

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

**Comparação de tempo de tratamento antimicrobiano curto versus longo para infecções
de corrente sanguínea causadas por *Pseudomonas spp.* ou *Acinetobacter spp.***

RODRIGO DOUGLAS RODRIGUES

Porto Alegre

2021

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

Comparação de tempo de tratamento antimicrobiano curto versus longo para infecções de corrente sanguínea causadas por *Pseudomonas spp.* ou *Acinetobacter spp.*

RODRIGO DOUGLAS RODRIGUES

Orientadora: Prof.^a. Dra. Maria Helena Pitombeira Rigatto

Dissertação de Mestrado submetido ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Área de Concentração: Clínica Médica; Linha de Pesquisa: Infectologia; como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre.

Porto Alegre

2021

*Janelas do meu quarto,
Do meu quarto de um dos milhões do mundo que ninguém sabe quem é
(E se soubessem quem é, o que saberiam?),
Dais para o mistério de uma rua cruzada constantemente por gente,
Para uma rua inacessível a todos os pensamentos,
Real, impossivelmente real, certa, desconhecidamente certa,
Com o mistério das coisas por baixo das pedras e dos seres,
Com a morte a pôr umidade nas paredes e cabelos brancos nos homens,
Com o Destino a conduzir a carroça de tudo pela estrada de nada.*

Tabacaria, Álvaro de Campos.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a. Dra. Maria Helena, pelo auxílio na confecção deste trabalho, bem como todo apoio e dedicação no período vivenciado juntos de mestrado, residência médica e graduação;

À meus pais, Aldo e Tânia, pelo empenho, incentivo e por viverem juntos os meus sonhos, acreditando sempre na possibilidade de realização deles;

À Rebeca, mulher companheira e coautora deste trabalho, por todo amor, carinho e parceria que qualquer pessoa desejaria ter.

Mais importante que o destino é a viagem. Chegar com vocês até aqui, sem dúvidas, é o que torna tudo mais especial.

RESUMO

Introdução: As bactérias gram-negativas são as principais responsáveis por infecções de corrente sanguínea em diversas partes do mundo. A duração ideal de terapia antimicrobiana para essas infecções não está bem definida, especialmente para bactérias não fermentadoras, como *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.* O objetivo desse estudo é avaliar mortalidade em 30 dias, mortalidade intra-hospitalar, impacto no tempo de internação e erradicação microbiológica em bacteremias por *Acinetobacter spp.* ou *Pseudomonas spp.* tratadas com terapia antimicrobiana curta (≤ 7 dias) versus longa (> 7 dias).

Métodos: Conduzimos uma coorte retrospectiva de janeiro de 2014 a outubro de 2019 em dois hospitais universitários em Porto Alegre, Brasil. Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos, com bacteremia por *Pseudomonas spp.* ou *Acinetobacter spp.* Foram excluídos pacientes com infecções polimicrobianas, tratamento com antibióticos não suscetíveis *in vitro*, infecções complicadas (endocardite, osteomielite e abscessos viscerais), mortalidade precoce (< 7 dias) e episódios prévios de bacteremia por estas bactérias em menos de 30 dias. Foram avaliadas variáveis demográficas, comorbidades, sítio primário de infecção, gravidade da doença e duração da terapia. Fizemos uma análise univariada comparando os grupos de terapia longa versus curta e avaliando os fatores de risco para mortalidade. Variáveis com $P < 0,2$ foram incluídas em uma análise de regressão de Cox e foram retidas no modelo se $P < 0,05$. Fizemos uma análise de subgrupo para infecções resistentes aos carbapenêmicos e para *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.* separadamente.

Resultados: Duzentos e cinquenta e três episódios de bacteremias foram incluídos na análise final: 49% eram do sexo masculino, com mediana de idade de $61,3 \pm 16,3$ anos, sendo 51,4% causadas por *Acinetobacter spp.* e 48,6% por *Pseudomonas spp.* O tempo mediano de tratamento foi de 6 dias (5 - 7) no grupo de tratamento curto e 12 dias (10 - 14) no grupo de tratamento longo. Mortalidade em 30 dias ocorreu para 17 (24,28%) versus 44 (24,04%) dos pacientes tratados com terapia curta versus longa, respectivamente, $P=0,99$. Na análise multivariada, terapia curta foi associada como fator de risco independente para mortalidade em 30 dias (aHR 2,04, 95% CI 1,14 – 3,65, $P=0,02$), quando ajustada para Pitt score (aHR 1,13, 95% CI 1,05 – 1,22, $P < 0,01$), Charlson (aHR 1,17, 95% CI 1,07 – 1,29, $P < 0,01$) e resistência a carbapenêmicos (aHR 2,34, 95% CI 1,32 – 4,47, $P=0,01$). Mortalidade intra-hospitalar ocorreu para 20 (28,5%) versus 69 (37,7%) dos pacientes tratados com terapia curta versus

longa, respectivamente, $P=0,19$. Na análise multivariada, terapia curta não foi associada à maior risco de mortalidade intra-hospitalar (aHR 1,27, 95% CI 0,76 – 2,12, $P=0,35$), quando ajustada para Pitt score (aHR 1,10, 95% CI 1,04 – 1,18, $P <0,01$), Charlson (aHR 1,12, 95% CI 1,04 – 1,21, $P <0,01$) e resistência a carbapenêmicos (aHR 1,88, 95% CI 1,11 – 3,17, $P=0,02$). Dos 253 episódios de bacteremia, em 164 (63,2%) deles os pacientes sobreviveram. O tempo mediano até a alta hospitalar após a infecção de corrente sanguínea foi de 9 (6 - 13) dias versus 12 (8,5 - 19,5) dias nos grupos de terapia curta e longa, respectivamente, $P=0,01$. O isolamento da mesma bactéria ocorreu em 26 (18,6%) dos 140 que tiveram nova hemocultura coletada em 30 dias: 5 (16,1%) no grupo de terapia curta versus 21 (19,3%) no grupo de terapia longa, $P=0,80$. Na análise de subgrupos para bactérias resistentes a carbapenêmicos, terapia curta não foi associada à maior mortalidade em 30 dias (aHR 1,8, 95% CI 0,93 – 3,46, $P=0,08$) e intra-hospitalar (aHR 1,15, 95% CI 0,63 – 2,1, $P=0,64$), quando ajustado para Charlson e Pitt score. Na subanálise por bactérias, em infecções por *Acinetobacter spp.*, terapia curta foi associada a maior mortalidade em 30 dias (aHR 2,31, 95% CI 1,11 – 4,81, $P=0,03$) mas não foi associada a maior mortalidade intra-hospitalar (aHR 1,27, 95% CI 0,65 – 2,48, $P=0,48$). Já para infecções causadas por *Pseudomonas spp.*, terapia curta não foi associada à maior mortalidade em 30 dias (aHR 1,57, 95% CI 0,60 – 4,1, $P=0,36$) e intra-hospitalar (aHR 1,05, 95% CI 0,43 – 2,56, $P=0,91$), quando ajustado para Pitt score, Charlson e resistência a carbapenêmicos.

Conclusão: Terapia curta foi associada à maior mortalidade em 30 dias para pacientes com infecções de corrente sanguínea por *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.*, porém não houve associação com maior mortalidade intra-hospitalar nem diferença em taxas de erradicação microbiológica em 30 dias. Dos pacientes sobreviventes, terapia curta foi associada a menor tempo de internação. Na análise de subgrupos, terapia curta foi associada à maior mortalidade em 30 dias em infecções causadas por *Acinetobacter spp.*, independentemente da sensibilidade aos carbapenêmicos. Aumento de mortalidade em 30 dias não foi observado nas infecções por *Pseudomonas spp.*, quando avaliado separadamente. Portanto, é necessário cautela ao usar terapias de curta duração em infecções de corrente sanguínea causadas por *Acinetobacter spp.*

Palavras chaves: infecção de corrente sanguínea, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, duração de tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Gram-negative bacteria are the main responsible for bloodstream infections in different parts of the world. The optimal duration of antimicrobial therapy for these infections is not well defined, especially for non-fermenting bacteria such as *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas spp.* The aim of this study is to evaluate 30-day mortality, in-hospital mortality, impact on length of hospital stay and microbiological eradication in bacteremia caused by *Acinetobacter spp.* or *Pseudomonas spp.* treated with short (≤ 7 days) versus long (> 7 days) antimicrobial therapy.

Methods: We conducted a retrospective cohort study from January 2014 to October 2019 in two university hospitals in Porto Alegre, Brazil. Were included patients aged ≥ 18 years with bacteremia caused by *Pseudomonas spp.* or *Acinetobacter spp.* Patients with polymicrobial infections, treatment with non-susceptible antibiotics *in vitro*, complicated infections (endocarditis, osteomyelitis and visceral abscesses), early mortality (< 7 days) and previous episodes of bacteremia by these bacteria in less than 30 days were excluded. Demographic variables, comorbidities, primary site of infection, disease severity and duration of therapy were evaluated. We performed a univariate analysis comparing long versus short therapy groups and assessing risk factors for mortality. Variables with $P < 0.2$ were included in a Cox regression analysis and were retained in the model if $P < 0.05$. We performed a subgroup analysis for carbapenem-resistant infections and for *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* separately.

