

# INFEÇÕES ASSOCIADAS A CUIDADOS DE SAÚDE E RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS - ESTUDO PILOTO

ZARA SOARES<sup>[1]</sup>, DENISE MATEUS<sup>[1]</sup>, FILIPE MACEDO<sup>[2]</sup>, LUÍSA VALENTE<sup>[3]</sup> E JOÃO GONÇALVES PEREIRA<sup>[2,3]</sup>

<sup>[1]</sup> Serviço de Medicina, Hospital Vila Franca de Xira

<sup>[2]</sup> Comissão de Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos, Hospital Vila Franca de Xira

<sup>[3]</sup> Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital Vila Franca de Xira

## RESUMO

**Objectivo:** Avaliar o impacto de factores de risco para infeções associadas a cuidados de saúde, comorbilidades e estado de dependência na resistência aos antibióticos em doentes admitidos no Serviço de Urgência do Hospital Vila Franca de Xira com infeções adquiridas na comunidade.

**Materiais e Métodos:** Estudo piloto, retrospectivo descritivo em amostra por conveniência, caso-controlo. Seleccionados doentes com infeções adquiridas na comunidade por *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, incluindo bactérias resistentes e sensíveis. Foram também seleccionados doentes com *Pseudomonas aeruginosa* (considerada sempre resistente) e *Streptococcus pneumoniae* (sempre sensível).

Nesta amostra foi pesquisada a presença de hemodiálise crónica, quimioterapia, terapêutica antibiótica sistémica ou internamento hospitalar recente, residência em lar, diabetes mellitus ou corticoterapia crónica e grau de dependência física. Foram avaliadas a associação entre estes factores de risco e a resistência aos antibióticos (análise univariada e multivariada) e a adequação da antibioterapia instituída em função da presença de resistência, o seu impacto na demora média e mortalidade.

**Resultados:** Foram incluídos 310 doentes, 51.9% dos quais infectados com bactérias resistentes. Os 74.4% admitidos no hospital tiveram mortalidade de 26.4%.

A antibioterapia prévia (*Odds ratio* 4.3) e o estado de acamado (OR 2.1) associaram-se de forma independente a infeções por bactérias resistentes.

A terapêutica antibiótica inicial inapropriada foi mais frequente nos doentes com bactérias resistentes (75% versus 13.7%) mas tal não se traduziu na mortalidade (29.8% versus 24.3%,  $p=0.314$ ) ou na demora média dos sobreviventes (11 [11.8] versus 11 [9.8] dias,  $p=0.35$ ).

**Conclusão:** A antibioterapia prévia e a dependência física extrema estão associadas à presença de resistência aos antibióticos nas infeções da comunidade. A terapêutica

antibiótica inicial é frequentemente inapropriada nos doentes com bactérias resistentes.

**Palavras-chave:** Infeções associadas a cuidados de saúde; resistência; antibióticos; enterobacteriáceas

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the impact of risk factors for healthcare associated infections, comorbidities and functional status in antibiotic resistance isolated from patients admitted in the Emergency Department of Hospital Vila Franca de Xira with community acquired infections.

**Material and Methods:** A pilot retrospective descriptive case control study was conducted in a convenience sample. Patients with community acquired infection caused by *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* were selected, including resistant as well as sensitive bacteria. The studied population comprised also patients with *Pseudomonas aeruginosa* (considered resistant) and *Streptococcus pneumoniae* (considered sensitive).

Patients were evaluated for the presence of chronic hemodialysis or chemotherapy, recent systemic antibiotic therapy or hospital admittance, residence in nursing home or other long term healthcare facilities, diabetes mellitus or chronic corticotherapy, and dependency degree.

The association between these risk factors and antibiotic resistance was searched by univariate and multivariate analysis. It was also evaluated the adequacy of antibiotic therapy, according to the resistance profile, and its impact on hospital length of stay and mortality.

**Results:** We included 310 patients, 51.1% infected with resistant bacteria. The 74.4% of patients admitted for hospital care had a 26.4% mortality.

