



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - UnICEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Diego Rabello Iglesias
Kevin Haley Barbosa

IMPACTO DO MALDI-TOF NA SEPSE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

BRASÍLIA
2020



Diego Rabello Iglesias
Kevin Haley Barbosa

IMPACTO DO MALDI-TOF NA SEPSE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

“Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa

Orientação: Fabíola Fernandes dos Santos Castro

BRASÍLIA
2020

DEDICATÓRIA

Agradecemos a Dra. Aline Maria Araújo Martins por despertar a vontade e as ideias que deram origem a realização deste trabalho, a Dra. Fabíola Fernandes dos Santos Castro por nos abrigar em um momento de complicação e nos permitir a continuação do trabalho e a Dra. Graziani Izidoro Ferreira por nos disponibilizar sua experiência na realização de pesquisas, nos instruir e motivar na realização acadêmica do nosso trabalho.

Agradecemos a Deus pelas oportunidades e bênçãos, que guiou nossos caminhos e curiosidade para entender cada vez mais os mistérios que ele dispôs nesse mundo maravilhoso, buscando o conhecimento para trazer soluções para os problemas presentes, permitindo assim vivermos numa sociedade cada vez mais revolucionária e tecnológica.

RESUMO

A sepse é um quadro dinâmico que rapidamente pode evoluir para estágios graves e cuja a intervenção precoce tem um importante impacto no prognóstico do paciente. Tendo em vista que um tratamento eficaz depende da rápida identificação do patógeno causador do quadro, métodos diagnósticos rápidos ganham importante papel dentro do protocolo. Dentre as várias formas de identificar o agente causador da sepse, o Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight (MALDI-TOF) tem grande potencial por sua velocidade nos resultados e confiabilidade. O MALDI-TOF é um método diagnóstico que consiste em colocar o material biológico em placa de matriz polimérica, sendo o material vaporizado por um laser e coletado por um tubo que possui um detector no final, que avalia o tempo de chegada das moléculas evaporadas da substância. Esses dados são, então, colocados em um gráfico, com picos para cada fungo e bactéria, e então interpretados com um banco de dados já conhecido, concedendo o resultado diagnóstico. Esse trabalho teve como objetivo verificar a utilidade do Maldi-TOF como ferramenta diagnóstica nos protocolos de sepse em comparação com a cultura. Como objetivos específicos, esse trabalho se propôs a verificar se houve uma redução no tempo de diagnóstico microbiológico, internamento, tratamento e uma melhora na evolução do paciente, assim como avaliar se houve concordância entre os resultados apresentados pelo MALDI-TOF e o método convencional. Como metodologia, foi realizado uma revisão integrativa nas bases de dados: SciELO, BVS Salus, Scopus, Web of Science, PUBMED e google academico. A seleção de artigos foi feita por dois pesquisadores, individualmente, resultando em 16 artigos finais, dos quais foram extraídos seus dados e realizada a discussão. Foi obtido como resultados que o uso do Maldi-TOF no protocolo de sepse reduz o tempo até identificação do patógeno permitindo, conseqüentemente, uma redução no tempo até terapia efetiva, tempo até terapia optima, tempo de estadia hospitalar e na mortalidade. Observou-se que a redução no tempo de estadia, assim como, na melhora no tratamento, tem importante impacto econômico no hospital, causando redução de diversos custos quando comparado ao método convencional. No entanto, o MALDI-TOF tem importantes limitações como a dificuldade na identificação de amostras polimicrobianas, sua dependência dos agentes registrados nos bancos de dados, sua ausência de um protocolo único estabelecido para processamento de amostras diretamente de hemocultura positiva e sua limitação na identificação de bactérias gram positivas. Conclui-se que a inclusão do MALDI-TOF no protocolo de sepse traz importantes benefícios tanto em relação ao tempo ate identificação do agente, quanto em relação à melhora no prognóstico do paciente. No entanto, ainda são necessárias algumas melhorias de forma a contornar as limitações atualmente presentes.

Palavras-Chave: SEPSE. MALDI-TOF. Espectrometria de Massa.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	6
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
3.	METODOLOGIA.....	10
4.	RESULTADO E DISCUSSÃO	12
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
	REFERENCIAS.....	38
	APENDICE 1	43
	APÊNDICE 2.....	45

INTRODUÇÃO

A sepse pode ser definida como disfunção orgânica secundária a uma resposta sistêmica desregulada a uma infecção, sua prevalência em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) é considerada alta em todo o mundo, possuindo índice significativo em todo Brasil. Foi observada taxa de mortalidade, relacionada à sepse, de 46,6 % globalmente e 12.9% no Brasil, durante período de 2002 a 2010. (crude and age stantarized) (1,2). Os dois picos de mortalidade ocorreram cedo na infância e em idosos. (2)

Nas últimas décadas o perfil de sepse têm demonstrado aumento na prevalência. Alguns fatores podem estar relacionados a esse aumento de prevalência, como melhorias no atendimento emergencial que proporcionam maior sobrevida aos pacientes graves; aumento da expectativa de vida; aumento de pessoas imunossuprimidas, mais suscetíveis a infecções graves; melhoria dos protocolos de detecção da sepse, permitindo maior monitoramento de casos; e, aumento de bactérias multirresistentes. (2,3)

O principal tratamento para sepse é a antibioticoterapia empírica precoce, consenso atual, quando se trata de um paciente com suspeita de possuir infecção bacteriana severa, mas mesmo com todas as informações disponíveis não é possível ter certeza quanto ao patógeno em atuação ou sobre as resistências do indivíduo a determinados antibióticos. Assim, deve-se considerar a escolha dos antibióticos associada à métodos eficazes de identificação de patógenos. Neste sentido o tratamento empírico adequado diminui o tempo de internação hospitalar do paciente com sepse. (4)

A escolha entre diferentes métodos diagnósticos têm efeito no prognóstico do paciente, pois por se tratar de uma doença dinâmica, a sepse pode evoluir para condição grave em apenas 1 dia. Portanto, a escolha entre as diferentes tecnologias disponíveis baseadas em suas características de funcionamento tem valor direto no tratamento do paciente. A utilização de tecnologias diversas na identificação de patógenos pode reduzir o tempo para a primeira troca de antibiótico, o tempo de permanência hospitalar, reduzir a mortalidade, o uso de antibióticos e os custos com o tratamento. (5)

Abordando essa necessidade o Maldi-tof surge como um novo pilar diagnóstico com grande poder diagnóstico. Através da ionização e introdução de partículas não voláteis em um espectrômetro de massa ele é capaz, com auxílio de algoritmos específicos para biomarcadores, realizar identificação de espécies. Com isso ele tem o potencial de reduzir a

etapa de identificação do agente causador de 24-48 horas para alguns minutos. Além da velocidade desse processo, essa tecnologia apresenta uma identificação correta semelhante ao método convencional, trazendo com isso, segurança no seu resultado. (6)

Propõe-se, por meio deste trabalho, como objetivo geral, esclarecer a utilidade do MALDI-TOF como ferramenta de diagnóstico precoce nos protocolos de casos de sepse, comparando com as informações fornecidas pela cultura, padrão ouro na identificação de patógenos; Como objetivos específicos, planejamos verificar nas pesquisas publicadas se houve diminuição no tempo de internamento, no tratamento e na evolução do paciente ao se incluir o MALDI-TOF no protocolo de sepse e comparar o tempo do diagnóstico microbiológico do agente etiológico da sepse entre o MALDI-TOF e hemocultura, e a concordância entre seus resultados.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

No Brasil 25% dos leitos de UTI são ocupados por pacientes com sepse, cuja taxa de mortalidade é de 50% (7), aumento proporcional entre tempo de estadia na UTI e gravidade do paciente, além dos altos custos com equipe multidisciplinar, equipamentos sofisticado e medicamentos dispendiosos, gerando, em média \$US 9,632 de custos totais na UTI por paciente. (8). Assim, a identificação do local de infecção e/ou do agente etiológico são fundamentais no manejo do paciente. (7)

A inflamação é uma resposta normal do corpo a invasão por micro-organismos. O que diferencia a Sepse é a produção excessiva de mediadores inflamatórios, resultando numa anarquia metabólica, e uma incapacidade do corpo de controlar a resposta que ele mesmo iniciou, gerando uma SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) e consequente disfunção orgânica. A principal consequência é o comprometimento de muitos órgãos e choque com evolução para síndrome de insuficiência de múltiplos órgãos. O quadro começa com sinais e sintomas inespecíficos, e, a medida que evolui, sinais e parâmetros laboratoriais mais específicos podem ser identificados, usualmente associados a alguma falência orgânica. (9)