Results: Two hundred and fifty-three episodes of bacteremia were included in the final analysis: 49% were male, with a median age of 61.3 ± 16.3 years, with 51.4% caused by *Acinetobacter spp.* and 48.6% by *Pseudomonas spp.* The median treatment time was 6 days (5 - 7) in the short treatment group and 12 days (10 - 14) in the long treatment group. Thirty-day mortality occurred for 17 (24.28%) versus 44 (24.04%) of patients treated with short versus long therapy, respectively, $P=0.99$. In multivariate analysis, short therapy was associated as an independent risk factor for 30-day mortality (aHR 2.04, 95% CI 1.14 – 3.65, $P=0.02$), when adjusted for Pitt score (aHR 1.13, 95% CI 1.05 – 1.22, $P < 0.01$), Charlson (aHR 1.17, 95% CI 1.07 – 1.29, $P < 0.01$) and resistance to carbapenems (aHR 2.34, 95% CI 1.32 – 4.47, $P=0.01$). In-hospital mortality occurred for 20 (28.5%) versus 69 (37.7%) of patients treated with short versus long-term therapy, respectively, $P=0.19$. In multivariate analysis, short therapy was not associated with increased risk of in-hospital mortality (aHR 1.27, 95% CI 0.76 – 2.12, $P=0.35$),

when adjusted for Pitt score (aHR 1.10, 95% CI 1.04 – 1.18, P <0.01), Charlson (aHR 1.12, 95% CI 1.04 – 1.21, P <0.01) and carbapenem resistance (aHR 1.88, 95% CI 1.11 – 3.17, P=0.02). Of the 253 episodes of bacteremia, in 164 (63.2%) survived. Median time to hospital discharge after bloodstream infection was 9 (6 - 13) days versus 12 (8.5 - 19.5) days in the short and long therapy groups, respectively, P=0.01. Isolation of the same bacteria occurred in 26 (18.6%) of the 140 who had a new blood culture collected in 30 days: 5 (16.1%) in the short therapy group versus 21 (19.3%) in the long therapy group, P=0.80. In subgroup analysis for carbapenem-resistant bacteria, short-term therapy was not associated with higher 30-day (aHR 1.8, 95% CI 0.93 – 3.46, P=0.08) and in-hospital mortality (aHR 1.15, 95% CI 0.63 – 2.1, P=0.64), when adjusted for Charlson and Pitt score. In the bacterial subanalysis, in *Acinetobacter spp.* infections, short therapy was associated with higher 30-day mortality (aHR 2.31, 95% CI 1.11 – 4.81, P=0.03) but it was not associated with higher in-hospital mortality (aHR 1.27, 95% CI 0.65 – 2.48, P=0.48). As for infections caused by *Pseudomonas spp.*, short therapy was not associated with higher 30-day (aHR 1.57, 95% CI 0.60 – 4.1, P=0.36) and in-hospital mortality (aHR 1.05, 95% CI 0.43 – 2.56, P=0.91), when adjusted for Pitt score, Charlson and carbapenem resistance.

Conclusion: Short therapy was associated with higher 30-day mortality for patients with *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas spp.*, but there was no association with higher in-hospital mortality or difference in microbiological eradication rates within 30 days. Of the surviving patients, short therapy was associated with a shorter length of hospital stay. In subgroup analysis, short therapy was associated with higher 30-day mortality in infections caused by *Acinetobacter spp.*, regardless of sensitivity to carbapenems. Increased mortality in 30 days was not observed in *Pseudomonas spp.* infections, when evaluated separately. Therefore, caution is required when using short-term therapies in bloodstream infections caused by *Acinetobacter spp.*

Key words: bloodstream infections, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, treatment duration.

LISTA DE FIGURAS

Dissertação

Figura 1 – Fluxograma para seleção de artigos utilizados na revisão da literatura

Figura 2 – Marco conceitual

Artigo

Figura 1 – Study participant selection flowchart

Figura 2 – Multivariate analysis of 30-day mortality comparing sort versus long therapy

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

aHR – Adjusted Hazard Ratio

APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

BGN – Bacilos gram-negativos

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

CVC – Central venous catheter

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

et. al – E outros

ESBL – beta-lactamase de espectro estendido

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HR – Hazard ratio

I² - Heterogeneidade estatística

ICU – Intensive care unit

IDSA – Infectious Diseases Society of America

IQR – Amplitude interquartil

MALDI-TOF - Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time Of Flight

MDR – Multidrug resistance

OR – Odds ratio

PCR – Proteína C reativa

RD – Risk difference

SD – Standard deviation

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

spp – Espécies

UTI – Unidade de terapia intensiva

95% CI – 95% Confidence Interval

LISTA DE TABELAS

Dissertação

Tabela 1 – Descritores utilizados na estratégia de busca para revisão da literatura

Tabela 2 – Principais artigos que avaliaram tempo de tratamento em bacteremias por gram-negativos

Artigo

Table 1 – Cohort characteristics and univariate analysis of baseline variables according to therapy duration in patients with *Pseudomonas spp.* or *Acinetobacter spp.* bloodstream infections

Table 2 – Univariate analysis for 30-day and in-hospital mortality in patients with *Pseudomonas spp.* or *Acinetobacter spp.* bloodstream infections

Table 3 – Multivariate analysis for 30-day and in-hospital mortality in patients with *Pseudomonas spp.* or *Acinetobacter spp.* bloodstream infections

Table 4 – STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Estratégia de busca	16
2.2 Infecção de corrente sanguínea.....	18
2.2.1 Definição	18
2.2.2 Papel dos gram-negativos não-fermentadores nas infecções de corrente sanguínea	19
2.2.3 Epidemiologia das Infecções por <i>Acinetobacter spp.</i> e <i>Pseudomonas spp.</i>	20
2.3 Manejo das Bacteremias	23
2.3.1 Duração Ideal de Terapia Antimicrobiana	23
2.3.2 Remoção de cateter em infecções relacionadas a acessos vasculares	28
2.3.3 Hemoculturas seriadas em bacteremias por gram-negativos	29
3. MARCO CONCEITUAL	36
4. JUSTIFICATIVA	37
5. OBJETIVOS.....	38
5.1 Objetivo primário:	38
5.2 Objetivos secundários:	38
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
7. ARTIGO	44
INTRODUCTION	47
MATERIALS AND METHODS.....	48
Study designs and settings	48
Inclusion criteria.....	48
Exclusion criteria.....	48
Variables and definitions.....	48
Statistical analysis	49
Ethical Considerations.....	50

RESULTS	50
Primary Outcome	50
Secondary Outcomes.....	51
Subgroup Analyses.....	52
DISCUSSION.....	53
REFERENCES	61
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	64
10. ANEXOS E/OU APÊNDICES.....	65
10.1 Certificado de apresentação de iPoster no Word Microbe Forum 2021	65
10.2 STROBE Statement Check list	66

1. INTRODUÇÃO

As infecções de corrente sanguínea são condições altamente prevalentes na assistência médica. Possuem alta morbimortalidade, além de impacto aos sistemas de saúde em decorrência de prolongamento de tempo de internação e maior mobilização de recursos (1).

Historicamente, as bactérias gram-positivas ocuparam destaque na etiologia das bacteremias. No entanto, nas últimas décadas observou-se importante aumento de infecções de corrente sanguínea causadas por bactérias gram-negativas, sendo essa a principal etiologia das bacteremias em diversas regiões do mundo, especialmente em países de baixa e média renda e de clima tropical (2,3).

Além dos fatores intrínsecos de patogenicidade dos gram-negativos, o aumento da prevalência de gram-negativos com resistência a múltiplas drogas, em especial aos carbapenêmicos, torna desafiador o tratamento dessas condições (3,4).

Um dos aspectos do tratamento ainda controverso é a duração de antibioticoterapia. Enquanto nas infecções de corrente sanguínea por bactérias gram-positivas a maioria dos estudos converge quanto à duração de tratamento por no mínimo 14 dias, nas bacteremias por gram-negativos ainda não há clareza quanto ao tempo ideal de tratamento. Diretrizes vigentes deixam a duração a critério médico, recomendando tratamento de 7 a 14 dias (2).

Sabe-se que o uso de antibióticos indiscriminadamente e por longos períodos está associado à seleção de resistência bacteriana, além de potencialização de eventos adversos e disbiose intestinal, com predisposição para colite por *Clostridioides*. Dessa forma, muitos movimentos têm defendido o encurtamento de tempo de terapias antimicrobianas, além de terapias direcionadas, com o intuito de menor desenvolvimento de eventos adversos e resistência bacteriana (1,5).

Os bacilos gram-negativos não fermentadores possuem particularidades em relação ao grupo, em especial *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*, devido fatores de patogenicidade, resistência intrínseca a diversas drogas, situações clínicas de alta gravidade e nos últimos anos aumento de resistência adquirida à terapias de resgate, como carbapenêmicos e polimixinas (6).

Poucos estudos avaliaram até o momento, duração de terapia antimicrobiana em bacteremias causadas por *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*, dessa forma pouco se

conhece sobre o benefício de terapias mais curtas ou mais longas nesse grupo bacteriano específico (2,6).

Diante de tais controvérsias, este estudo visa avaliar o impacto de terapias antimicrobianas curtas (≤ 7 dias) versus terapias prolongadas (> 7 dias) para infecções de corrente sanguínea não complicadas causadas por *Pseudomonas spp.* ou *Acinetobacter spp.* na mortalidade em 30 dias, mortalidade intra-hospitalar, tempo de internação e erradicação microbiológica aos 30 dias. Além disso, avaliaremos também esse efeito no subgrupo de bactérias resistentes aos carbapenêmicos e para cada bactéria separadamente.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégia de busca