Previous antibiotic therapy (*Odds ratio* 4.3) and confined to bed dependency (OR 2.1) were independently associated with infection by resistant bacteria.

Inappropriate initial antibiotic therapy was more frequent in patients with resistant bacteria (75% versus 13.7%) but

this did not influence mortality rates (29.8% versus 24.3%,  $p=0.314$ ) or hospital length of stay in patients discharged alive (11 [11.8] versus 11 [9.8] days,  $p=0.35$ ).

**Conclusion:** Previous antibiotic therapy and extreme physical dependency status are associated with the risk of antibiotic resistance in community acquired infection. Initial antibiotic therapy is often inappropriate in patients with resistant bacteria.

**Key Words:** Healthcare associate Infection; antibiotics; resistance.

## INTRODUÇÃO

A terapêutica antibiótica é a única terapêutica etiológica da infeção. A utilização de terapêutica apropriada, isto é com espectro de atividade que inclua o microrganismo responsável pela infeção, contribui para a melhoria dos resultados<sup>1</sup>.

O fenómeno da multirresistência foi inicialmente descrito nos anos 60 em enterobactérias e *Pseudomonas* em ambiente hospitalar<sup>2</sup>. Esse fenómeno generalizou-se progressivamente<sup>3</sup>, quer em bactérias Gram positivo quer em bactérias Gram negativo, o que se associou ao aumento da prevalência de infeções causadas por estes microrganismos multi-resistentes (MMR), dificultando a seleção da terapêutica antibiótica empírica apropriada.

Nos últimos anos as mudanças nos sistemas de saúde têm feito transitar uma parte considerável dos cuidados de saúde dos hospitais para o ambulatório<sup>4,5</sup>. Desta forma estes MMR, habitualmente apenas existentes nos hospitais (selecionados pelo consumo de antibióticos e de antisépticos e perpetuados pela transmissão horizontal entre doentes), passaram a ser prevalentes também na comunidade, particularmente em doentes de risco, passando a ser responsáveis por infeções em ambiente extra hospitalar. Foi assim desenvolvido um novo conceito, infeções associadas a cuidados de saúde (IACS)<sup>6</sup>, as quais, apesar de ocorrerem na comunidade, desenvolvem-se numa população submetida a tratamentos, anteriormente apenas disponíveis nos hospitais, que alteram a flora endógena do indivíduo, facilitando a proliferação de MMR.

São considerados factores de risco para IACS a hospitalização ou cirurgia recente, a residência em lar, a diálise ou os dispositivos e cateteres percutâneos<sup>7</sup>, parecendo ser a antibioterapia prévia o fator de risco mais importante para MMR<sup>8,9</sup>.

Estudos epidemiológicos portugueses, realizados em doentes admitidos em unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>9,10</sup>, mostraram que 20% da população aí admitida com infeção adquirida na comunidade, tinha pelo menos um critério de IACS. Embora a associação entre os diferentes factores de risco para IACS e MMRs seja controversa, nestes estudos a prevalência de *Pseudomonas (P) aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA), bactérias intrinsecamente resistentes à antibioterapia empírica convencional, foi elevada, o que teve impacto na apropriação da antibioterapia empírica inicial (74.4%), apesar do uso comum de terapêutica antibiótica inicial de largo espectro<sup>9</sup>.

Com a necessidade de alargar o espectro antibiótico para incluir os MMR, cria-se um círculo vicioso, maior risco de MMR na comunidade, maior uso de antibióticos de largo espectro e, conseqüentemente, maior indução de resistências aos mesmos<sup>3,11</sup>.

A identificação precoce do risco para MMR é crítica para a seleção do espectro da terapêutica antibiótica empírica. Não é no entanto claro qual ou quais os factores de risco que permitem prever a sua ocorrência. Neste estudo piloto pretendemos avaliar o valor preditivo dos factores de risco para IACS na incidência de MMR em infeções da comunidade identificadas no Hospital Vila Franca de Xira.