A velocidade do tratamento de pacientes com sepse influencia o prognóstico da doença, sendo benéfico o quanto mais rápido e efetivo. O protocolo para sepse deve ser aberto para pacientes com suspeita de sepse e choque séptico, ficando a critério da própria instituição hospitalar, de acordo com seus recursos de profissionais e eficiência da triagem. Se o protocolo foi aberto para presença de SRIS e suspeita de infecção, inicialmente será utilizado o escore qSOFA, avaliando 3 critérios: rebaixamento de nível de consciência, frequência respiratória e pressão arterial, para verificar se o paciente possui suspeita de SEPSE. Pacientes com suspeita de sepse, conforme decisão da equipe médica, seguirão com medidas de 1 hora com coletas de amostras de sangue, início precoce da antibioticoterapia empírica, controle da pressão e volemia caso necessário. Esses pacientes serão acompanhados e avaliados em 6 horas verificando as medidas de manutenção da volemia, antibióticos, lactato e estado geral do paciente. (10,11)

A identificação de bactéria e fungos tem sido classicamente realizada por meio de cultura e, após os resultados por testes fenotípicos que procuram as diferenças dos agentes encontrados. A cultura possui a vantagem de poder produzir resultados de um único patógeno

viável, inserido em um meio adequado. Infelizmente a cultura pode vir a demorar de 6 horas a semanas dependendo do patógeno e o teste fenotípico demora de 24 a 48 horas(10). Na sepse, esse tempo traz um enorme prejuízo pois a cada hora de demora para o tratamento adequado a mortalidade aumenta em 10%. (12)

O Maldi-tof (Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight) é um método diagnóstico que consiste em colocar o material biológico em placa de matriz polimérica. Em seguida, o material é vaporizado por um laser e coletado por um tubo que possui um detector no final. Esse detector, avalia o tempo de chegada das moléculas evaporadas da substância. Esses dados são, então, colocados em um gráfico, com picos para cada fungo e bactéria, e então interpretados com um banco de dados já conhecido e o resultado ofertado [13]. Existem 3 sistemas de análise bioinformática dos espectros dos microorganismos comercializados: Microflex LT Biotyper (Bruker Daltonics), VITEK MS IVD (bioMérieux) e MALDI microMX (Waters Corporation), embora o primeiro seja mais utilizado na prática clínica. (14) O MALDI-TOF permite diagnósticos de materiais microbiológicos como fungos de importância clínica (15), micobactérias (16), estafilococos coagulases negativos (17) e a definição de vários sorovariantes da salmonella enterica (18). A medida que mais se utiliza o MALDI-TOF, os bancos de dados ganham mais informações, melhorando e ampliando a identificação dos microrganismos, entretanto, possui a desvantagem que os bancos de dados são de proprietários, sem a possibilidade de uso livre e da harmonização da informação adquirida (10,17).

Os pontos forte do MALDI-TOF MS são sua rapidez técnica, em tempo em torno de 10 minutos, o seu baixo custo em matéria de reagentes, sendo <2 euros (<2,8 US dólares) por identificação, pela rápida processamento técnico, pela capacidade de introduzir MALDI-TOF MS para automação robótica laboratorial, pela precisão geral de > 95% no nível de espécie e por limitação a identificações altamente prováveis, pois se o sistema não puder gerar a identificação exata, não há sugestões fornecidas, minimizando assim falsas identificações (19).

As limitações do MALDI-TOF MS seriam o custo inicial da compra do instrumento MALDI-TOF, a falta de um sistema de susceptibilidade de alta velocidade comparável , um aplicação restrita sem cultura prévia e a distinção entre microrganismo filogeneticamente muito relacionados, como a Shigella comparada a Escherichia coli. (19)

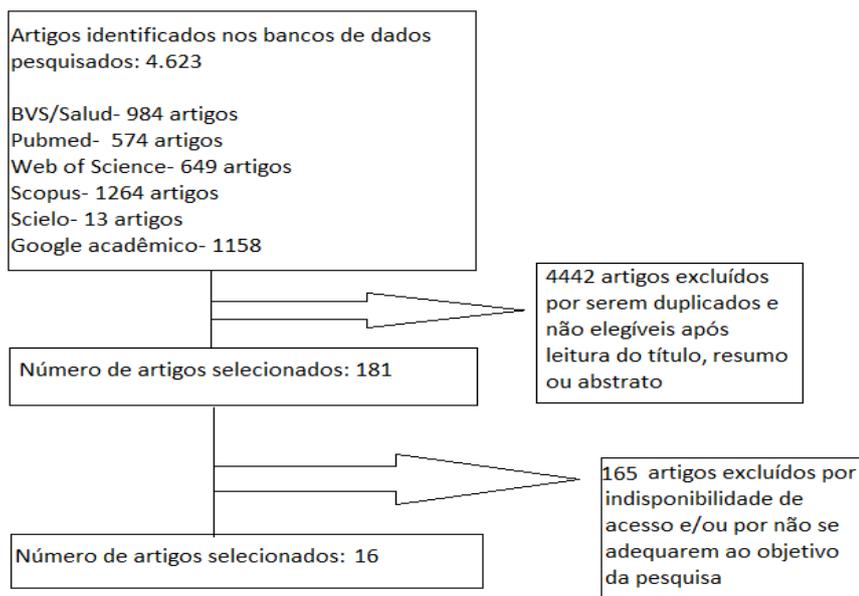
METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa a partir da pergunta norteadora, construída por meio da estratégia PICO: “Qual o benefício do MALDI-TOF como tecnologia diagnóstica de agentes etiológicos de sepse comparado à hemocultura?” Assim, foram reunidos e sintetizados os resultados da pesquisa, com o fim de contribuir para o avanço do conhecimento da temática (20). As seguintes etapas, foram então percorridas: identificação, delimitação do tema e formulação da questão norteadora, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão para seleção das publicações, definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos mesmos, interpretação dos achados e divulgação do conhecimento sintetizado e avaliado por esta pesquisa (20).

Utilizou-se como base de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS Salud), *Scopus*, *Web of Science*, *Public Medline* (PUBMED) e *Google Acadêmico*, como literatura cinzenta. Os critérios de seleção inicial foram: idiomas inglês, português e espanhol; artigos publicados nos últimos cinco anos, no período de 2015-2020. A busca se deu a partir do uso de descritores, por meio da criação de estratégias de busca, conforme tabelas descritas no apêndice 1.

O processo de seleção dos artigos foi realizado por dois pesquisadores de modo independente, inicialmente por meio dos títulos e abstratos dos artigos. A quantidade de artigos encontrados em cada base de dados por estratégia de busca se encontram detalhadamente no apêndice 2. Após seleção dos artigos iniciais os pesquisadores reuniram os artigos selecionados e realizaram leitura da publicação na íntegra, se completando a última fase do processo de seleção por meio da aplicação dos critérios de elegibilidade e exclusão. O fluxograma a seguir exemplifica o processo realizado neste trabalho.

Fluxograma - Processo para a seleção dos artigos



Pelos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão: qualquer tipo de estudo, independente da abordagem metodológica, completos que abordavam a temática e atendiam aos objetivos do estudo. Foram excluídos artigos que avaliavam outras tecnologias de detecção do agente etiológico de sepsis, artigos com indisponibilidade de acesso, incompletos, repetidos e que não correspondam aos critérios de inclusão. Em casos de dúvidas individuais dos pesquisadores quanto à seleção ou não do artigo, foi realizada discussão e tomada a decisão por meio do consenso. Com isso foram delimitados 16 artigos finais que serviram para coleta dos resultados e discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 4.623 artigos, dos quais 181 foram avaliados de acordo com o título e resumo, sendo assim 4.442 artigos excluídos por duplicação ou por não serem elegíveis. Na segunda etapa de análise, 181 artigos foram avaliados na íntegra, dos quais 165 artigos não estavam relacionados ao objetivo da pesquisa ou não estavam disponíveis. Após o processo de seleção, 16 artigos científicos foram incluídos na revisão.

Os artigos foram analisados e os dados organizados em um banco de dados no software Microsoft Office Excel 2016 de acordo com o título, ano de publicação, periódico, objetivos, metodologia, resultados e conclusão. A partir da análise do conteúdo dos estudos e o objetivo proposto, identificaram-se os resultados da utilização do MALDI-TOF em casos de sepse indicadas na literatura conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1 – Distribuição dos estudos incluídos na revisão integrativa segundo Autores/ano de publicação, Título, Tipo de desenho e resultado sobre o MALDI-TOF como tecnologia diagnóstica em casos de sepse , n=16. Brasília-DF, 2020.