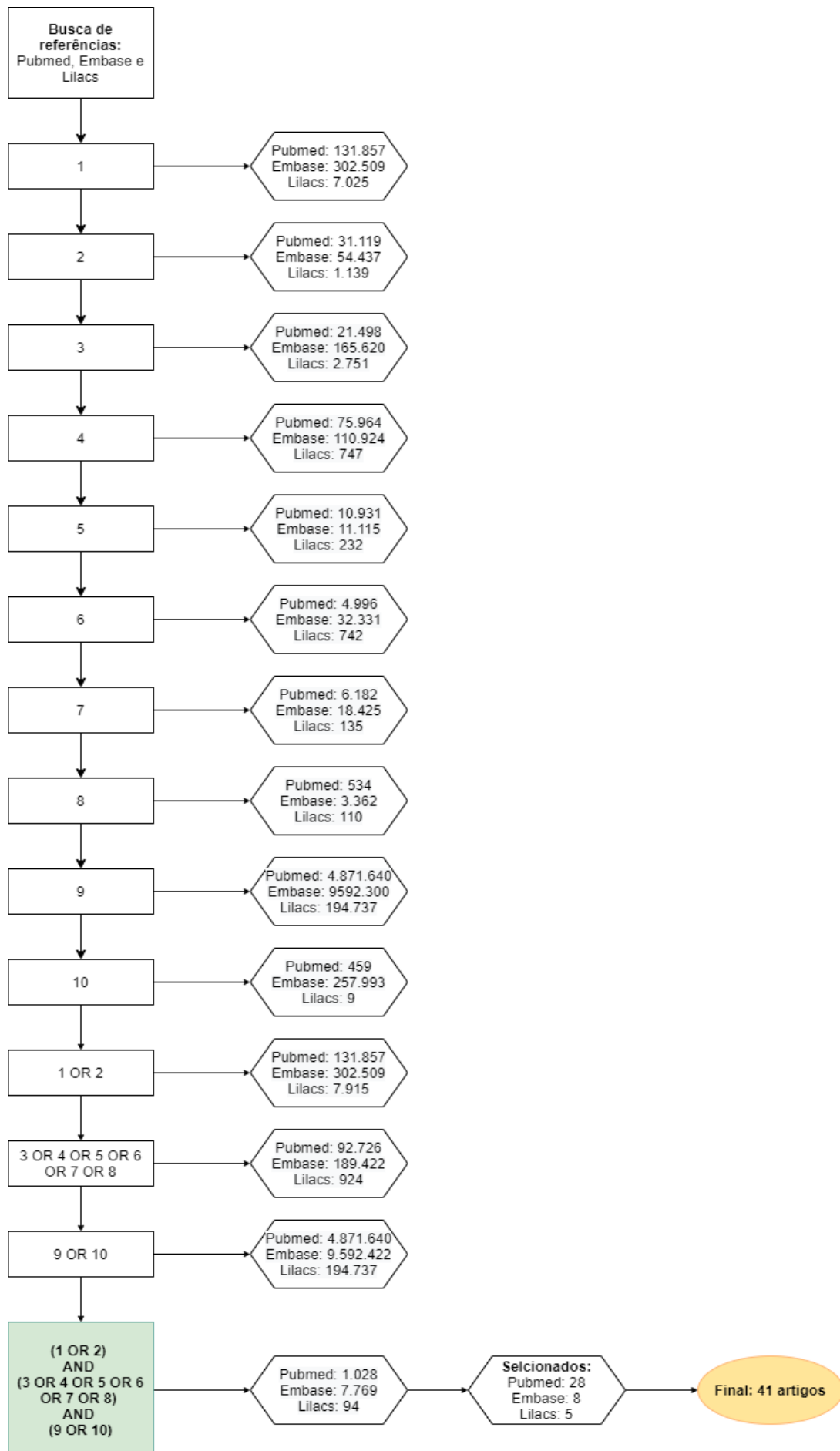
A revisão da literatura foi realizada através de pesquisa nas bases de dados Pubmed, Embase e Lilacs. Os artigos passaram por triagem através de leitura dos resumos a fim de avaliação de relevância para o tema em estudo. Além dos artigos selecionados através da busca, foram também avaliados aqueles apresentados como referências dos mesmos.

A busca foi realizada utilizando os seguintes descritores:

Tabela 1 – Descritores utilizados na estratégia de busca para revisão da literatura

	Pubmed (MeSH terms)	Embase (Emtree)	Lilacs (Índices)
1	Sepsis	Sepsis	Sepsis
2	Bacteremia	Bacteremia	Bacteremia
3	<i>Pseudomonas</i> infection	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas</i>
4	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
5	<i>Acinetobacter</i>	<i>Pseudomonas</i> infection	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection
6	<i>Acinetobacter</i> infection	<i>Acinetobacter</i>	<i>Acinetobacter</i>
7	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
8	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Acinetobacter</i> infection	<i>Acinetobacter</i> infection
9	Therapeutics	Therapeutics	Therapeutics
10	Duration of therapy	Treatment duration	Treatment duration

Figura 1 - Fluxograma para seleção de artigos utilizados na revisão da literatura



2.2 Infecção de corrente sanguínea

2.2.1 Definição

Infecção de corrente sanguínea é definida pela presença de uma ou mais hemoculturas positivas com microrganismos viáveis capazes de produzir resposta inflamatória, desencadeando alterações clínicas, laboratoriais e/ou hemodinâmicas (1).

As infecções de corrente sanguínea podem ser classificadas sob dois aspectos:

a) Quanto ao sítio primário:

- Infecção primária de corrente sanguínea: sem foco primário identificável;
- Infecção relacionada ao acesso vascular: causada por dispositivo de acesso central. Definida através dos critérios: crescimento do mesmo microrganismo em uma amostra de hemocultura periférica e em cultura de ponta do cateter; ou crescimento do mesmo microrganismo em uma amostra de hemocultura periférica e uma amostra de hemocultura do cateter, sendo a positividade da hemocultura do cateter com duas horas ou mais de antecedência em relação à periférica; ou positividade com mesmo microrganismo em duas amostras de hemoculturas coletadas pelo cateter em lúmens diferentes, na qual a contagem de colônias de uma amostra seja pelo menos três vezes maior do que na segunda amostra; ou, em hemoculturas quantitativas, crescimento de mesmo microrganismo em amostra periférica e de cateter, com quantidade pelo menos três vezes maior no cateter em relação à periférica, independente do tempo de crescimento (2).
- Infecção secundária de corrente sanguínea: com foco primário identificável, com exceção de infecção relacionada ao acesso vascular (3,4).

b) Quanto ao local de origem:

- Infecção adquirida na comunidade: aquela que se apresenta até as primeiras 48 horas de internação, sem histórico recente de hospitalização prévia (nos últimos 90 dias);
- Infecção relacionada a assistência em saúde: aquela adquirida durante o processo de cuidado em hospital ou outra unidade de saúde, que não estava presente na admissão do paciente. Pode ser relacionada a internação hospitalar ou procedimentos de assistência ambulatoriais, como hemodiálise, centros de infusão, home care, instituições de longa permanência, etc. (5,6).

2.2.2 Papel dos gram-negativos não-fermentadores nas infecções de corrente sanguínea

Os bacilos gram-negativos são as principais causas de infecções de corrente sanguínea em diversas regiões do mundo, em especial países de média renda, como o Brasil (7). Os bacilos gram-negativos não fermentadores constituem um grupo diverso de bactérias e caracterizam-se por serem estritamente aeróbios, não esporulados e incapazes de utilizar carboidratos como fonte de energia por meio de fermentação, degradando-os pela via oxidativa. As bactérias com maior importância clínica do grupo são *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*. Possuem particular relevância tendo em vista sua patogenicidade e perfil de resistência intrínseca a múltiplas drogas, bem como alto potencial de resistência adquirida (8,9).

As bactérias do grupo *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.* podem ser colonizadoras de humanos e animais, bem como patógenos oportunistas. São intrinsecamente resistentes a muitos antibióticos por mecanismos diversos, como alteração de permeabilidade de membrana, produção de beta-lactamase AmpC e bombas de efluxo. Além disso, ambas são capazes de adquirir múltiplos mecanismos de resistência, como produção de outras betalactamases e carbapenemases (10).

Devido sua patogenicidade e dificuldade de tratamento, principalmente em cenários de multirresistência, a Organização Mundial da Saúde, desde 2017, considera *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, além de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos, como patógenos prioritários nível 1, em situação crítica, para pesquisa e desenvolvimento de novas drogas terapêuticas (11).

O gênero *Acinetobacter* inclui cerca de 50 espécies de bacilos gram-negativos estritamente aeróbicos, catalase positivos, oxidase negativos, não fermentadores e adaptados a diferentes temperaturas. Muitas dessas espécies são capazes de causar doença em humanos, principalmente em hospedeiros imunocomprometidos (10,12).

As espécies mais comumente envolvidas são *Acinetobacter baumannii*, responsável por até 95% das infecções e surtos em hospitais, seguidos por *Acinetobacter nosocomialis* e *Acinetobacter pittii* (6). O termo Complexo A. *calcoaceticus* – *A. baumannii* é muitas vezes utilizado devido à dificuldade de diferenciar as espécies de *Acinetobacter* com base em suas características fenotípicas (8).

O reservatório das bactérias desse gênero permanece desconhecido, porém já houve isolamento no solo, água e alimentos, incluindo peixes, leite, carne e vegetais crus, o que lhe rendeu a definição de “onipresente”. Em humanos, pode haver colonização da pele, feridas, trato respiratório e gastrointestinal (10,12).

O gênero *Pseudomonas* possui cerca de 140 espécies, a maioria das quais são saprofitas. São bacilos aeróbicos gram-negativos não fermentadores. Cerca de 25 espécies estão associadas a doenças em humanos. *Pseudomonas aeruginosa* e *Pseudomonas maltophilia* correspondem a cerca de 80% dos isolados em amostras clínicas. No entanto, a maior parte das infecções em humanos são causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (13).

Pseudomonas aeruginosa foi descrita pela primeira vez em 1882 por Gessard. Em placas de cultura possui odor característico de uva, elaboração de pigmento verde e oxidase positivo. É um organismo muito comum no ambiente, principalmente na água. Em humanos é frequentemente um patógeno oportunista e está associada a diferentes tipos de infecções, como infecções de pele e partes moles, ósseas, pulmonares, oculares, otológicas, neurológicas, endovasculares, além de ser um dos principais patógenos associados à neutropenia febril em pacientes imunossupressos (5).

2.2.3 Epidemiologia das Infecções por *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.*

Historicamente, infecções por bacilos gram-negativos não fermentadores são mais prevalentes em países de clima quente e úmido, onde são uma das causas mais comuns de bacteremias, principalmente em ambientes de terapia intensiva. No entanto, nos últimos anos ocorreu um importante aumento de casos também em países de clima temperado, tornando-se um problema de saúde global (8).