## MÉTODOS

### DESENHO DO ESTUDO

Foi desenhado um estudo caso-controlo através da seleção de doentes que recorreram ao Serviço de urgência do Hospital Vila Franca de Xira com uma infeção documentada microbiologicamente. Para tal, foram identificados os isolamentos de *Staphylococcus (Staph) aureus*, *Escherichia (E) coli*, *Klebsiella (K) pneumoniae*, *P aeruginosa* e *Streptococcus (Strep) pneumoniae* ocorridos no Hospital de Vila Franca de Xira entre Julho de 2014 e Julho de 2015 em qualquer amostra biológica, a partir do sistema informático de registo de avaliação microbiológica. Foram selecionados os doentes cujas colheitas foram realizadas até 48h após a admissão hospitalar. Foram excluídos os doentes transferidos de outras instituições hospitalares.

Para garantir a exclusão de amostras repetidas, apenas se admitiu um isolamento por doente. Foram excluídos os casos ocorridos nos doentes com idade igual ou inferior a 10 anos.

### SELEÇÃO DOS AGENTES MICROBIOLÓGICOS

Tendo em atenção a epidemiologia microbiológica do Hospital Vila Franca de Xira e a importância clínica de cada um destes agentes, optou-se por recolher 120 amostras de cada uma das enterobactérias estudadas, 65 *Staph aureus*, 50 *P aeruginosa* e 50 *Strep pneumoniae*.

De acordo com a metodologia escolhida, foram selecionadas as bactérias resistentes (casos) ou susceptíveis (controlos) aos antibióticos na proporção de 1:1. A classificação em resistentes foi feita de acordo com o perfil *in vitro*, nomeadamente a sensibilidade ao cefotaxime (*E coli* e *K pneumoniae*) ou à oxacilina (*Staph aureus*). Para efeitos deste estudo, considerou-se a *P aeruginosa* sempre como resistente aos antibióticos e o *Strep pneumoniae* sempre como sensível.

As amostras foram selecionadas aleatoriamente dentro dos casos ocorridos entre Julho de 2014 e Julho de 2015. Após revisão dos processos, foram excluídos alguns doentes, de acordo com os critérios referidos acima.

### CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Foram avaliados todos os doentes incluídos com recurso à revisão do seu processo clínico, quer da urgência quer do internamento.

Tendo em atenção que o Hospital de Vila Franca de Xira é o único hospital que serve a população da sua região,

foi igualmente revisto o histórico de cada doente, nomeadamente os seus internamentos e recursos ao Serviço de Urgência prévios, para a sua melhor caracterização. Foram recolhidos os dados demográficos (sexo, idade, data de admissão e alta, data da colheita microbiológica), estado funcional e presença de factores de risco para IACS. Para efeitos deste estudo avaliaram-se os factores de risco: 1) dependência de hemodiálise crónica, 2) quimioterapia nos 6 meses prévios, 3) antibioterapia nos 3 meses prévios, 4) internamento hospitalar superior a 48h nos 3 meses prévios, 5) institucionalização em lar.

Foram pesquisadas a utilização de corticoterapia crónica (definida como dose de prednisolona > 10 mg/dia ou equivalente no último mês), de diabetes mellitus e o diagnóstico principal de cada doente. Finalmente, foram registados o produto biológico onde foi isolado o agente infeccioso, a antibioterapia inicial e a sua apropriação (de acordo com a sensibilidade *in vitro*) e, para todos os doentes internados, a demora média e o estado na alta (vivo ou morto).

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise estatística descritiva geral para avaliação de cada uma das variáveis em estudo. As variáveis contínuas são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana [intervalo interquartil 25-75], de acordo com a sua distribuição.

Foi avaliada a relação entre a presença de bactérias resistentes aos antibióticos e os diferentes factores de risco, com recurso ao teste de Chi quadrado (variáveis categóricas) e de T de Student ou de Mann-Whitney (variáveis contínuas), conforme apropriado. Foi avaliada a associação entre a presença de cada um dos factores de risco para IACS e a sensibilidade aos antibióticos.