Autores, Ano	Título	Tipo de desenho	Resultados
1. Won-Young Kim , Eun Suk Jeong, Insu Kim, and Kwangha Lee; 2018	Clinical Utility of Rapid Pathogen Identification for Detecting the Causative Organisms in Sepsis: A Single-Center Study in Korea	Estudo retrospectivo, em único centro, pré e pós intervenção, quase experimental	-Grupo pós intervenção teve uma redução no tempo, desde coleta até a saída do resultado do teste de suscetibilidade, reduzido de 108.7h para 90.2h em comparação com o grupo pré intervenção. -Grupo pós teve uma menor mortalidade de 28 dias, tendo o grupo pré uma mortalidade de 70% e o grupo pós de 20%. -O grupo pre que recebeu terapia inicial inativa teve o pior prognóstico enquanto o post intervenção com terapia ativa ficou com o melhor prognóstico. O segundo melhor prognóstico foi o do pós intervenção

			com terapia inativa e o segundo pior foi o de grupo pré intervenção com terapia ativa.
<p>2. Yong Duk Jeon, Hye Seong, Dokyun Kim, Mi Young Ahn, In Young Jung, Su Jin Jeong Jun Yong Choi^{1,2}, Young Goo Song^{1,2}, Dongeun Yong³, Kyungwon Lee³, June Myung Kim^{1,2} and Nam Su Ku^{1,2}; 2018</p>	<p>Impact of matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometric evaluation on the clinical outcomes of patients with bacteremia and fungemia in clinical settings lacking an antimicrobial stewardship program: a pre-post quasi experimental study</p>	<p>Estudo retrospectivo, em único centro, pré e pós intervenção, quase experimental</p>	<p>-O grupo pós intervenção do MALDI TOF teve o tempo de identificação de patógeno reduzido de 86.4h para 63.5h em relação ao grupo pré intervenção.</p> <p>- Apesar da redução no tempo não foi reduzido o tempo até terapia efetiva, mortalidade de 30 dias, tempo até clearance microbiológico, tempo de estadia na UTI ou recorrência em 30 dias.</p> <p>-Dentro os subgrupos avaliados, uma parte, tanto do grupo pré e grupo pós intervenção receberam intervenção do departamento de infectologia. Destes subgrupos o grupo pós teve, além da redução do tempo de identificação, um menor tempo até início da antibioticoterapia efetiva de 28.8h para 17.1h</p>

<p>3. J. Delport, A.Strikwerda, A. Armstrong, D. Schaus, M. John; 2016</p>	<p>Quality of Care Is Improved by Rapid Short Incubation MALDI-ToF Identification from Blood Cultures as Measured by Reduced Length of Stay and Patient Outcomes as Part of a Multi-Disciplinary Approach to Bacteremia in Pediatric Patients</p>	<p>Estudo retrospectivo, em único centro, pré e pós intervenção, quase experimental</p>	<p>-Redução no tempo de identificação inicial em 21.03h após introdução do MALDI-TOF em relação ao método convencional.</p> <p>-Redução no tempo até antibioticoterapia otimizada em 9.56h.após introdução do MALDI-TOF em relação ao método convencional</p> <p>-Redução no tempo de estadia hospitalar em 3 dias (ou 73.68h). após introdução do MALDI-TOF em relação ao método convencional</p> <p>- Entre os pacientes que necessitaram trocar antibioticoterapia após identificação do patógeno, observou-se que os pacientes pertencentes ao grupo pós intervenção do MALDI-TOF tiveram uma redução no tempo de estadia de 23.65 dias em relação aos pacientes pertencentes ao grupo pré intervenção.</p>
<p>4. J.Kim, S. Hong, D. Yong, K. Lee; 2017</p>	<p>MALDI-TOF-MS Fingerprinting Provides Evidence of Urosepsis caused by Aerococcus urinae</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>- Confirmação do urosepsis pelo <i>A.urinae</i> pelo MALDI-TOF, após confirmação pelo método convencional.</p>

<p>5. K. French, J. Evans, H. Tanner, S. Gossain, A.Hussain; 2016</p>	<p>The Clinical Impact of Rapid, Direct MALDI-ToF Identification of Bacteria from Positive Blood Cultures</p>	<p>Análise qualitativa, caso a caso, sobre possível impacto do MALDI-TOF, baseado nos resultados dele em comparação com o método convencional.</p>	<p>-Dos 115 casos, 108 foram identificados pelo método convencional dia 2, enquanto 73 tiveram diagnóstico pelo MALDI-TOF no dia 1</p> <p>-28 dos 115 casos teriam benefícios clínicos com o diagnóstico precoce pelo MALDI-TOF</p> <p>-11 casos teriam uma mudança no seu foco investigativo com o resultado do maldi-tof</p> <p>-Dos 115 casos, 102 tiveram auxílio de um especialista em infecção. MALDI-TOF teria indicado 14 dos casos como de significado clínico duvidável, podendo ter poupado o contato e priorizado ele para casos mais confirmados.</p>
--	---	--	--

<p>6. S.M. Bhavsar, T.C. Dingle, C.L. Hamula; 2018</p>	<p>The impact of blood culture identification by MALDI-TOF MS on the antimicrobial management of pediatric patients</p>	<p>Estudo retrospectivo, em único centro, pré e pós intervenção, quase experimental</p>	<p>-Redução no tempo de identificação a partir do gram de 41.3h para 11h com a introdução no MALDI-TOF em relação ao método convencional.</p> <p>- Ao associar o MALDI-TOF com consultação com o departamento de doenças infecciosas/ASP, ocorreu uma redução no tempo para terapia optima (de 58h para 23.7h), no tempo para descontinuação da antibioticoterapia (de 49.3 para 20.4h) e redução no tempo até terapia efetiva (de 7.2 para 5.9 horas)</p> <p>-A associação do MALDI-TOF com consultação com o departamento de doenças infecciosas também reduziu o tempo de estadia relacionado a infecção em uma média de 10.5 para uma de 8.3.</p> <p>-Custo por tempo de estadia reduziu de uma média de 23.90\$ por curso de antibioticoterapia para 14.30\$.(não foram incluídos custos de administração).</p>
---	---	---	--

<p>7. P.M. Luethy, J.K. Johnson; 2019</p>	<p>The Use of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) for the Identification of Pathogens Causing Sepsis</p>	<p>Revisão de literatura</p>	<p>-Um dos principais elementos avaliados nos artigos é o tempo de identificação. O Uso do maldi-tof ofereceu uma redução no tempo de aproximadamente 17-34 horas quando avaliado de culturas positiva. Além disso, tempo de estadia hospitalar reduzido aproximadamente de 2 a 6 dias e queda na mortalidade de 4 a 9 %.</p> <p>-O uso associado de MALDI-TOF com ASP reduz ainda mais o tempo para terapia efetiva e optima (4.65 e 32.11h respectivamente) em relação ao uso isolado do MALDI-TOF.</p> <p>-MALDI-TOF pode auxiliar a identificar culturas contaminadas tendo importante papel na redução do tempo até descontinuação da antibioticoterapia inadequada e no número de usos da vancomicina</p> <p>-Redução do tempo de estadia e antibioticoterapia otimizada resulta em ganho econômico. Esse ganho aumenta com uso do ASP. Ganhos documentados no artigo variam de 2000-2500 \$ de redução de custo hospitalar, 3000\$ de custo de UTI, 2.3 milhões de \$ anuais. O artigo que comparou com ASP teve uma redução de 13000\$ de custos diretos do paciente.</p>
--	--	------------------------------	---

<p>8. M. L. Faron, B. W. Buchan, N. A. Ledebøer; 2017</p>	<p>Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Use with Positive Blood Cultures: Methodology, Performance, and Optimization</p>	<p>Revisão de literatura.</p>	<p>-Melhora do tempo até saída do resultado indo de 48 a 72h (obtido usado método convencional) para 18.1 a 34.3 com o uso do MALDI-TOF no processo de investigação.</p> <p>-Tempo até terapia optima também reduziu de 12h a 36h</p> <p>- Um estudo Using a pre-/post comparison study of workflows mostrou que associação de MALDI-TOF + AST um reajuste na antibioticoterapia em média 75h (mais ou menos 48h), redução do tempo de estadia de 11 dias para 9.3 dias, redução da mortalidade de 10.7 para 5.6 e redução do custo por sobreviventes em média de \$19,547.00.</p>
<p>9. M. Pichona, M. Micaelob, P. Longuetc,d, G. Plantefèved, M. Abderrahmanea, B. Wifaqa, A.-M. Menna, 2019</p>	<p>A rare case of <i>Corynebacterium riegelii</i> urosepsis: Role of the MALDI-TOF mass spectrometry in the identification of emerging pathogens</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>- Tanto a hemocultura como o exame microscópico identificaram bactérias compatíveis com espécies de <i>Corynebacterium</i>, mas somente o MALDI-TOF MS conseguiu identificar a bactéria como <i>Corynebacterium riegelii</i>.</p> <p>- Os testes bioquímicos e o sequenciamento genético do 16S rRNA eram anteriormente o padrão ouro para a identificação definitiva de <i>C. riegelii</i>, mas recentemente, o MALDI-TOF MS suplantou as técnicas bioquímicas e pode representar uma alternativa ao sequenciamento do gene 16SrRNA, sendo a estratégia atual para identificar com precisão microrganismos incomuns de sepse.</p>