Nos Estados Unidos, a partir dos anos 1970, houve considerável aumento do número de casos de infecções por *Acinetobacter baumannii*. Seu surgimento está provavelmente relacionado à sua capacidade de sobrevivência, uso de antibióticos de amplo espectro e o rápido desenvolvimento de resistência a diferentes classes de antimicrobianos (14).

Em 2016 nos Estados Unidos, dados do National Healthcare Safety Network apontaram espécies de *Acinetobacter* como responsáveis por 12,8% dos casos de pneumonia associada à ventilação mecânica, 8,8% das infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateteres venosos

centrais, 1,3% das infecções urinárias associadas a cateteres e 1,3% das infecções de sítio cirúrgico (15).

Além do aumento do número de infecções causadas por *Acinetobacter spp.* foi notável também a ocorrência de multirresistência nesse grupo bacteriano, definida como aquelas cepas resistentes a três ou mais classes de antimicrobianos. Em comparação com cepas suscetíveis, as infecções multirresistentes estão associadas a aumento no tempo de hospitalização, mortalidade, morbidade e gastos em saúde. Em geral, pacientes com bacteremia por *A. baumannii* apresentam índices de mortalidade que ultrapassam 50% (16).

O tratamento para as infecções causadas por bactérias gram-negativas não fermentadoras multirresistentes permanece desafiador. Geralmente envolve o uso de polimixinas, classe antimicrobiana antiga e potencialmente tóxica, além de aminoglicosídeos e tigeciclina, que costumam atingir níveis séricos baixos e são limitados no tratamento de infecções graves (17). Apesar do surgimento de novas drogas antimicrobianas, o ceftalozone-tazobactam, por exemplo, possui ação limitada contra *Pseudomonas spp.* multirresistente e baixa disponibilidade de uso pelo alto custo (18). O cefiderocol também surge como uma opção para tratamento de infecções por *Acinetobacter spp.* multirresistente, porém já existem relatos de resistência a essa droga e a mesma ainda se encontra pouco disponível em nosso meio. Dessa forma, o arsenal terapêutico disponível para essas infecções continua bastante restrito (19).

Chopra et. al, em estudo de coorte retrospectivo, realizado de 2006 a 2009 nos Estados Unidos, com 274 pacientes com bacteremia por *A. baumannii*, encontrou uma prevalência de 25% de resistência a ampicilina-sulbactam e carbapenênicos. Na análise multivariada, os fatores de risco relacionados à multirresistência foram admissão com uma condição rapidamente fatal (OR 2,83, 95% CI 1,27 - 6,32, P=0,01) e uso prévio de antimicrobianos (OR 2,83, 95% CI 1,18 - 6,78, P=0,02). As taxas de mortalidade no grupo resistente foram significativamente maiores do que no grupo de bactérias suscetíveis: 43% versus 20%, respectivamente (OR 3,0, 95% CI 1,60 - 5,23, P<0,01). No entanto, após ajuste para potenciais fatores de confusão, a associação entre infecção de corrente sanguínea por *A. baumannii* multirresistente e o aumento de risco de mortalidade intra-hospitalar não foi significativa (OR 1,15, 95% CI 0,51 - 2,63, P=0,74) (17).

Em estudo realizado no Reino Unido, entre 1998 e 2006, observou-se aumento de incidência de infecções de corrente sanguínea por *Acinetobacter spp.* de 2 episódios por 100 mil dias/leito em 1998 para 18 em 100 mil dias/leito em 2005. Os casos adquiridos na

comunidade foram 26%, enquanto as infecções nosocomiais representaram 74%. A ocorrência em unidades de terapia intensiva foi de 52%. Multirresistência foi observada em 34% dos casos e 52% eram resistentes a carbapenêmicos. Em 1998, a taxa de resistência a carbapenêmicos observada era de 0%, demonstrando a rápida capacidade de escape antimicrobiano e a necessidade de desenvolvimento de novas opções terapêuticas (20).

As infecções de corrente sanguínea por *Pseudomonas spp.*, apesar dos avanços da terapia médica, também se apresentam com alta mortalidade, em geral superior a 30%. Cada vez mais, a elevada incidência de casos nosocomiais e de germes multirresistentes tem contribuído para o aumento de desfechos desfavoráveis (21).

Os fatores de riscos conhecidos para sua ocorrência são neutropenia e outras imunodeficiências (como neoplasias hematológicas, neoplasias sólidas, transplante de medula óssea ou infecção por HIV), idade avançada, doença do trato pancreato-biliar, queimaduras graves, cateter venoso central ou sonda vesical de demora, uso prévio de antimicrobianos, hospitalização recente e feridas traumáticas contaminadas em água doce (22).

Em estudo retrospectivo, Recio et. al avaliaram 243 episódios de bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa*. Nessa coorte, a prevalência de bactérias multirresistentes foi de 38,3%. A mortalidade geral em 5 dias foi 20% e aos 30 dias de 33%. Germes multirresistentes foram fortemente associados a aumento de risco de mortalidade tanto aos 5 dias quanto aos 30 dias (34,4% versus 11,3%, $P < 0,01$ e 52,7% versus 21,3%, $P < 0,01$, respectivamente). Outros fatores associados à maior mortalidade foram neutropenia, Pitt score elevado, foco pulmonar, terapia empírica inadequada, menor tempo de crescimento em hemocultura, genótipo *exoU* positivo e sorotipo O11 (21).

Outro estudo, conduzido no Canadá de 2000 a 2006, encontrou uma incidência anual para bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* de 3,6/100.000. Foram acompanhados retrospectivamente 284 casos, sendo a etiologia nosocomial responsável por 45%. As infecções relacionadas à assistência em saúde corresponderam a 34% e as comunitárias a 21% dos casos. A mortalidade geral foi de 29%. Os fatores de risco para infecção de corrente sanguínea incluíram sexo masculino, idade avançada, hemodiálise, transplante de órgão sólido, diagnóstico de câncer, doença cardíaca, infecção por HIV, diabetes mellitus e doença pulmonar obstrutiva crônica. Fatores associados à mortalidade na análise univariada incluíram foco pulmonar e comorbidades, como doença hepática crônica, abuso de substâncias, doenças cardíacas, DPOC e câncer (23).

2.3 Manejo das Bacteremias

2.3.1 Duração Ideal de Terapia Antimicrobiana

Embora nos últimos anos avanços a respeito do tratamento das bacteremias tenham sido alcançados, como surgimento de novas drogas antimicrobianas e terapias direcionadas, como a lock-terapia nos casos de infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateteres centrais, persistem algumas lacunas para o esclarecimento das melhores opções terapêuticas (24).

O tempo de tratamento necessário é um dos temas que permanecem controversos. Para infecções causadas por bactérias gram-positivas, em especial *Staphylococcus aureus*, a maioria dos estudos converge para tratamentos mais prolongados – em geral quatorze dias após a negatização das hemoculturas (2,25).

Por outro lado, o tempo de tratamento para infecções de corrente sanguínea causadas por bacilos gram-negativos não apresenta uniformidade de recomendações, particularmente quando consideramos os bacilos gram-negativos não fermentadores e germes resistentes a múltiplas drogas. Nesses casos, guidelines vigentes trazem a recomendação de tratamento por sete a quatorze dias, deixando a julgamento clínico a decisão de terapias mais curtas ou prolongadas. Em contraposição, sabe-se também que a exposição a longos períodos de tratamento antimicrobiano está associada a eventos adversos, além de infecções por *Clostridioides* e seleção de resistência bacteriana (24).

Em coorte retrospectiva realizada em três centros médicos nos Estados Unidos, entre 2008 e 2014, com 1769 pacientes elegíveis, comparou-se terapia curta por tempo médio de 8 dias com terapia prolongada, de tempo médio de 15 dias. Os organismos mais comumente identificados a partir de hemoculturas nesse estudo foram *Escherichia coli* (46,9%), seguida pelas espécies de *Klebsiella* (32,6%) e *Enterobacter* (11,7%). Os focos infecciosos mais prevalentes foram urinário, abdominal e infecção relacionada a cateter venoso central. Após ajuste por escore de propensão, a mortalidade em 30 dias foi de 9,6% no grupo de terapia de curta duração e 10,1% no de longa duração. Na análise univariada, durações mais curtas de antibiótico não foram associadas com um risco aumentado de mortalidade (HR 1,12; 95% CI, 0,70 - 1,80, P=0,64). Além disso, nenhuma diferença na mortalidade por todas as causas foi observada entre os grupos após ajuste adicional para imunossupressão e para variáveis com valores de P <0,10 na análise univariada. Neste mesmo estudo, também não houve diferença

significativa entre as taxas de recorrência da infecção e ocorrência de infecção por *Clostridioides* entre os dois grupos. O surgimento de bactérias multirresistentes após o tratamento foi de 4,4% no grupo de terapia por curta duração e 7,3% no de longa duração (OR 0,59; 95% CI 0,32 - 1,09; P=0,09). Apesar do grande número da amostra do estudo, não foram incluídos pacientes com infecções de corrente sanguínea por *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*, bem como germes multirresistentes, sendo necessários maiores estudos nessa população para avaliação de validade nesse contexto (26).

Sousa et. al, em coorte prospectiva, incluíram 395 pacientes com infecção de corrente sanguínea por gram-negativos para receber terapia antimicrobiana curta (média de 10 dias) e terapia longa (média de 14 dias). A maioria dos pacientes dessa coorte era proveniente da comunidade, a fonte da infecção era urinária em 50% dos casos, apenas 4% dos pacientes tinham escore de Pitt >4 e 2% apresentaram choque séptico. Em relação ao tratamento antimicrobiano, a terapia empírica mais frequente foi a combinação de β -lactâmicos com inibidores de β -lactamase em 35% dos casos, seguido de carbapenêmicos em 22,5%, cefalosporinas de terceira geração em 22% e fluoroquinolonas em 5,5%. As bactérias mais comumente encontradas em hemoculturas foram *E. coli* (56%), bactérias produtoras de *ESBL* (13%), *Klebsiella spp.* (15%), *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemase (4%) e *Pseudomonas aeruginosa* (4%). Os resultados foram semelhantes entre os dois grupos, sem diferenças nas taxas de cura clínica em sete dias, mortalidade em trinta dias ou recorrência em noventa dias. A taxa de recorrência foi muito baixa nos dois grupos (4% e 3% nos grupos de curta e longa duração, respectivamente). A mortalidade em 30 dias foi de 14% no grupo de curta duração e 10% no de longa duração (27).