Para identificação dos factores de risco independentes associados à presença de bactérias resistentes, foi elaborado um modelo de regressão logística com inclusão das relevantes cujo valor de significância foi <0.1 na análise univariada. Neste modelo o estado de dependência foi sub-dividido entre doentes acamados e não acamados. A análise foi feita por "backward conditional", com eliminação sucessiva das variáveis não significativas. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado como suficientemente baixo para se considerar a diferença significativa.

Foi avaliada a associação da inapropriação da terapêutica antibiótica inicial com a resistência bacteriana, a demora média (dos doentes que tiveram alta vivos) e a mortalidade hospitalar.

A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 21, IBM, New York, USA.

## RESULTADOS

### DADOS DEMOGRÁFICOS

Após exclusão de casos pediátricos, amostras repetidas ou recolhidas em doentes considerados colonizados, a população microbiológica apurada foi constituída por 310 bactérias das quais 161 resistentes aos antibióticos (51.9%).

A idade média da população infetada foi de  $72.1 \pm 18$  anos, sendo 43.5% do sexo masculino. Em 81 casos (25.6%) os doentes tiveram alta diretamente do Serviço de Urgência.

A população analisada apresentava um elevado grau de morbidade, traduzido por 27.7% de doentes institucionalizados em lar e 52.6% com grau de dependência significativo (cerca de um terço destes acamados). Aproximadamente um terço do total dos doentes teve pelo menos um internamento prévio na mesma instituição durante os 3 meses anteriores ao caso índice.

A mortalidade global foi de 26.4%, sendo a demora média (doentes que saíram vivos do hospital) de 13.7 [10.1] dias.

### AGENTES MICROBIOLÓGICOS

A distribuição dos agentes estudados é apresentada na tabela 1

**Tabela 1 - Distribuição dos agentes microbiológicos**

	Sangue	Pús	Urina	Outros	
<i>E coli</i>	6	0	76	0	82
<i>K pneumoniae</i>	8	4	87	1	100
<i>Paeruginosa</i>	4	0	34	5	43
<i>S aureus</i>	15	33	8	4	60
<i>S pneumoniae</i>	15	0	0	10	25
	48	37	205	20	310

Predominaram as infeções do trato urinário (cerca de 2/3 dos doentes). Os agentes Gram positivo foram mais prevalentes na sub-população com hemoculturas positivas.

### FATORES DE RISCO PARA IACS

Na população estudada a presença de pelo menos um dos factores de risco associados a IACS estudados esteve fortemente associada ao risco da presença de bactérias resistentes (figura 1).

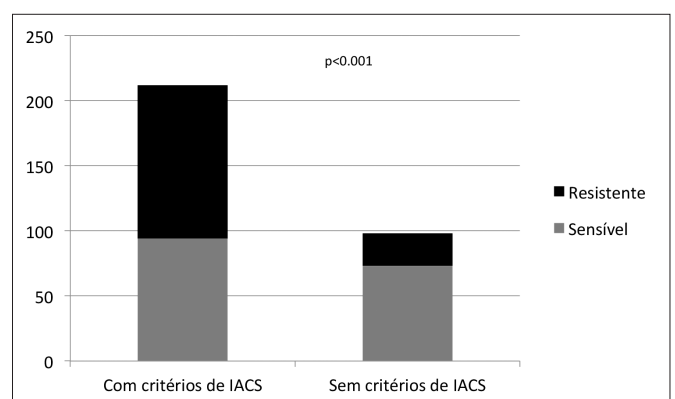


Figura 1 - Associação entre a presença de pelo menos um fator associado a Infecção Associada a Cuidados de Saúde (IACS) e isolamento de bactérias resistentes.

Essa associação com a resistência foi visível em análise univariada nos doentes dependentes, com internamento ou terapêutica antibiótica prévia e nos residentes em lar (figura 2). Neste estudo apenas foram incluídos 20 doentes submetidos a hemodiálise crónica e 11 a quimioterapia nos últimos 6 meses. Nessas 2 populações não se verificou qualquer predomínio de MMR.