<p>10. Matthias von Rotz, Alexa Dierig, Ulrich Heininger, Carl Chrobak, Veronika Baettig and Adrian Egli, 2017</p>	<p>Case report: when two and ½ men go camping...</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A identificação de espécies bacterianas com o MALDI-TOF a partir de hemoculturas devem ser confirmados com métodos convencionais baseados em cultura, uma vez que a identificação baseada em MALDI-TOF não pode reconhecer infecções mistas. - Uma identificação rápida usando espectrometria de massa MALDI-TOF diretamente dos frascos de hemocultura positiva revelou <i>Listeria monocytogenes</i>. Foi confirmado a identificação das espécies com métodos convencionais, estando disponível 24 horas depois. -O MALDI-TOF forneceu uma identificação rápida de espécies bacterianas diretamente do positivo cultura de sangue aproximadamente 24 horas mais rápido que os métodos convencionais identificação bioquímica (VITEK 2). - É demonstrado a utilidade do MALDI-TOF como identificação rápida de patógenos causadores de sepsis em nível de espécie diretamente de hemoculturas positivas. - O MALDI-TOF pode fornecer uma identificação oportuna de patógenos incomuns e mais raros e instituir rapidamente a terapia específica necessária, otimizando o tratamento antibiótico e reduzindo a mortalidade.
---	--	-----------------------	---

<p>11. Mohammed Saad Almuhayawi, 2016</p>	<p>RAPID DIAGNOSIS OF SEPSIS PATHOGENS</p>	<p>Tese de Doutorado</p>	<p>-O MALDI-TOF tem baixa eficácia no diagnóstico etiológico de sepsis em que há infecção polimicrobiana analisada diretamente de hemocultura, apresentando baixo desempenho e conseguindo identificar os microrganismos em apenas 2/115 (1,7%) dos frascos de hemocultura polimicrobianas.</p> <p>-MALDI-TOF MS pode analisar até 48 amostras simultaneamente. Além disso, o método leva menos de 10 minutos para analisar a amostra.</p> <p>-O MALDI-TOF MS, possui uma das maiores coberturas de microrganismos entre os métodos de identificação em microbiologia clínica, com mais de 5000 microorganismos em sua base de dados, sendo eficiente na identificação de agentes patológicos raros que podem causar sepsis.</p> <p>-O MALDI-TOF MS, por ser métodos de identificação rápida com ampla cobertura, pode ser usados na identificação de microrganismos raros, incluindo bactérias anaeróbias.</p>
--	--	------------------------------	---

<p>12. Guillermo Marti n-Gutie rrez, Nancy Rodriguez, Jose Antonio Lepe, Roci o Parody, Mari a Jose Torres and Javier Aznar, 2015</p>	<p>Rapid identification of a Leptotrichia trevisanii catheter-related bloodstream infection using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>-A identificação pelo MALDI-TOF MS encurta o período de tempo necessário para identificação etiológica da bacteremia de dias a algumas horas, o que contribuiu para um resultado clínico bem-sucedido para o paciente.</p> <p>-O MALDI-TOF MS fornece um método preciso, rápido e de baixo custo para diagnóstico etiológico, permitindo rápida identificação de isolados bacterianos que foram identificados inconclusivamente por métodos convencionais ou que necessitem de métodos mais caros e restritos, como sequenciamento do gene 16S rRNA, possibilitando assim um melhor manejo de infecções bacterianas invasivas.</p>
--	--	-----------------------	---

<p>13. Irene García-Fernández-Bravo,, Lucía Ordieres-OrtegaFrancisco Brajos-Sánchez, Pablo Demelo-Rodríguez, 2016</p>	<p>Respiratory sepsis due to <i>Moraxella atlantae</i>: Utility of mass spectrometry to identify rare species</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>-A identificação de certas espécies como <i>M. atlantae</i> continua a representam um desafio devido às dificuldades com a cultura, bem como o tempo de identificação excessivamente longo. Por essas razões, e para evitar atrasos no diagnóstico, novos métodos de detecção rápida estão sendo utilizados, como espectrometria de massa MALDI-TOF.</p> <p>-Além de ser uma ferramenta fácil e econômica, o MALDI-TOF é também o método mais rápido para identificar bactérias em culturas de sangue. Sua eficácia varia de 43% a 94%, dependendo do patógeno.</p> <p>-MALDI-TOF consegue identificar raras espécies etiológicas de sepse, sendo importante em casos em que os patógenos tem sua identificação restringida por dificuldades na cultura.</p>
--	---	-----------------------	---

<p>14. Juan Carlos Rodríguez, Miguel Ángel Bratos, Esperanza Merino y Carmen Ezpeleta, 2016</p>	<p>Utilización de MALDI-TOF en el diagnóstico rápido de la sepsis</p>	<p>Revisão de literatura</p>	<p>-A introdução de MALDI-TOF na prática clínica de rotina produziu uma diminuição significativa no tempo de resposta microbiológica, indo de dias para horas.</p> <p>-A aplicação de MALDI-TOF em amostras de hemocultura positivas em pacientes com bacteremia ou fungemia apresenta mais dificuldades do que quando aplicado diretamente a bactérias isolado em meio de cultura sólido, devido à baixa carga microbiana, e pela alteração dos espectros de proteínas bacterianas por interferência com o meio ambiente devido à presença de proteínas humanas, células do sangue e carvão no frasco de hemocultura.</p> <p>-Outra limitação do MALDI-TOF é a possível presença de patógenos que não estão incluídos no banco de dados. Novas versões de análise bioinformática dos espectros dos microorganismo estão sendo melhoradas para ter sua cobertura expandida.</p> <p>-O MALDI-TOF pode identificar patógenos associados a infecções monomicrobianas em mais de 90% dos casos.</p> <p>-A identificação de cocos gram-positivos pelo MALDI-TOF apresenta sensibilidade e especificidade discrepantes em protocolos diferentes.</p> <p>-A correta identificação de Enterobacteriaceae é realizada em praticamente todos os casos. Da mesma forma, é muito útil identificar</p>
--	---	------------------------------	---

			<p>leveduras diretamente na hemocultura.</p> <p>A capacidade do MALDI-TOF da identificação correta de bacilos gram-negativos não fermentadores é um pouco menor.</p> <p>-O MALDI-TOF tem limitações para a identificação de bacteremia polimicrobianas.</p> <p>-A técnica rápida de identificação etiológica da sepse pelo MALDI-TOF ainda não permite evitar o início de tratamentos empíricos, mas diminui sua duração, oferecendo dados que ajustem o tratamento precocemente, trazendo benefício ao paciente, diminuição de gastos e melhor controle da resistência antibiótica.</p> <p>-A aplicação do MALDI-TOF em bacteremias devido a cocos gram-positivos demonstram ótimos resultados no manejo de Infecções por <i>Staphylococcus aureus</i>, já que junto com a detecção molecular de resistência à metilina pode oferecer ao clínico informações úteis sobre a terapia em poucas horas, diminuindo o número de pacientes recebendo cobertura de antibióticos contra <i>S. aureus</i> resistente à metilina (MRSA) .</p> <p>-A grande confiabilidade na identificação de bacilos Gram-negativos é o maior potencial do MALDI-TOF, pois permite identificar rapidamente infecções por espécies bacterianas frequentemente associado a multirresistência, como <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas</i></p>
--	--	--	---

			<p>aeruginosa, Acinetobacter baumannii ou Stenotrophomonas maltophilia.</p> <p>-O uso do MALDI-TOF implica um aumento de 11,3% no número de pacientes recebendo tratamento antibiótico correto nas primeiras 24 horas após a positividade da cultura de sangue.</p> <p>-O MALDI-TOF diminui o tempo de identificação do microrganismo etiológico da sepse, o tempo de terapia eficaz e de terapia ideal. Também apresenta redução da mortalidade, da estadia de pacientes em UTI, do tempo de internação hospitalar, dos custos hospitalares totais e de bacteremias recorrentes.</p>
--	--	--	---