Em outra coorte retrospectiva, realizada nos Estados Unidos de 2010 a 2013, Nelson et. al selecionaram 117 pacientes com infecção de corrente sanguínea não complicada por bacilos gram-negativos para terapia curta (7 a 10 dias) e 294 pacientes para terapia longa (mais de 10 dias). No geral, a idade média foi de 67 anos, 63% eram mulheres, 69% tinham fonte urinária de infecção e 66% tinham bacteremia por *Escherichia coli*. Após o ajuste da propensão ao uso de um curso curto de terapia antimicrobiana, o risco de falha do tratamento foi maior nos pacientes que receberam ciclos curtos de tratamento comparados aos ciclos longos de agentes antimicrobianos (HR 2,60, 95% CI 1,20 - 5,53, P=0,02). Outros fatores de risco para falha do tratamento incluíam cirrose hepática (HR 5,83, 95% CI 1,89 - 15,02, P=0,04) e status imunológico comprometido (HR 4,30, 95% CI 1,5 - 10,80, P <0,01). A terapia antimicrobiana definitiva com agentes intravenosos ou orais altamente biodisponíveis foi associada a um risco

reduzido de falha do tratamento (HR 0,33, 95% CI 0,14 - 0,73, P <0,01). Baseado nos achados dessa coorte, os autores do artigo encorajam o uso de tratamento antimicrobiano por mais de 10 dias a fim de prevenção de falha, definida como recorrência ou morte aos 90 dias (28).

Em 2011, Havey et. al conduziram metanálise que avaliou estudos no período de 1947 a 2010. Foram identificados 24 estudos de infecções de corrente sanguínea comparando terapia curta versus terapia longa. Desses estudos, 13 apresentavam bacteremia com sítio primário pulmonar, 6 com foco urinário, 3 com origem infecciosa intra-abdominal, um com infecção de pele e partes moles e um avaliando bacteremia primária em população neonatal. Nenhum dos estudos dessa metanálise avaliou infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateteres centrais. Todos os estudos selecionados eram observacionais, com exceção de um ensaio clínico randomizado envolvendo sepse neonatal. A análise não descreve a prevalência de espécies bacterianas envolvidas, porém foram incluídos estudos com gram-negativos e gram-positivos. Os estudos incluídos envolveram 7.695 participantes de várias idades, síndromes e definições de terapia mais curta e mais longa. As taxas de cura clínica, cura microbiológica e sobrevivência foram semelhantes para as populações gerais do estudo que receberam terapia de duração mais curta versus mais longa. Heterogeneidade significativa entre as diferentes síndromes infecciosas foi detectada para resultados de cura microbiológica ($I^2 = 71\%$, $P < 0,0001$), mas não para cura clínica ($I^2 = 0\%$, $P=0,68$) ou sobrevivência ($I^2 = 0\%$, $P=0,64$). Houve evidência de heterogeneidade entre os estudos para pielonefrite, mas não para estudos de outras síndromes bacterêmicas. Em avaliação final, não houve diferença entre os pacientes que receberam terapia curta versus terapia longa nas taxas de cura clínica, cura microbiológica ou sobrevivência (29).

Em 2019 foi publicado um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto e de não inferioridade. Pacientes com bacteremia por bacilos gram-negativos, que estavam afebris e hemodinamicamente estáveis por pelo menos 48 horas, foram randomizados para receber 7 dias (intervenção) ou 14 dias (controle) de antibioticoterapia. O estudo incluiu 604 pacientes (306 no grupo intervenção e 298 no grupo controle) entre janeiro de 2013 e agosto de 2017 em 3 centros em Israel e na Itália. A fonte de infecção urinária foi a mais frequente - 68% dos casos - seguida por foco abdominal em 12% e infecção primária de corrente sanguínea em 7,5% dos participantes. Os patógenos causais foram *E. coli* (60,8%), *Klebsiella spp.* (15,6%), outras *Enterobacteriaceae* (13%), *Pseudomonas spp.* (9,2%) e *Acinetobacter spp.* (0,7%). A mediana do SOFA foi 2 pontos no dia de diagnóstico da infecção e a taxa de germes multirresistentes foi de 18,5%, sendo *ESBL* os isolados mais comuns. O desfecho primário foi um composto de mortalidade, falha clínica, readmissões ou hospitalização prolongada em 90 dias e ocorreu em

140 de 306 pacientes no grupo de curta duração (45,8%) em comparação com 144 de 298 no grupo de longa duração (48,3%) (RD -2,6% [95% CI -10,5% a 5,3%]), estabelecendo a não inferioridade. Nenhuma diferença significativa foi observada em todos os outros resultados, exceto por um menor tempo para retornar ao estado funcional basal no braço de terapia de curta duração (30).

Em outro ensaio clínico randomizado multicêntrico publicado em 2020, Von Dach et. al. compararam a eficácia clínica aos 30, 60 e 90 dias após o tratamento de terapia antimicrobiana por 7 dias versus 14 dias versus duração guiada por queda da proteína C reativa para infecções de corrente sanguínea por bacilos gram-negativos em três hospitais terciários na Suíça. Foram incluídos 504 pacientes, randomizados em três grupos em proporção 1:1:1 – sendo o grupo 1 tratamento fixo por sete dias, o grupo 2 tratamento fixo por quatorze dias e o grupo 3 com duração de tempo guiado por proteína C reativa (uma vez que houvesse diminuição de 75% em relação ao valor inicial, o antibiótico foi suspenso). As bactérias mais comumente incluídas foram *E. coli* (74%), *Klebsiella* (17%) e *Proteus* (4%). A mediana de pontuação no SOFA foi 1 ponto. Os principais focos infecciosos foram urinário (69%), abdominal (17%) e pulmonar (7%). Apenas 24 pacientes possuíam bactérias resistentes, sendo todas *ESBL*. Nesse estudo, não foram incluídas bactérias produtoras de carbapenemases. A duração mediana de tratamento no grupo guiado por proteína C reativa foi de sete dias. Falha clínica ocorreu em 2,4% dos pacientes no grupo de tratamento guiado por proteína C reativa, 6,6% no grupo de 7 dias e 5,5% no grupo de 14 dias. No dia 90, a falha clínica ocorreu em 7,0% no grupo de proteína C reativa, 10,6% no grupo de 7 dias e 10,5% no grupo de 14 dias. Nesse trabalho, as diferenças entre o tratamento guiado por proteína C reativa e o tratamento de 7 dias em comparação com o tratamento de 14 dias atenderam ao critério de não inferioridade de 10%. No entanto, a interpretação foi limitada pela grande margem de não inferioridade em comparação com a baixa taxa de eventos observados, bem como baixa adesão e grande amplitude de durações de tratamento no grupo guiado por proteína C reativa (31).

A maioria dos estudos publicados até o momento sobre tempo de tratamento em infecções de corrente sanguínea por bacilos gram-negativos não avaliou exclusivamente bactérias não fermentadoras, com baixa inclusão de *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.* em suas amostras, além de baixa frequência de bactérias multirresistentes (32).

Em 2019, Fabre et. al publicaram estudo especificamente avaliando tempo de tratamento para bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa*. Foi realizada coorte retrospectiva

multicêntrica no Johns Hopkins Health System, incluindo 249 pacientes elegíveis. Destes, 69 receberam ciclo curto de terapia antimicrobiana (mediana de 9 dias) e 180 ciclo longo (mediana de 16 dias). Nesse estudo, a maioria dos pacientes possuía infecção não grave (Pitt score com mediana de 2) e não foram incluídas infecções por bactérias multirresistentes. Os antibióticos utilizados foram piperacilina-tazobactam (31%), cefepime (29%), ciprofloxacino (24%), meropenem (12%) e ceftazidima (4%). O desfecho primário foi uma combinação de mortalidade e recorrência da infecção em 30 dias. As fontes mais comuns de infecção foram urinária, infecção relacionada a cateter, pele e partes moles, pulmonar e abdominal. O desfecho primário ocorreu em 14% pacientes no grupo de tratamento curto e em 13% no grupo de tratamento prolongado (OR 1,06; 95% CI 0,42-2,68; P=0,91). Mais especificamente, 7% dos pacientes no grupo de curso curto e 11% no grupo de curso prolongado tiveram recorrência da infecção dentro de 30 dias após a suspensão dos antibióticos, e 7% dos pacientes no grupo de tratamento curto e 4% no grupo de tratamento prolongado morreram dentro de 30 dias após a suspensão dos antibióticos (P > 0,05 para ambos). Em média, os pacientes que receberam terapia de curta duração passaram 4 dias a menos no hospital (desde o momento da coleta de hemocultura até a alta hospitalar) em comparação com os pacientes que receberam cursos mais longos (4,04 dias; 95% CI 1,25-6,83 dias; P=0,005) (33).

Recentemente, Katip et. al publicaram um dos poucos estudos avaliando tempo de tratamento especificamente para bacteremias por *Acinetobacter baumannii*. Em estudo de coorte retrospectiva realizado na Tailândia, com 128 pacientes oncológicos com infecção de corrente sanguínea por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, os autores compararam as taxas de resposta clínica e microbiológica, nefrotoxicidade e mortalidade em 30 dias dos pacientes tratados com ciclos curtos (7 dias – IQR 5 - 9) versus ciclos longos (14 dias – IQR 14 - 15) de colistina. Os resultados deste estudo mostraram que os pacientes que receberam um longo curso de terapia com colistina tiveram uma taxa maior de resposta clínica (OR ajustado: 3, P=0,007). A resposta microbiológica em pacientes com curso longo foi 4,65 vezes (OR ajustada) maior do que a terapia de curto curso (95% CI 1,72 - 12,54; P=0,002). Além disso, não houve diferença significativa na nefrotoxicidade (OR ajustado 0,91, 95% CI 0,39 - 2,11; P=0,826) entre as duas durações de terapia. A mortalidade em 30 dias no grupo de terapia de longa duração foi de 0,11 vezes (OR ajustada) em comparação com o grupo de terapia de curta duração (95% CI 0,03 - 0,38; P=0,001). As análises de pontuação de propensão também demonstraram resultados semelhantes. Em conclusão, os autores sugerem que terapias

prolongadas sejam consideradas em pacientes com câncer com bacteremias por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos (34).