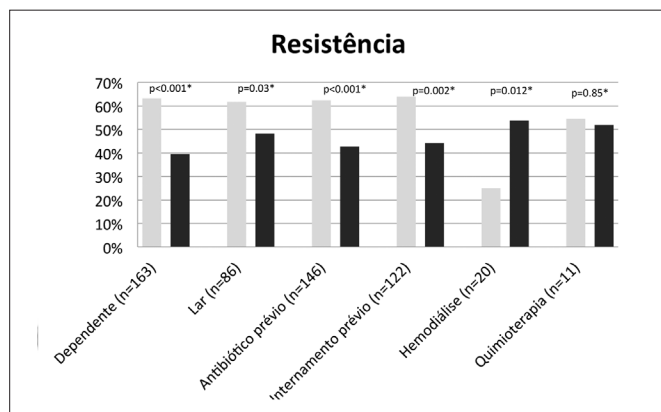


Figura 2 - Distribuição das bactérias resistentes de acordo com a presença (barras amarelas) ou ausência (barras azuis) de diferentes fatores de risco. Curiosamente nesta série a presença de hemodiálise crônica foi um fator protetor. \*-Teste do chi quadrado.

A idade média foi maior nos doentes com bactérias resistentes ( $75.7 \pm 16$  versus  $69.1 \pm 19.1$  anos,  $p=0.016$ ).

Foram ainda identificados 70 doentes diabéticos, 64.3% dos quais com bactérias resistentes aos antibióticos ( $p=0.018$ ) e 44 doentes submetidos a corticoterapia crônica (47.8% com bactérias resistentes,  $p=0.54$ ).

## MORTALIDADE E DEMORA MÉDIA

A inapropriação da terapêutica antibiótica inicial esteve fortemente associada à presença de resistência bacteriana aos antibióticos (75% de inapropriação em bactérias resistentes versus 13.7% em bactérias sensíveis,  $p<0.001$ ), mas não com a mortalidade hospitalar (29.8% nos doentes com terapêutica antibiótica inicial inapropriada versus 24.3% nos que receberam antibióticos apropriados,  $p=0.314$ ). Também a demora média dos doentes que sobreviveram foi similar nos dois grupos (11 [11.8] versus 11 [9.8] dias,  $p=0.35$ ). Esta ausência de diferença de mortalidade verificou-se igualmente quando se analisaram de forma isolada os doentes com bacteriemia (mortalidade 40% versus 40.6%,  $p=0.97$ ).

## ANÁLISE MULTIVARIADA

No modelo de regressão logística (tabela 2) a antibioterapia prévia foi o fator de risco independente mais importante para a presença de resistência (odds ratio (OR) 4.3 (2.6- 7)). O estado de dependência extrema (acamado) esteve também independentemente associado ao isolamento de bactérias resistentes em infeções da comunidade.

Inversamente a idade foi um fator protetor (quando mais novo menor o risco) mas com OR de apenas 0.99.

**Tabela 2 - Fatores de risco independentes para a presença de resistência**

	OR	IC 95%	P
<b>Estado Funcional</b>			
Independente	Ref		
Dependente	0.7	0.4-1.6	0.43
Acamado	2.1	1.2-3.5	0.004
Antibioterapia prévia	4.3	2.6-7	<0.001
Idade (por ano)	0.99	0.99-0.99	<0.001

OR - Odds ratio; IC 95% - Intervalo de confiança a 95%

## DISCUSSÃO

Neste estudo piloto, caso-controlo de doentes com infeções adquiridas na comunidade, demonstramos que a presença de fatores de risco para IACS se associa de forma significativa à presença de bactérias resistentes aos antibióticos. De entre estes, a terapêutica antibiótica nos 3 meses anteriores foi o fator de risco isolado mais importante associado à presença destes agentes. Estes dados vão ao encontro de dois grandes estudos epidemiológicos de doentes com infeção admitidos em UCIs, realizados em Portugal. O estudo SACiUCI<sup>10,12</sup> avaliou 4142 dos quais 22% com infeção adquirida na comunidade. Cerca de 25% destes últimos reuniam critérios de IACS, os quais tiveram maior prevalência de MMR, em particular *Pseudomonas aeruginosa* e MRSA. Mais recentemente, o estudo INFAUCI<sup>9</sup> avaliou outros 3766 doentes, 43.9% dos quais com infeção na admissão na UCI. Neste segundo estudo a prevalência de critérios de IACS nos doentes com infeção adquirida na comunidade foi de 20% (tabela 3).