<p>15. Calvin Ka-Fung Lo, Dominik Mertz, Debbie Yamamura, Mark Loeb, 2020</p>	<p>Assessing impact of MALDI mass spectroscopy on reducing directed antibiotic coverage time for Gram-negative organisms</p>	<p>Análise Retrospectiva (revisão retrospectiva)</p>	<p>-O MALDI reduziu significativamente tempo entre a coleta de hemocultura para alcançar a identificação de patógenos gram negativos e foi associado com um tempo significativamente reduzido para iniciar uma terapia mais específica, com uma diferença média de 16,37 horas, conseqüentemente reduzindo o tempo para descontinuar a terapia anterior.</p> <p>-Comparado com a métodos de identificação tradicional que podem levar de 4 a 18 horas,o MALDI leva em média 45 a 90 minutos para identificar isolados a partir ponto de inoculação.</p> <p>-O MALDI tem alta precisão na identificação da espécie de bactérias, estimada em até 97,7% para <i>Enterobacteraciae</i> e 75% para Bacilos Gram-negativos não fermentativas quando usados diretamente em frascos de sangue positivos.</p> <p>-É evidenciado redução significativa no tempo de internação relacionado à infecção desde a implementação do MALDI</p> <p>-O MALDI proporciona um aumento no uso apropriado de antibiótico e diminuição do custos médios de antibióticos por turno.</p> <p>-O MALDI-TOF requer um inóculo inferior do patógeno para fazer sua identificação quando comparado com os métodos tradicionais.</p> <p>-Entre as limitações do MALDI-TOF</p>
--	--	--	--

			<p>encontra-se a dificuldade da identificação etiológica na presença de múltiplos patógenos.</p> <p>-O MALDI através do tempo de identificação reduzido, permite que os médicos sejam notificados mais rapidamente sobre a identificação do patógeno da bacteremia, podendo assim tratá-la com a terapia mais específica para o agente etiológico, levando a otimização clínica valiosa de antibióticos por meio de iniciação precoce e descontinuação precoce de antibióticos para bacteremias gram negativas.</p>
--	--	--	---

<p>16. Jesús Ruiz-Aragón, Mónica Ballesterotéllez, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Marina de Cueto, Jesús Rodríguez-Baño, Álvaro Pascual, 2017</p>	<p>Direct bacterial identification from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight(MALDI-TOF) mass spectrometry: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise</p>	<p>-O MALDI-TOF realizado diretamente de frascos de hemocultura positivos fornece identificação altamente precisa de bactérias Gram-negativas, particularmente Enterobacteriaceae, em nível de espécie diretamente a partir de hemoculturas positivas. Para bactérias Gram-positivas, a precisão geral é moderada (baixo para algumas espécies).</p> <p>-Ainda não está entendido por que nem sempre é possível identificar bactérias Gram-positivas diretamente de hemoculturas positivas, especula-se que a parede celular mais robusta diminui a eficácia da extração de proteínas e que o crescimento lento de algumas espécies pode levar a uma amostra muito pequena após a extração. No entanto, mesmo com bactérias Gram-positivas, alguns pesquisadores relatam identificações bem-sucedidas em cerca de 75% ou mais das hemoculturas positivas.</p>
--	--	---	---

A introdução da espectrometria de massa MALDI-TOF no diagnóstico de bacteremia e fungemia se demonstrou uma revolução devido à velocidade e confiabilidade dos resultados oferecidos por meio da análise do espectro de proteínas bacterianas, podendo ser realizado até mesmo diretamente do frasco de hemocultura positivo. Tradicionalmente, a lentidão dos procedimentos de diagnóstico força os médicos a adotarem tratamentos empíricos com base nos dados clínico, epidemiológico e técnica coloração de gram para tratar a infecção de seus pacientes em casos de sepse. (14)

Somente após várias horas ou dias seria possível ajustar a terapia conforme o resultado de identificação do patógeno. O uso de técnicas rápidas, apesar de não evitar tratamentos empíricos, têm a capacidade de diminuir sua duração, oferecendo dados que permitem ajustar os tratamentos precocemente com conseqüente benefício para o paciente, diminuição dos gastos com saúde e controle da resistência aos antibióticos (14).

Além de todas as vantagens em melhorar o tratamento de pacientes, o fornecimento de técnicas rápidas permite projetar protocolos de terapia empírica com base em combinação de antibióticos, que os efeitos negativos da terapia empírica, como a toxicidade, aumento de custo e impacto ecológico, será minimizado por ser capaz de realizar uma adaptação rápida do tratamento baseado nos resultados microbiológicos. (14)

Em uma revisão de literatura, foram avaliados artigos cujo o tema foi o papel do MALDI-TOF em bacteremias e mudança no prognóstico do paciente. Um dos principais focos de discussão foi a mudança no tempo de identificação do patógeno. Percebeu-se que o uso do MALDI-TOF reduziu o tempo em 17-34h quando comparado com o método convencional. Essa mudança foi observada tanto em kits comerciais (Sepsityper) quanto na associação com métodos de incubação curta com o MALDI-TOF. Percebeu-se, também, que o uso do MALDI-TOF para identificação precoce resultou em uma redução no tempo de estadia de 2 a 6 dias, além de uma redução na mortalidade de 4 a 9% (21). Outra revisão encontrou dados semelhantes com redução no tempo até identificação de 48-72h para 18 - 34 horas. Além, disso, foi encontrado uma redução no tempo até terapia ótima de 12 a 36 horas(22).

Outra revisão obteve resultados semelhantes. Ao se comparar a identificação pelo MALDI-TOF com métodos de rotina para a identificação do agente etiológico em pacientes com infecção de corrente sanguínea conhecida ou suspeita, mostrou que a identificação de MALDI-TOF foi pelo menos 24 horas mais rápida do que os métodos de rotina na maioria das circunstâncias, sendo associado também a uma redução nos custos hospitalares e tempo de permanência . Os estudos observacionais revisados forneceram também evidências de economia no tempo da identificação de patógenos com MALDI-TOF e instigação de terapia apropriada, o que também pode reduzir a permanência hospitalar do paciente. (23)

Um artigo, em que foi realizado no mesmo paciente tanto o MALDI-TOF quanto o método convencional para identificação do patógeno na suspeita em sepse, também observou uma melhora no tempo de identificação. Dos 115 casos, 108 foram identificados no dia 2 pelo método convencional, enquanto 73 (63.5%) foram identificados dentro do primeiro dia pelo MALDI-TOF. Como o resultado do MALDI-TOF foi informado a equipe apenas após a saída do resultado do método convencional, não foi possível avaliar efetivamente como MALDI-TOF teria impactado na condução do paciente. Apesar disso, ele teria indicado mudança na investigação do foco infeccioso 11 paciente de 115 (9.6%). 10 desses casos

envolveram gram positivos. Dos 115 casos, 28 teriam tido benefício clínico com a identificação precoce no primeiro dia. (24).

Em um estudo retrospectivo, quase experimental, comparando um grupo antes e depois da introdução do MALDI-TOF para investigação do agente causador da sepse, obteve-se também resultados como redução no tempo de identificação de 108.7h para 90.2h, queda na mortalidade de 28 dias de 70% para 40% e uma maior chance de se obter o resultado dentro de 3 dias da coleta. Além disso, foi feita uma tabela relacionando porcentagem de sobrevivência com o tempo em 4 grupos distintos: o grupo pré intervenção (Método convencional) com antibiótico inicial ativo, o grupo pré intervenção (Método convencional) com antibiótico inicial inativo, grupo pós intervenção (MALDI-TOF) com antibiótico inicial ativo e grupo pós intervenção (MALDI-TOF) com antibiótico inicial inativo.(25)

Nela se observou que o pior prognóstico foi o do grupo pré intervenção (Método convencional) com terapia inativa enquanto o melhor foi do grupo pós intervenção (MALDI-TOF) com terapia ativa. É importante notar que o grupo pós intervenção (MALDI-TOF) com terapia inicial inativa teve prognóstico melhor que o grupo pré intervenção (Método convencional) com terapia inicial ativa . Terapia foi considerada ativa se possuía pelo menos um agente antimicrobiano cujo patógeno seria suscetível in vitro. (25)