2.3.2 Remoção de cateter em infecções relacionadas a acessos vasculares

Outro aspecto relevante das bacteremias por gram-negativos ainda não bem estabelecido é a necessidade de remoção de cateter central nos casos de infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateteres. Considerando infecções causadas bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*, a maioria dos trabalhos considera necessária a remoção do cateter venoso central e coleta de hemoculturas em série para controle de negatificação (35).

Para o tratamento de infecções relacionadas a cateteres causadas por gram-negativos a retenção do cateter é dada como uma opção se terapia antimicrobiana usada concomitantemente. No entanto, poucos estudos avaliaram tempo de tratamento, comparação de remoção ou retenção do cateter e análise de conduta frente a bactérias multirresistentes. Cerca de 20 a 67% dos casos de infecção de corrente sanguínea relacionadas a cateteres são causadas por gram-negativos multirresistentes, dentre os mais relevantes *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* (35,36).

Em coorte retrospectiva, Burnham et. al avaliaram impacto da remoção do cateter nos casos de infecção de corrente sanguínea causados por bactérias multirresistentes. Nesse estudo, os agentes mais comuns foram *Enterococcus*, *S. aureus* e *Enterobacteriaceae*. A remoção do cateter ocorreu em 50,2% dos pacientes, dos quais 4,2% morreram em 30 dias (n = 9). Para os pacientes cujo cateter permaneceu no local, 45,3% morreram (n = 97). A ausência de remoção do cateter foi fortemente associada à mortalidade por todas as causas em 30 dias, com uma taxa de risco de 13,5 (95% CI 6,8 - 26,7), P <0,001. Outros fatores de risco para mortalidade em 30 dias incluíram comorbidades (doença cardiovascular, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose) e estar em uma unidade de terapia intensiva no momento bacteremia (37).

Em análise de bacteremias por *Acinetobacter baumannii* multirresistentes em pacientes oncológicos, Freire et. al também associaram a remoção precoce do cateter venoso central como fator protetor em redução de mortalidade (38).

Em outro estudo multicêntrico, retrospectivo, realizado em Taiwan, foram avaliados 119 casos de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central causados por

Acinetobacter spp. A mortalidade geral nesse estudo foi de 34,5%. Os fatores de risco relacionados à mortalidade foram admissão em unidade de terapia intensiva, maior tempo de hospitalização, sexo masculino, doenças renais e hepáticas crônicas, neoplasias sólidas, ocorrência de choque, necessidade de ventilação mecânica e escores de APACHE II mais elevados. A taxa de resistência a múltiplas drogas também foi fator independente associado à maior mortalidade. Nesse estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade em 30 dias entre pacientes com remoção ou retenção do cateter. Nos pacientes com manutenção do cateter, a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 39,5%. Já no grupo com remoção de cateter a mortalidade atingiu 51,2% (39).

2.3.3 Hemoculturas seriadas em bacteremias por gram-negativos

O uso de hemoculturas seriadas para determinação do tempo de tratamento das bacteremias por gram-negativos também é assunto controverso e merece maiores investigações. Canzoneri et. al avaliaram retrospectivamente 500 episódios de bacteremias em um hospital terciário em Houston, Texas. Nessa análise, bacteremia persistente ocorreu mais frequentemente em infecções causadas por cocos gram-positivos do que com bacilos gram-negativos (21% x 6%, respectivamente). Hemoculturas persistentemente positivas não demonstraram associação com maiores taxas de internação em unidades de terapia intensiva ou mortalidade. Atualmente, o manejo das bacteremias por bacilos gram-negativos é determinado por julgamento clínico, permitindo que alguns médicos utilizem hemoculturas de maneira irrestrita. No entanto, a análise final desse estudo desencoraja o uso de hemoculturas seriadas para infecções de corrente sanguínea por bacilos gram-negativos, tendo em vista o rápido *clearance* bacteriano, o custo dos exames seriados e o potencial uso equivocado de novos antimicrobianos relacionados a contaminações de amostras (40).

Por outro lado, em estudo recente de Amipara et. al, foram avaliados retrospectivamente 766 pacientes com bacteremias por bacilos gram-negativos de etiologia comunitária para examinar o impacto da coleta de hemoculturas de acompanhamento na mortalidade final. Nesse grupo de pacientes, a idade média foi de 67 anos, 57% eram mulheres, 60% tinham infecção de corrente sanguínea secundária a foco urinário e 56% tiveram *E. coli* como patógeno identificado. Nessa coorte, a mortalidade foi significativamente menor em pacientes que tiveram hemoculturas de controle obtidas do que naqueles que não tiveram (6,3% vs. 11,7%, $P=0,03$). A obtenção de hemoculturas de controle foi independentemente associada com

mortalidade reduzida após ajustes para idade, comorbidades, gravidade aguda da doença, adequação da terapia antimicrobiana empírica e propensão para coleta de hemoculturas de controle (aHR 0,47, 95% CI 0,23 - 0,87; P=0,02) (41).

Diante do exposto, permanecem importantes dúvidas e controvérsias a serem esclarecidas quanto ao melhor manejo frente ao paciente com infecção de corrente sanguínea por bactérias gram-negativas, em especial *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.* Nosso estudo busca avaliar, nesse grupo de pacientes, o impacto de terapias antimicrobianas curtas (menores ou iguais a 7 dias) e longas (maiores que 7 dias) sobre as taxas de mortalidade em 30 dias e intra-hospitalar, além de erradicação microbiológica em 30 dias e impacto no tempo de internação. Além disso, buscamos avaliar os mesmos efeitos nas subpopulações de bactérias resistentes aos carbapenêmicos e analisar separadamente esses efeitos para cada bactéria.

Tabela 2 – Principais artigos que avaliaram tempo de tratamento em bacteremias por gram-negativos

Artigo 1: Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial	
Dafna Yahav et. al. Clin Infect Dis. 2019, Sep 1	
Participantes	604 pacientes (306 intervenção, 298 controle) 3 centros em Israel e na Itália
Métodos	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto e de não inferioridade Desfecho primário: mortalidade por todas as causas em 90 dias, recidiva e readmissão hospitalar
Principais características	SOFA 2 (mediana) <i>E. coli</i> (60,8%) <i>Klebsiella</i> (15,6%) Outras <i>Enterobacteriaceae</i> (13%) <i>Acinetobacter</i> (0,7%) <i>Pseudomonas</i> (9,2%) Infecção urinária (69,3%) Infecção primária de corrente sanguínea (7,5%) Abdominal (12,1%) Respiratória (4,6%)
Intervenção	Pacientes com bacteremia por gram-negativos, que estavam afebril e hemodinamicamente estáveis por pelo menos 48 horas, foram randomizados para receber 7 dias (intervenção) ou 14 dias (controle) de antibioticoterapia
Desfechos	Nos pacientes hospitalizados que estavam hemodinamicamente estáveis e afebris por pelo menos 48 horas sem um foco contínuo de infecção, 7 dias de antibioticoterapia foi não inferior a 14 dias. Também se observou recuperação mais rápida da capacidade funcional basal no grupo com terapia mais curta.
Limitações	Pacientes não graves; Maioria foco urinário; Baixa incidência de MDR (mais comum <i>ESBL</i>)

Cont. Tabela 2 – Principais artigos que avaliaram tempo de tratamento em bacteremias por gram-negativos

Artigo 2: Short- versus long-course therapy in gram-negative bacilli bloodstream infections

Adrian Sousa et al

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 May

Participantes	395 pacientes 232 terapia longa e 163 terapia curta University Hospital Complex of Vigo, Spain
Métodos	Estudo prospectivo observacional de uma coorte de pacientes adultos com bacteremia por BGN não complicada Desfecho primário: mortalidade e taxa de recorrência da bacteremia. Escore de propensão para receber tratamento de curta duração foi calculado
Principais características	<i>E. coli</i> (60%) <i>Klebsiella</i> (12%) <i>Pseudomonas</i> (3%) Infecção urinária (56%) Trato biliar (10%) Respiratório (12%) Infecção relacionada a cateter (12%)
Intervenção	Tratamento em curso curto (7-10 dias) ou longo (> 10 dias).
Desfechos	Na análise multivariada, não houve associação da duração curta do tratamento com mortalidade em 30 dias ou taxa de recorrência em 90 dias. Com base nos resultados observados, a terapia de curta duração pode ser tão segura e eficaz quanto à terapia de longa duração
Limitações	Maioria infecções comunitárias; Prevalência baixa de choque séptico e infecções graves; Baixa prevalência de MDR (12% <i>ESBL</i> e 4% produtor de carbapenemase)

Cont. Tabela 2 – Principais artigos que avaliaram tempo de tratamento em bacteremias por gram-negativos

Artigo 3: Antibiotic Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: How Long Is Long Enough?

Valeria Fabre et al

Clin Infect Dis. 2019 Nov

Participantes	249 pacientes 69 ciclo curto (mediana 9 dias) 180 ciclo longo (mediana 16 dias) Johns Hopkins Health System
Métodos	Coorte multicêntrica retrospectiva Desfecho primário: morte em 30 dias ou recorrência da infecção.
Principais características	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infecção do trato urinário, Infecção relacionada a cateter, pele e partes moles e pulmonar foram os sítios mais comuns.
Intervenção	Terapia curta (menor que 10 dias) x longa (maior ou igual a 10 dias)
Desfechos	Não houve diferença em mortalidade ou recorrência em 30 dias após a conclusão da terapia antibiótica, independentemente de os pacientes terem tratado com um curso curto (mediana 9 dias) ou prolongado curso (mediana 16 dias). Os pacientes tratados com cursos mais curtos tiveram alta do hospital aproximadamente 4 dias antes do que aqueles que permaneceram em cursos mais longos de terapia intravenosa.
Limitações	Sem dados sobre taxas de MDR; Incluiu neutropênicos e pacientes com imunossupressão grave; Tempo de tratamento mediano foi 9 dias – sete dias é comparável? 30% dos pacientes estavam em UTI, porém Pitt score com mediana 2 – aplicável também para infecções de maior gravidade?