Novamente nesta população a prevalência de MMR foi elevada e similar à encontrada em infeções adquiridas no hospital, em particular *Pseudomonas aeruginosa* (12.2% das infeções hospitalares, 12.8% das IACS e 4.1% dos doentes sem fatores de risco para resistência) e MRSA (12.9% das infeções hospitalares, 12.8% das IACS e 4.1% dos doentes sem fatores de risco para resistência), sendo a prevalência de resistência à oxacilina de 60.7% nos doentes com IACS.

**Tabela 3 - Comparação dos resultados dos estudos SACiUCI e INFAUCI**

	SACiUCI		INFAUCI	
Ano	2004		2010	
N	4142		3572	
Idade	60 ( $\pm 18$ )		61 ( $\pm 17$ )	
Score SAPS 1 1	44 ( $\pm 18$ )		45 ( $\pm 18$ )	
Score SOFA	7.4 ( $\pm 3$ )		7 [1-15]	
	Infetados	Não infetados	Infetados	Não infetados
Comunidade	22%		30%	
IACS	23%*		20%*	
Hospitalar			14%	
Mortalidade UCI	30%	23%	27%	19%
Mortalidade H	38%	32%	38%	26%
Demora UCI	9 [5-15]	5 [5-12]	8 [2-38]	4 [2-31]
Demora H	18 [10-29]	19 [5-22]	22 [3-89]	16 [3-84]

\* Percentagem de doentes com critérios de infeção associada aos cuidados de saúde dos doentes com infeção adquirida na comunidade. SAPS - Sequential organ failure assessment; APACHE - Acute physiology and chronic health evaluation; IACS - Infeções associadas a cuidados de saúde; UCI - Unidades de cuidados intensivos; H - Hospitalar

Estas IACS são assim consideradas uma epidemia silenciosa, afetando um grande número de doentes a nível mundial, com repercussão direta nos sistemas de saúde<sup>13</sup>. É ainda assim significativo que em qualquer destas séries, à semelhança dos nossos resultados, alguns doentes sem qualquer fator de risco identificado, apresentavam infeção por bactérias MMR, resultados similares aos identificados em outros trabalhos internacionais<sup>8,13</sup>, evidenciando-se mais uma vez a complexidade dos fenómenos associados à aquisição destes microrganismos<sup>11</sup>.

De entre os fatores de risco para IACS a terapêutica antibiótica prévia (nos 3 meses anteriores) parece ser o fator de risco mais importante para a presença de MMR. As estratégias para ajudar a diminuir a prescrição destes fármacos em ambulatório podem contribuir para reduzir a resistência bacteriana global, sem prejuízo dos doentes<sup>14</sup>.

No nosso estudo a dependência física extrema (doente acamado) associou-se de forma independente à presença de MMR. Essa associação poderá também estar associada ao uso crónico de antibióticos no ambulatório, frequentemente sub-diagnosticado. A manipulação e instrumentação invasiva (algáliação crónica, tratamento de feridas), a que estes doentes são muitas vezes sujeitos, bem com as próprias condições orgânicas de imunossupressão associada à sua fragilidade podem também facilitar a perpetuação destes agentes. Nestas condições, doentes em fim de vida, as infeções são frequentemente oportunistas, as bactérias são virtualmente impossíveis de erradicar, a colonização é frequente, pelo que a exposição repetida a antibióticos é frequentemente causa de MMR. Logo a utilização destes fármacos deve ser precedida de cuidadosa avaliação dos seus benefícios e dos riscos associados, preferencialmente apenas usada quando há evidência de infeção invasiva (e não colonização), guiada por exames microbiológicos, durante o tempo mínimo eficaz.