Um achado interessante foi observado em um trabalho retrospectivo, quase experimental, onde foi comparado um grupo avaliado pelo método convencional e outro com a introdução MALDI-TOF. Nele, obteve-se uma redução do tempo de identificação do patógeno em torno de 22.9h, mas as outras variáveis observadas, como tempo até terapia efetiva, mortalidade de 30 dias, tempo até clearance microbiológico, tempo de estadia na UTI ou recorrência em 30 dias, não tiveram diferença significativa entre os dois grupos. (26)

No entanto, observou-se em ambos os grupos um subgrupo que tiveram intervenção do departamento de infectologia. Nesses subgrupos observou-se uma redução no tempo para introdução da terapia efetiva (de 27.8h para 17.1h) no grupo que realizou o MALDI-TOF em comparação com o do método convencional. Isso está em linha com outros artigos que apontam que o MALDI-TOF em combinação com AST (antimicrobial stewardship team) teria uma melhora no prognóstico clínico do paciente (26)

A integração do MALDI-TOF com intervenção da equipe de manejo antimicrobiano (antimicrobial stewardship team - AST) tem potencial para identificação precoce do organismo, personalização da terapia antibiótica e melhora nos resultados dos pacientes. A

intervenção da equipe de manejo antimicrobiano fornece recomendações de antibióticos com base em evidências após receber notificação em tempo real após coloração de Gram de hemocultura, identificação de organismos e susceptibilidades antimicrobianas. (27)

Um estudo pré-pós quase-experimental realizado sobre a interação do MALDI-TOF com intervenção da equipe de manejo antimicrobiano comparado a um grupo de controle histórico, com identificação do organismo realizada por métodos convencionais, concluiu que a interação diminuiu o tempo para a identificação do organismo (84,0 vs 55,9 horas) e melhorou o tempo para a terapia antibiótica eficaz (30,1 vs 20,4 horas) e terapia antibiótica ideal (90,3 vs 47,3 horas). Mortalidade (20,3% vs 14,5%), tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (14,9 vs 8,3 dias) e bacteremia recorrente (5,9% vs 2,0%) foram menores no grupo de intervenção, e a aceitação de uma intervenção da equipe de manejo antimicrobiano foi associada a uma tendência de redução da mortalidade (27).

Em outra pesquisa, a implementação do MALDI-TOF, associada a uma revisão em tempo real da equipe de manejo bacteriano (AST), demonstrou uma redução na permanência em unidades de terapia intensiva, do tempo de início da terapia necessária (58,7h versus 34,4 h, $P = 0,030$), da duração da antibioticoterapia desnecessária (1,31 versus 3,89 dias, $P = 0,032$), do tempo de internação hospitalar, custos hospitalares totais e mortalidade (21,7% versus 3,1%, $P = 0,023$), do tempo de internação hospitalar, custos hospitalares totais e mortalidade quando comparado com o grupo controle histórico contaminado por estafilococos coagulase-negativos identificados por métodos convencionais. Isso levou a uma identificação precoce, rápida e adequada de microorganismos, reduzindo, desta forma o tratamento antibiótico inadequado com vancomicina. (28)

Notou-se que a combinação do MALDI-TOF com ASP também reduziu drasticamente o tempo para terapia efetiva e ótima (4.65 e 32.11) respectivamente em relação a quando o MALDI-TOF é usado sem ASP. Essa combinação entre os dois é importante tanto no direcionamento do tratamento quanto para manejar culturas contaminadas (21). Em outro trabalho também foi avaliado o MALDI-TOF em combinação com ASP. Eles encontraram resultados semelhantes com redução de tempo até identificação de 41.3 para 11 horas, do tempo até terapia efetiva de 7.2h para 5.9h, do tempo até terapia ótima de 58.4h para 23.7h e uma redução no tempo de descontinuação do antibiótico de 49.3 para 20.4 horas.(29)

Observou-se que nas culturas que foram identificadas como contaminadas pelo MALDI-TOF houve uma redução no tempo de antibioticoterapia desnecessária (21). A

identificação pelo MALDI-TOF de culturas contaminadas pode ajudar a priorizar os casos em que é necessário consultar com especialista de infectologia ou o departamento de infectologia. Uma pesquisa que avaliou 115 casos, realizou consultoria com o departamento de infectologia, de modo a dar conselho na investigação ou auxiliar na terapia, em 102 deles. O resultado do maldi-tof teria designado 14 dos casos como de duvidável significância clínica, podendo poupar o contato com o departamento de infectologia e poder priorizar esse contato para casos em que ele seria mais proveitoso. (24)

Houve um benefício financeiro na redução do tempo de estadia no paciente assim como no tempo para alcançar terapia ótima. Esse custo foi avaliado como sendo, por exemplo, redução do custo hospitalar total em US\$20000. Outro artigo mencionou uma redução de US\$2500 do custo hospitalar, US\$3000 em custo relacionado a UTI e 2.3 milhões em custo hospitalar anual. Essa redução fica ainda maior quando associado com ASP, redução de US\$13000 em custos diretos do paciente (com uma redução anual de US\$6.3 milhões), em relação ao uso isolado do MALDI-TOF (21). Esses achados foram concordados com outro trabalho que também avaliou o impacto do custo da estadia hospitalar em relação a antibioticoterapia obtendo, aproximadamente uma redução de US\$23.90 para US\$14.60 por curso de antibiótico. Não foi incluído nesse valor o custo de administração (22).

Além de ser uma ferramenta fácil e econômica, o MALDI-TOF é também o método mais rápido para identificar bactérias no sangue e culturas. Sua eficácia varia de 43% a 94%, dependendo do patógeno. Ao analisar proteínas, particularmente proteínas ribossômicas, esta tecnologia pode identificar microrganismos de colônias ou diretamente de amostras, criando um espectro de massa (que é específico para cada espécie). Ele pode identificar o gênero e as espécies de microrganismos dependendo da pontuação de confiabilidade, cujos limites são definidos pelo fabricante (<1,7 não confiável para gênero ou espécie, 1,7-2 confiável para gênero, não para espécie, > 2 muito confiável para ambos os gêneros e espécies). (30)

A utilização do MALDI-TOF também é otimizada pela possibilidade de analisar até 48 amostras simultaneamente, levando menos de 10 minutos para analisar a amostra. Adicionado a uma base de dados que contém uma das maiores coberturas de microrganismos entre os métodos de identificação em microbiologia clínica, com mais de 5000 microrganismos, o MALDI-TOF tem enorme potencial e utilidade na identificação de microrganismos raros, incluindo bactérias anaeróbicas. (31)

A melhora no tempo do reconhecimento de patógenos causadores de sepse é observada na utilidade do MALDI-TOF na identificação a um nível de espécie diretamente de hemoculturas positivas, podendo assim fornecer uma identificação oportuna de patógenos incomuns e mais raros, instituindo a terapia específica necessária mais rapidamente (32). Alguns microrganismos com difíceis ou de lento de crescimento (Actinomycetales, bactérias anaeróbicas, bastonetes gram-negativos de crescimento lento, etc.) teriam benefício desse método de identificação à medida que supera problemas existentes nos protocolos de cultura, desde que estes estão incluídos no banco de dados do sistema de análise do MALDI-TOF (33).

Em relação a identificação dos microrganismos, um desafio encontrados seria que os resultados diretamente da hemocultura realizados pelo MALDI-TOF devem ser confirmados com métodos convencionais baseados em cultura para reconhecer infecções mistas, pois o MALDI-TOF não consegue reconhecer-las (32). Apesar disso, o aprimoramento da análise bioinformática de perfis de proteínas mistos bacterianos vem demonstrando melhores resultados, onde algumas amostras (5,3%) foram identificadas incorretamente, e as amostras bi-microbianas foram identificadas corretamente em até 61,2% dos casos, mostrando que esse método poderia ser usado na prática de microbiologia clínica de rotina desde que aprimorado (34).