Cont. Tabela 2 – Principais artigos que avaliaram tempo de tratamento em bacteremias por gram-negativos

Artigo 4: Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial

Elodie von Dach et al
JAMA. 2020 Jun 2

Participantes	504 pacientes 3 hospitais terciários da Suíça Desfechos: taxa de falha clínica nos dias 30 e 90
Métodos	Ensaio clínico randomizado multicêntrico, de não inferioridade
Principais características	SOFA 1 (mediana) <i>E. coli</i> 74% <i>Klebsiella</i> 17% <i>Proteus</i> 4% Infecção do trato urinário - 69% Abdominal - 17% Pulmonar - 7%
Intervenção	Randomização em uma proporção de 1: 1: 1 para uma duração de tratamento com antibióticos guiada por PCR (descontinuação uma vez que a PCR diminuiu 75% do pico; n = 170), duração de tratamento de 7 dias fixa (n = 169), ou Duração do tratamento fixa de 14 dias (n = 165).
Desfechos	Entre os adultos com bacteremia gram-negativa não complicada, as taxas de falha clínica em 30 dias para a duração do tratamento com antibióticos guiada por PCR e o tratamento fixo de 7 dias não foram inferiores ao tratamento fixo de 14 dias. No entanto, a interpretação é limitada pela grande margem de não inferioridade em comparação com a baixa taxa de eventos observados.
Limitações	Não incluiu <i>Pseudomonas spp.</i> e <i>Acinetobacter spp.</i> Somente 24 pacientes possuíam bactérias resistentes – todas <i>ESBL</i> . Não foram incluídas produtoras de carbapenemases. Maioria infecções urinárias e não graves.

Cont. Tabela 2 – Principais artigos que avaliaram tempo de tratamento em bacteremias por gram-negativos

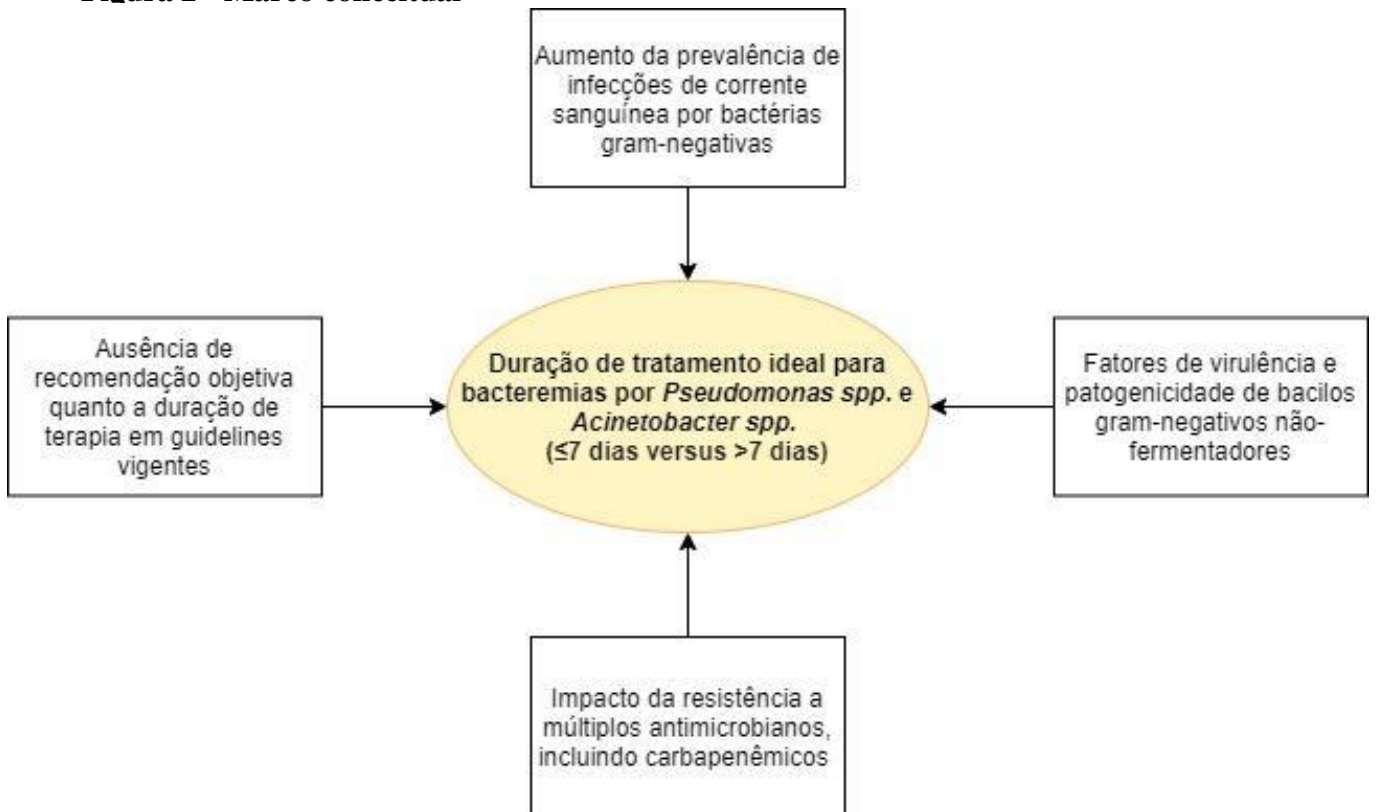
Artigo 5: Short-Course Versus Long-Course Colistin for Treatment of Carbapenem-Resistant *A. baumannii* in Cancer Patient

Wasan Katip et al
Antibiotics, 2021

Participantes	128 pacientes oncológicos 84 receberam ciclo curto (7 dias) versus 44 ciclo longo (14 dias) Desfecho: resposta clínica, resposta microbiológica, nefrotoxicidade e mortalidade em 30 dias
Métodos	Coorte retrospectiva realizada em um hospital universitário na Tailândia entre 2015 e 2017
Principais características	Pacientes portadores de neoplasias sólidas e hematológicas Cerca de 60% internados em UTI e em choque séptico Maioria foco pulmonar (71%)
Intervenção	Tratamento com colistina em monoterapia ou em associação com outros antimicrobianos por sete dias versus quatorze dias
Desfechos	Pacientes tratados com ciclos longos tiveram maior resposta clínica e microbiológica, bem como menor mortalidade em 30 dias quando comparados aos que receberam tratamento com ciclos curtos. Não houve aumento significativo de nefrotoxicidade
Limitações	Inclusão apenas de pacientes oncológicos Maioria com alta gravidade – alto percentual de terapia intensiva, ventilação mecânica e choque séptico e todos os isolados resistentes a carbapenêmicos Utilização apenas de colistina como terapia – isolada ou em associação

3. MARCO CONCEITUAL

Figura 2 - Marco conceitual



4. JUSTIFICATIVA

Com o importante aumento da prevalência de bacteremias por bacilos gram-negativos em várias regiões do mundo se tornam necessárias definições quanto às opções terapêuticas com melhores desfechos.

Os guidelines atuais sugerem que o tratamento dessas infecções deve ser realizado por sete a quatorze dias, deixando a critério clínico a definição de tempo total. Os principais estudos relacionados ao tema também não demonstram homogeneidade quanto ao benefício clínico de terapias curtas versus terapias longas. Dessa forma, não há atualmente recomendação uniforme de tempo de duração de tratamento.

Além disso, bacilos gram-negativos não fermentadores podem apresentar maior virulência, em especial os microrganismos resistentes a múltiplas drogas, sendo necessárias melhores avaliações envolvendo especialmente *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*, principalmente em ambientes de infecções graves e com altas taxas de resistência a carbapenêmicos.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário:

Avaliar mortalidade em 30 dias de pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea por *Acinetobacter spp.* ou *Pseudomonas spp.* tratados com terapia antimicrobiana curta (≤ 7 dias) em comparação com terapia longa (> 7 dias).

5.2 Objetivos secundários:

Avaliar mortalidade intra-hospitalar de pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea por *Acinetobacter spp.* ou *Pseudomonas spp.* tratados com terapia antimicrobiana curta (≤ 7 dias) em comparação com terapia longa (> 7 dias).

Avaliar taxa de erradicação microbiológica em 30 dias em pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea por *Acinetobacter spp.* ou *Pseudomonas spp.* tratados com terapia antimicrobiana curta (≤ 7 dias) em comparação com terapia longa (> 7 dias).

Avaliar o impacto da resistência aos carbapenêmicos na mortalidade em 30 dias de pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea por *Acinetobacter spp.* ou *Pseudomonas spp.* tratados com terapia antimicrobiana curta (≤ 7 dias) em comparação com terapia longa (> 7 dias).

Determinar mortalidade em 30 dias nos subgrupos de infecção de corrente sanguínea por *Acinetobacter spp.* e por *Pseudomonas spp.* tratados com terapia curta versus longa.

