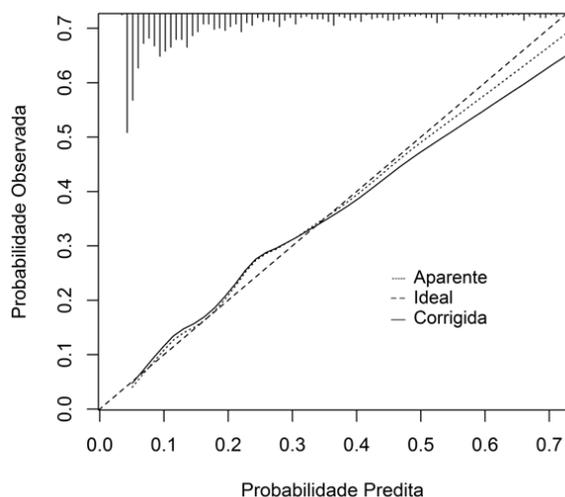


Figura 2. Estimativa da acurácia de calibração do procedimento de *bootstrap* para o modelo final de predição de colonização ou infecção por MDR. A figura evidencia as curvas ideal, aparente e a corrigida do viés do procedimento de *bootstrap* com 300 amostras. No topo, a frequência dos pacientes em cada probabilidade predita.

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.

DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi o de ajudar os médicos com alguma informação prévia sobre os resultados de uma cultura clínica. Uma antibioticoterapia inicial adequada é de suma importância na prática clínica, porque está associada com um prognóstico melhor. Neste estudo, descrevemos um modelo de predição que fornece 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 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. 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.^{17,18}

Há muito debate sobre a questão de qual grupo representa o melhor grupo controle em estudos caso-controle sobre resistência antimicrobiana.¹⁹ 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,²⁰ 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. 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.²¹ 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.²⁰ Assim, todos os pacientes com quaisquer culturas clínicas solicitadas durante o período de estudo de 25 meses foram incluídos. Além disso, do ponto de vista metodológico, duas outras recomendações estabelecidas por Harris *et al.* foram satisfeitas.²¹ 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.¹¹ 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.

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.²²⁻²⁹ 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 sofriram 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.³⁰

Outra característica que é frequentemente reconhecida como um fator de risco para abrigar MDR é o contato prévio com serviços de saúde.³¹⁻³⁴ 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.³⁵ 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.

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 a 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.

Este estudo apresentou várias limitações potenciais. Embora o viés de seleção seja motivo de preocupação em estudos de caso-controle, neste estudo, foram incluídos todos os pacientes que foram submetidos a culturas no hospital. Neste estudo de caso-coorte, a probabilidade de viés de seleção tende a diminuir em comparação com o estudo de caso-controle tradicional. 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.

Finalmente, embora o modelo de predição apresentado aparente um desempenho razoável na identificação de pacientes

portadores de MDR, deve-se reconhecer a necessidade de uma validação do modelo em um grupo independente de pacientes. A validação externa de um modelo de predição é essencial para apoiar a sua aplicabilidade geral.

CONCLUSÃO

As variáveis história de internação nos últimos 180 dias, alimentação por cateter nasoentérico, o tempo de internação até a cultura e a traqueostomia são preditores independentes para MDR. O modelo de regressão logística foi capaz de identificar pacientes com diferentes riscos de infecção ou colonização MDR na população estudada.

REFERÊNCIAS

1. Aranaz-Andres JM, Aibar-Remon C, Vialler-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. 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.
3. 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.
4. Taconelli E. New strategies to identify patients harboring antibiotic-resistant bacteria at hospital admission. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Feb;12(2):102-9.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Siegel RE. Emerging gram-negative antibiotic resistance: daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences. *Respir Care*. 2008 Apr;53(4):471-9.
9. Fish DN, Ohlinger MJ. Antimicrobial resistance: factors and outcomes. *Crit Care Clin*. 2006 Apr;22(2):291-311, vii.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Steyerberg EW. *Overfitting and optimism in prediction models*. In: Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models*. New York: Springer; 2010. p 83.
15. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, 2009.
16. Harrell FE Jr, with contributions from many other users. *The Hmisc package*. Harrell Miscellaneous, 2009.
17. 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.
18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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. [Epub ahead of print]
 26. 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):112-8.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Steyerberg EW. Overfitting and optimism in prediction models. In: Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models*. New York: Springer; 2010. p 95.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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. [Epub ahead of print]
 34. 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.
 35. 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.