Para haver positivação do frasco de hemocultura usando o BACTEC FX (sistema automatizado criado para detectar o crescimento de microrganismos em amostras de sangue) é necessário a presença de de entre 10⁷ e 10⁸ unidades formadoras de colônia (CFU) / ml de para a maioria dos patógenos causadores de bacteremia. Foi demonstrado, em modelos experimentais de bacteremia com frascos de hemocultura com concentração bacteriana suficiente para a identificação bem-sucedida, que o MALDI-TOF faz uma identificação precoce de patógenos 1,7 a 2,3 horas antes da detecção de um sinal positivo em sistemas usuais de hemocultura, podendo acelerar o tempo para a identificação de patógenos geradores de bacteremia e podendo ter benefícios na escolha da terapia mais cedo e trazendo melhores resultados clínicos para o paciente. (35)

Em um meta-análise para mostrar a validade MALDI-TOF para a identificação precisa de bactérias diretamente de hemoculturas positivas, demonstrou-se que ele fornece identificação altamente precisa de bactérias Gram-negativas em nível de espécie diretamente a partir de hemoculturas positivas. Para bactérias Gram-positivas, a precisão geral é moderada. Ainda não está entendido por que nem sempre é possível identificar bactérias

Gram-positivas diretamente de hemoculturas positivas. Especulou-se que a parede celular mais robusta diminui a eficácia da extração de proteínas e que o crescimento lento de algumas espécies pode levar a uma amostra muito pequena após a extração. (36)

Vários estudos demonstraram que, em termos de eficácia (porcentagem de identificações corretas em comparação aos métodos de referência estabelecidos na meta-análise), o MALDI Sepsityper (kit comercial de diagnóstico in vitro com o MALDI-TOF usando o sistema Biotyper) apresenta melhor desempenho com bactérias Gram-negativas. No entanto, mesmo com bactérias Gram-positivas, alguns pesquisadores relatam identificações bem-sucedidas em cerca de 75% ou mais das hemoculturas positivas. (36)

A sensibilidade do MALDI-TOF para a identificação de cocos gram-positivos em frascos de hemoculturas positivas é muito discrepante quando analisada pelos estudos, tanto em sua sensibilidade quanto especificidade com base nos critérios usados em seus procedimentos (14). Bactérias como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis* tem sua identificação questionável, uma vez que frequentemente são identificados erroneamente como *S. pneumoniae* (37), mas para contornar esse problema foi criado o Software ClinProTools (Bruker Daltonics), desenvolvido com a finalidade de discriminar o espectros dessas bactérias com bons resultados tanto na sensibilidade quanto especificidade. (38)

A identificação correta de Enterobacteriaceae é realizada em quase todos os casos com frascos de hemocultura positiva, mas a capacidade de identificar bacilos gram negativos não fermentadores é menor . Essa técnica também mostrou grande utilidade na rápida identificação de bactérias altamente patogênicas como *Bacillus anthracis*, *Brucella melitensis*, *Francisella tularensis* ou *Yersinia pestis* e para reconhecer leveduras , mas com melhor detecção de *Candida albicans* em comparação a outras leveduras.(14)

O maior potencial do MALDI-TOF é perante a grande credibilidade na identificação de bacilos Gram-negativos, pois permite identificar rapidamente infecções por espécies bacterianas frequentemente associado a multirresistência, como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas maltophilia*. (14)

Entre bactérias de difícil diagnóstico, se encontra a infecção por *Corynebacterium riegelii*, sendo sua identificação realizada tardiamente pois é frequente por dois motivos principais: a rara ocorrência da infecção e as dificuldades relacionadas à cultura. Além disso, devido ao significado clínico duvidoso como uropatógenos, a maioria dos isolados pode ser

considerada “contaminante” no laboratório de rotina. Em decorrência desses fatores, as infecções humanas por *C. riegelii* são negligenciadas. Em relação às ferramentas diagnósticas para *C. riegelii*, os testes bioquímicos e o sequenciamento genético do rRNA 16S eram anteriormente o padrão ouro para a sua identificação, mas com o avanço da tecnologia, o MALDI-TOF MS suplantou as técnicas bioquímicas e pode representar uma alternativa ao sequenciamento do gene 16SrRNA, sendo utilizado como estratégia atual para identificar com precisão microrganismos incomuns. (39)

Entre patógenos raros que o MALDI-TOF é capaz de identificar encontra-se a *Listeria monocytogenes*, um patógeno incomum, mas emergente que tem sua transmissão predominantemente por alimentos não processados contaminados. Sua identificação pelo MALDI-TOF pode ser realizada diretamente de hemoculturas positivas, acelerando sua identificação e conseqüentemente o tratamento. (32)

Outro patógeno de difícil identificação seria a *Leptotrichia trevisanii*, uma bactéria gram-negativa em forma de bastão, sendo sua identificação muitas vezes inconclusivas com o sistemas de identificação fenotípica comumente usados devido a sua fraca reatividade química com bioquímicos. Por este motivo, nos raros casos relatados de bacteremia por *L. trevisanii*, a identificação foi realizada por sequenciamento do gene 16S rRNA, que é caro, demorado e nem sempre disponível. No entanto, MALDI-TOF MS fornece dados precisos, rápidos e de identificação barata de muitos isolados bacterianos que não pode ser efetivamente identificado por métodos convencionais . O MALDI-TOF conseguiu identificar uma bacteremia pela a *L. trevisanii* duas horas após o frasco de hemocultura com o conteúdo de um cateter venoso central infectado ficar positiva, com uma alta pontuação de confiabilidade de 2,131, melhorando o manejo da bacteremia, encurtando o período de tempo necessário para identificação de dias a algumas horas, o que contribuiu para um resultado clínico bem-sucedido para o paciente (40). Outra bactéria incomum identificada pelo MALDI-TOF foi a *Aerococcus urinae* responsável pelo quadro de urosepsis. (41)

Entre as bactérias poucos comuns de sepse respiratória encontra-se a *Moraxella atlantae*, um bacilo Gram-negativo curto, imóvel com crescimento lento em meios de cultura padrão. Sua identificação representam um desafio devido às dificuldades com a cultura, bem como o tempo de identificação excessivamente longo, sendo assim suas infecções subdiagnosticada, pois é difícil isolá-la usando métodos clássicos e devido a sua sensibilidade aos antibióticos de rotina. O MALDI-TOF pôde identificar a *Moraxella atlantae* com uma

pontuação de confiabilidade 2,1 após processar suas colônias de culturas positivas, mostrando sua importância na identificação de espécies pouco frequentes e de difícil diagnóstico etiológico.(30)

A aplicação do MALDI-TOF em amostras de hemocultura, positivas com bacteremia ou fungemia, tem vários problemas técnicos, sendo ela mais difícil do que quando aplicado em bactérias isoladas em meio de cultura sólida. Essa dificuldade surge, pois há uma menor carga microbiana e os espectros de proteínas bacterianas podem ser alterados pela presença de proteínas humanas, células do sangue e o carvão presente no frasco de hemocultura. Devido a essas limitações, não existe um protocolo único estabelecido e validado sobre como processar essas amostras. Em geral, procedimentos tentam remover substâncias interferentes no processo e concentrar as bactérias, geralmente por centrifugação. O MALDI Sepsityper (Bruker Sepsityper), um sistema comercial para processar estas amostras, facilita este processo e oferece bons resultados. (20)

Em uma tese de doutorado, foi mostrado que o desempenho do MALDI-TOF como método rápido na identificação de crescimento polimicrobiano diretamente de hemocultura, apresentou baixo desempenho e conseguiu identificar ambos os microrganismos em apenas 2/115 (1,7%) frascos de hemocultura.(31) Em outra pesquisa foi observado uma identificação com sucesso em 53% dos casos com um único agente gram positivo, o que foi significativamente menor que a identificação de gram negativos (89%). A proporção de amostras que não geram um resultado confiável limitam o impacto clínico da tecnologia e como infecções por gram positivo é o cenário no qual a identificação precoce tem o maior potencial de ajudar, a identificação correta é crítica. (24)

Entre as limitações de identificação dos patógenos pelo MALDI-TOF é a possível presença de patógenos não incluídos no banco de dados nos sistemas de análise bioinformática dos espectros dos microrganismos, que com o tempo tende a ser atualizada e ter uma cobertura expandida. Entre os 3 sistemas comercializados: Microflex LT Biotyper (Bruker Daltonics), VITEK MS IVD (bioMérieux) e MALDI microMX (Waters Corporation), foram realizados estudos comparativos dos 2 primeiros, demonstrando que ambos conseguem identificar os patógenos associados a infecções monomicrobianas em mais de 90% dos casos (14).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, através desse trabalho, que o MALDI-TOF possui um importante papel na redução no tempo para identificação do patógeno em comparação com os métodos convencionais, preconizados pelo protocolo de sepse. Essa redução no tempo tem importante impacto na clínica, permitindo redução no tempo para terapia efetiva, terapia ótima, mortalidade, além de ser importante na identificação de culturas contaminadas. Essas reduções têm importante impacto nos custos hospitalares, tanto no gasto desnecessário com antibióticos e tempo de estadia dos pacientes. Percebeu-se também que o impacto do MALDI-TOF tem na clínica depende da equipe médica que o recebe, tendo sido demonstrados resultados melhores quando associado a especialistas de infectologia ou AST. Outro benefício do MALDI-TOF seria seu uso para o diagnóstico de espécies raras ou de difícil cultura, substituindo métodos diagnósticos mais caros de difícil acesso, como sequenciamento do gene 16S rRNA.