Determinar o impacto da duração da terapia antimicrobiana no tempo de internação nos pacientes sobreviventes tratados com terapia curta versus terapia longa para bacteremias por *Acinetobacter spp.* ou *Pseudomonas spp.*

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viscoli C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. Virulence [Internet]. 2016;7(3):248–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2016.1152440>
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O’Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection. Clin Infect Dis. 2014;49(1):1–45.
3. ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Agência Nac Vigilância Sanitária [Internet]. 2013;80. Available from: www.anvisa.gov.br
4. CDC. National Healthcare Safety network (NHSN) Patient Safety Component Manual- Surgical Site Infection Event (SSI). 2021;(January):1–39.
5. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. Clin Microbiol Infect. 2010;16(9):1408–13.
6. Gerald L. Mandell, John E. Bennet RD. Principles and Practice of Infectious Diseases. Seventh Ed. 2010. 2568 p.
7. Leal HF, Azevedo J, Silva GEO, Amorim AML, De Roma LRC, Arraes ACP, et al. Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: Epidemiological, clinical and microbiological features. BMC Infect Dis. 2019;19(1):1–11.
8. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston K V., Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(7):1–10.
9. Deliberali B, Myiamoto KN, Del Priore Winckler Neto CH, Pulcinelli RSR, Do Carmo Aquino AR, Vizzotto BS, et al. Prevalence of non-fermenting Gram-negative bacilli among inpatients from Porto Alegre-RS. J Bras Patol e Med Lab. 2011;47(5):529–34.
10. Lupo A., Haenni M., Madec J-Y. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas spp.* Microbiol Spectr. 2018;6(3): ARBA.
11. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):318–27.
12. Munoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter Infection. N Engl J Med.

- 2008;358(12):1271–81.
13. Iglewski B. *Pseudomonas*. In: Baron, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston.; 1996.
 14. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. J Hosp Infect [Internet]. 2009;73(4):355–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.03.032>
 15. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(11):1288–301.
 16. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis. 2005;11(1):22–9.
 17. Chopra T, Marchaim D, Awali RA, Krishna A, Johnson P, Tansek R, et al. Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):6270–5.
 18. Pinilla-Rello A, Huarte-Lacunza R, Magallón-Martínez A, Cazorla-Poderoso L, Pereira-Blanco O, Pérez-Moreno M, Larrodé-Leciñena I, Martínez-Álvarez RM, López-Calleja AI. Estudio de utilización en práctica clínica real de ceftolozano/tazobactam frente a aminoglucósidos y/o colistina en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* [Utilization study in real clinical practice of ceftolozane/tazobactam vs aminoglycosides and/or colistin in the treatment of multiresistant or extremely resistant *Pseudomonas aeruginosa*]. Rev Esp Quimioter. 2021 Oct;34(5):441-449. Spanish. doi: 10.37201/req/006.2021. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34154319; PMCID: PMC8638843.
 19. Malik S, Kaminski M, Landman D, Quale J. Cefiderocol Resistance in *Acinetobacter baumannii*: Roles of β -Lactamases, Siderophore Receptors, and Penicillin Binding Protein 3. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Oct 20;64(11):e01221-20. doi: 10.1128/AAC.01221-20. PMID: 32868330; PMCID: PMC7577126.
 20. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter spp*: Epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(7):607–12.
 21. Raúl Recio et. al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* and Impact of Antimicrobial Resistance and Bacterial Virulence. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(2):e01759-19.

22. Vidal F. Epidemiology and Outcome of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia, With Special Emphasis on the Influence of Antibiotic Treatment. *Arch Intern Med*. 1996;156(18):2121.
23. Parkins MD, Gregson DB, Pitout JDD, Ross T, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Infection*. 2010;38(1):25–32.
24. Havey TC, Fowler RA, Pinto R, Elligsen M, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for critically ill patients with bloodstream infections: A retrospective cohort study. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013;24(3):129–37.
25. Chong YP, Moon SM, Bang KM, Park HJ, Park SY, Kim MN, et al. Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: Analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1150–6.
26. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Conley AT, et al. Comparing the Outcomes of Adults with *Enterobacteriaceae* Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-Matched Cohort. *Clin Infect Dis*. 2018;66(2):172–7.
27. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Suárez M, Val N, Martínez-Lamas L, Nodar A, et al. Short- versus long-course therapy in gram-negative bacilli bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(5):851–7.
28. Nelson AN, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN. Optimal duration of antimicrobial therapy for uncomplicated Gram-negative bloodstream infections. *Infection*. 2017;45(5):613–20.
29. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(6).
30. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(7):1091–8.
31. Von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients with Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(21):2160–9.
32. Busch LM, Kadri SS. Antimicrobial treatment duration in sepsis and serious infections.

- J Infect Dis. 2020;222(Suppl 2):S142–55.
33. Fabre V, Amoah J, Cosgrove SE, Tamma PD. Antibiotic Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: How Long Is Long Enough? Clin Infect Dis. 2019;69(11):2011–4.
 34. Katip W, Uitrakul S, Oberdorfer P. Short-Course Versus Long-Course Colistin for Treatment of Carbapenem-Resistant *A. baumannii* in Cancer Patient. Antibiotics (Basel). 2021;10(5):484.
 35. Kaur M, Gupta V, Gombar S, Chander J, Sahoo T. Incidence, risk factors, microbiology of venous catheter associated bloodstream infections - A prospective study from a tertiary care hospital. Indian J Med Microbiol. 2015;33(2):248–54.
 36. Kuo SH, Lin WR, Lin JY, Huang CH, Jao YT, Yang PW, et al. The epidemiology, antibiograms and predictors of mortality among critically ill patients with central line-associated bloodstream infections. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 2018;51(3):401–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.016>
 37. Burnham JP, Rojek RP, Kollef MH. Catheter removal and outcomes of multidrug-resistant central-line-associated bloodstream infection. Medicine (Baltimore). 2018 Oct;97(42):e12782.
 38. Freire MP, de Oliveira Garcia D, Garcia CP, Campagnari Bueno MF, Camargo CH, Kono Magri ASG, et al. Bloodstream infection caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in cancer patients: High mortality associated with delayed treatment rather than with the degree of neutropenia. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2016;22(4):352–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.010>
 39. Lee Y, Lee YT, Wang YC, Chen CT, Sun JR, Liu CP, et al. Risk of Mortality of Catheter-Related Bloodstream Infections Caused by *Acinetobacter* Species: Is Early Removal of the Catheters Associated With a Better Survival Outcome? J Intensive Care Med. 2018;33(6):361–9.
 40. Canzoneri CN, Akhavan BJ, Tosur Z, Andrade PEA, Aisenberg GM. Follow-up Blood Cultures in Gram-Negative Bacteremia: Are They Needed? Clin Infect Dis. 2017;65(11):1776–9.
 41. Amipara R, Winders HR, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Al-Hasan MN. Impact of follow up blood cultures on outcomes of patients with community-onset gram-negative bloodstream infection. EClinicalMedicine [Internet]. 2021;34:100811. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100811>

7. ARTIGO

O seguinte artigo será submetido à revista *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, FI 4,8, com previsão para publicação dentro do período máximo estipulado pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de representarem condições frequentes na prática clínica, as infecções de corrente sanguínea causadas por *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.* ainda merecem maiores investigações para determinação das terapias com melhores resultados.

Em nossa amostra, terapia curta foi associada à maior mortalidade em 30 dias, especialmente para infecções causadas por *Acinetobacter spp.* Esse efeito mostrou-se significativo tanto em cepas resistentes quanto em sensíveis aos carbapenêmicos.

Em bacteremias por *Pseudomonas spp.*, terapia curta não foi associada a maior mortalidade tanto em 30 dias quanto intra-hospitalar. Também não foi observada maior mortalidade em cepas resistentes a carbapenêmicos. Além disso, nos pacientes sobreviventes, houve significativa diminuição no tempo de internação hospitalar nos pacientes tratados com terapias curtas e taxas semelhantes de recidiva da infecção em 30 dias, em comparação com as terapias longas.

Nosso estudo é um dos poucos que avaliaram tempo de tratamento para bacteremias por *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.* Uma das forças da nossa amostra foi a inclusão de expressiva quantidade de pacientes graves, em ambiente de terapia intensiva e com alta frequência de bactérias resistentes a carbapenêmicos - sabe-se que esses pacientes atualmente são os maiores desafios para terapia antimicrobiana.

Nossas limitações incluem o caráter retrospectivo do estudo, além da grande variabilidade de drogas antimicrobianas empregadas, tempo de uso e da diferença de tempo para início de terapia antibiótica com sensibilidade *in vitro*, bem como diferenças entre a gravidade dos quadros infecciosos apresentados entre os pacientes. Também em nossa amostra não incluímos pacientes neutropênicos, não sendo possível extrapolar os resultados para essa população específica.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

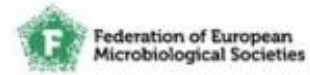
Nosso estudo foi um dos primeiros a avaliar tempo de tratamento em bacteremias por *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.* Os resultados sugerem que particularidades microbiológicas e de patogenicidade dessas bactérias podem implicar em necessidade de tempos de tratamento diferenciados.

Mais estudos são necessários para validação desses resultados, em especial ensaios clínicos randomizados, para melhor elucidação de terapias mais vantajosas.

Em conclusão, esse estudo sugere que terapias antimicrobianas curtas devem ser usadas com cautela em pacientes com infecções de corrente sanguínea por *Acinetobacter spp.*

10. ANEXOS E/OU APÊNDICES

10.1 Certificado de apresentação de iPoster no Word Microbe Forum 2021



Certificate of iPoster Presentation

This is to certify that
Rodrigo Rodrigues
 Presented an iPoster at World Microbe Forum on June 20-24, 2021

Bauke Oudega
 FEMS, 2021 Chair



Jennifer Gardy
 Co-Chair, ASM Microbe
 2021

Kumaran Ramamurthi
 Co-Chair, ASM Microbe
 2021

10.2 STROBE Statement Check list

Table 4 - STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies

Item	N ^o	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	45 – 46
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	47
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	47
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	48
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	48
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	48
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	48 - 49
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	48 - 49
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	49
Study size	1 0	Explain how the study size was arrived at	NA
Quantitative variables	1 1	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	49
Statistical methods	1 2	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses	49
Results			
Participants	1 3	(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 (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	50

Descriptive data	1 4	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	50 - 55
Outcome data	1 5	Report numbers of outcome events or summary measures over time	51 - 60