Neste estudo a idade mais jovem associou-se a uma probabilidade discretamente menor de infeção por MMRs. Fica assim em aberto a discussão deste aspeto numa sociedade progressivamente mais envelhecida e dependente em Portugal.

Tal como já descrito na literatura<sup>7,9,15</sup>, este trabalho demonstrou que a terapêutica antibiótica empírica inicial inapropriada foi significativamente mais frequente nos doentes com bactérias resistentes aos antibióticos. Curiosamente esta inapropriação não teve qualquer impacto na mortalidade ou na demora média dos doentes internados. Estes resultados são concordantes com um estudo prospetivo observacional<sup>16</sup> bem como com uma meta-análise<sup>17</sup> recentes, nos quais a redução do tempo entre a admissão no serviço de urgência e o início da administração de antibióticos nos doentes com sépsis moderada a grave não teve qualquer impacto nos *outcomes* clínicos relevantes (mortalidade e demora média).

Embora estes estudos possam ser criticados por não analisarem os resultados microbiológicos, chamam a atenção para a dificuldade de identificar corretamente os doentes infetados no serviço de urgência e iniciar a terapêutica antibiótica empírica.

Estes resultados contrastam com outras séries de avaliação retrospectiva, o que parece reforçar que, independentemente da administração de terapêutica antibiótica, o reconhecimento precoce destes doentes e a sua estabilização hemodinâmica são críticas para a melhoria destes *outcomes*<sup>19</sup>.

Estudos como estes são críticos para identificar a importância do peso da multirresistência e dos fatores de risco em cada contexto, tendo melhor noção da realidade local, e assim contribuir para evitar a excessiva utilização de terapêutica antibiótica empírica, apoiando a estratégia de esperar pelos resultados microbiológicos em doentes de baixo risco.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] U Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4851-63.
- [2] Pina E, Ferreira E, Marques A, Matos B. Infeções associadas aos cuidados de saúde e segurança do doente. *Rev Port Saúde Pública* 2011;10:27-39.
- [3] Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):511-23.
- [4] Halfon P, Egli Y, Morei Y, Taffé P. The effect of patient, provider and financing regulations on the intensity of ambulatory physical therapy episodes: a multilevel analysis based on routinely available data. *BMC Health Serv Res* 2015;15:52.
- [5] Devore AD, Allen LA, Eapen ZJ. Thinking Outside the Box: Treating Acute Heart Failure Outside the Hospital to Improve Care and Reduce Admissions. *Card Fail* 2015;21:667-73.
- [6] Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator associated, and Healthcare-associated Pneumonia. American Thoracic Society Documents. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
- [7] Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290:2976-84.
- [8] Baggett HC, Hennessy TW, Leman R, et al. An outbreak of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in southwestern Alaska. *Infect Contrai Hosp Epidemiol* 2003;24:397-402.
- [9] Gonçalves-Pereira J, Pereira JM, Ribeiro O, et al. Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: The INFAUCI study. *Clin Microbiol Infect* 2014, 12:1308-15.
- [10] Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010; 14:R83.
- [11] Martín-Loeches U, Diaz E, Vai lés J. Risks for multidrug-resistant pathogens in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:516-24.
- [12] Póvoa PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009;37:410-6.
- [13] Pittet D, Allegranzi B, Storr J, et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect* 2008;68:285-92.
- [14] Légaré F, Labrecque M, Cauchon M, Castel J, Turcotte S, Grimshaw J. Training family physicians in shared decision-making to reduce the overuse of antibiotics in acute respiratory infections: a cluster randomized trial. *CMAJ* 2012;184:E726-34.
- [15] Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, Roubinian N, Kollef MH. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3568-73.
- [16] De Groot B, Ansems A, Gerling DH, et al. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. *Crit Care* 2015;19:1-12.
- [17] Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2015;43:1.
- [18] Ferrer R, Martín-Loeches U, Phillips G, et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-55.
- [19] Yealy DM, Kellum a, Huang DT, et al. randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N. Engl J Med* 2014;370:1683-93.