Um dos problemas do MALDI-TOF, dentro do contexto de um quadro clínico de sepse, identificados por esse trabalho seria a ausência de um único protocolo estabelecido e validado sobre o processamento de amostras para utilização do MALDI-TOF diretamente em frascos de hemocultura positiva. Além disso, ele teria dificuldade em identificar infecções polimicrobianas fidedignamente, necessitando de hemocultura para sua confirmação, notando sua maior efetividade em infecções monomicrobianas. Outra empecilho seria que sua identificação é limitada às espécies que estão registradas em seu banco de dados, mas esse problema tende a ser consertado através de atualizações para uma cobertura mais expandida. Por último, ele apresentou ter uma restrição no sucesso de identificação principalmente em relação a infecções por bactérias gram positivas, cuja identificação precoce tem o maior potencial de ajudar.

Esse trabalho teve com limitação um curto espaço de tempo para ser realizado, por conta do contexto da pandemia, o que acabou forçando os pesquisadores a delimitar mais a área pesquisada dentro do tema, assim como o tempo para análise. Como continuação desse trabalho seria benéfico a inclusão de artigos que incluam a associação do MALDI-TOF com outras tecnologias assim como os que sugerem a adoção de novos protocolos de preparo de amostra.

REFERÊNCIAS

1. SALES JÚNIOR, João Andrade L. et al. **Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 18, n. 1, p. 9-17, 2006.
2. TANIGUCHI, L. U. et al. **Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010.** Critical Care, v. 18, n. 6, p. 608, 2014.
3. INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **Sepse: um problema de saúde pública.** Instituto Latino-Americano de Sepse. Brasília: CFM, 2015. 2019. p. 13-14
4. LEIBOVICI, L. et al. **The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection.** Journal of internal medicine, v. 244, n. 5, p. 379-386, 1998.
5. VLEK, Anne LM; BONTEN, Marc JM; BOEL, CH Edwin. **Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry improves appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia.** PloS one, v. 7, n. 3, p. e32589, 2012.
6. RISCH, Martin et al. **Comparison of MALDI TOF with conventional identification of clinically relevant bacteria.** Swiss medical weekly, v. 140, n. 3738, 2010.
7. MARTINS, M. A. et al. **Clínica Médica da USP.** Volume 2. 2º edição. São Paulo: Editora Manole, 2016. p. 686-687
8. SOGAYAR, Ana M. C. et al. **A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units.** Pharmacoeconomics, v. 26, n. 5, p. 425-434, 2008.
9. PEREIRA JR, G. A. et al. **Pathogenic mechanisms of sepsis and their therapeutics implications.** Rev. Med. Ribeirão Preto, v. 31, p. 349-362, 1998.
10. GIBOT, Sébastien et al. **Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis.** Annals of internal medicine, v. 141, n. 1, p. 9-15, 2004.
11. INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **Implementação de protocolo gerenciado de sepse. Protocolo clínico: Atendimento ao paciente adulto com sepse / choque séptico.** Instituto Latino-Americano de Sepse. Revisado em Agosto de 2018.
12. KUMAR, Anand et al. **Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.** Critical care medicine, v. 34, n. 6, p. 1589-1596, 2006.

13. PASTERNAK, Jacyr. **Novas metodologias de identificação de micro-organismos: MALDI-TOF.** Einstein, v. 10, p. 118-119, 2012..
14. RODRÍGUEZ, Juan Carlos et al. **Utilización de MALDI-TOF en el diagnóstico rápido de la sepsis.** Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, v. 34, p. 19-25, 2016.
15. CASSAGNE, Carole et al. **Mould routine identification in the clinical laboratory by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry.** PLoS One, v. 6, n. 12, p. e28425, 2011.
16. EL KHECHINE, Amel et al. **Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice.** PLoS one, v. 6, n. 9, p. e24720, 2011.
17. CARPAIJ, Neeltje et al. **Comparison of the identification of coagulase-negative staphylococci by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and tuf sequencing.** European journal of clinical microbiology & infectious diseases, v. 30, n. 10, p. 1169-1172, 2011.
18. DIECKMANN, Ralf; MALORNY, Burkhard. **Rapid screening of epidemiologically important Salmonella enterica subsp. enterica serovars by whole-cell matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry.** Applied and environmental microbiology, v. 77, n. 12, p. 4136-4146, 2011.
19. BAILEY, Dana et al. **Use of MALDI-TOF for diagnosis of microbial infections.** Clinical chemistry, v. 59, n. 10, p. 1435-1441, 2013.
20. MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** Texto & contexto enfermagem, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.
21. LUETHY, Paul M.; JOHNSON, J. Kristie. **The use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for the identification of pathogens causing sepsis.** The Journal of Applied Laboratory Medicine, v. 3, n. 4, p. 675-685, 2019.
22. FARON, Matthew L.; BUCHAN, Blake W.; LEDEBOER, Nathan A. **Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for use with positive blood cultures: methodology, performance, and optimization.** Journal of Clinical Microbiology, v. 55, n. 12, p. 3328-3338, 2017.

23. DIXON, P. et al. **A systematic review of matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry compared to routine microbiological methods for the time taken to identify microbial organisms from positive blood cultures.** European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, v. 34, n. 5, p. 863-876, 2015.
24. FRENCH, Kathryn et al. **The clinical impact of rapid, direct MALDI-ToF identification of bacteria from positive blood cultures.** PloS one, v. 11, n. 12, p. e0169332, 2016.
25. KIM, Won-Young et al. **Clinical Utility of Rapid Pathogen Identification for Detecting the Causative Organisms in Sepsis: A Single-Center Study in Korea.** Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, v. 2018, 2018.
26. JEON, Yong Duk et al. **Impact of matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometric evaluation on the clinical outcomes of patients with bacteremia and fungemia in clinical settings lacking an antimicrobial stewardship program: a pre-post quasi experimental study.** BMC infectious diseases, v. 18, n. 1, p. 385, 2018.
27. HUANG, Angela M. et al. **Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia.** Clinical infectious diseases, v. 57, n. 9, p. 1237-1245, 2013.
28. NAGEL, Jerod L. et al. **Impact of antimicrobial stewardship intervention on coagulase-negative Staphylococcus blood cultures in conjunction with rapid diagnostic testing.** Journal of clinical microbiology, v. 52, n. 8, p. 2849-2854, 2014.
29. BHAVSAR, Sejal Makvana; DINGLE, Tanis C.; HAMULA, Camille L. **The impact of blood culture identification by MALDI-TOF MS on the antimicrobial management of pediatric patients.** Diagnostic microbiology and infectious disease, v. 92, n. 3, p. 220-225, 2018.
30. GARCÍA-FERNÁNDEZ-BRAVO, Irene et al. **Sepsis respiratoria por Moraxella atlantae: utilidad de la espectrometría de masas en la identificación de especies poco frecuentes.** Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, v. 35, n. 4, p. 265-266, 2017.

31. ALMUHAYAWI, Mohammed. **RAPID DIAGNOSIS OF SEPSIS PATHOGENS**. Tese de doutorado - Karolinska Institutet. Stockholm, 2016.
32. VON ROTZ, Matthias et al. Case report: when two and ½ men go camping.... **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 102, 2017.
33. BISWAS, Silpak; ROLAIN, Jean-Marc. **Use of MALDI-TOF mass spectrometry for identification of bacteria that are difficult to culture**. *Journal of microbiological methods*, v. 92, n. 1, p. 14-24, 2013.
34. MAHÉ, Pierre et al. **Automatic identification of mixed bacterial species fingerprints in a MALDI-TOF mass-spectrum**. *Bioinformatics*, v. 30, n. 9, p. 1280-1286, 2014.
35. WANG, Ming-Cheng et al. **Early identification of microorganisms in blood culture prior to the detection of a positive signal in the BACTEC FX system using matrix-assisted laser desorption/ionization–time of flight mass spectrometry**. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 48, n. 4, p. 419-424, 2015.
36. RUIZ-ARAGÓN, Jesús et al. **Direct bacterial identification from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry: A systematic review and meta-analysis**. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, v. 36, n. 8, p. 484-492, 2018.
37. WERNO, Anja M. et al. **Differentiation of Streptococcus pneumoniae from nonpneumococcal streptococci of the Streptococcus mitis group by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry**. *Journal of clinical microbiology*, v. 50, n. 9, p. 2863-2867, 2012.
38. IKRYANNIKOVA, L. N. et al. **Discrimination between Streptococcus pneumoniae and Streptococcus mitis based on sorting of their MALDI mass spectra**. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 19, n. 11, p. 1066-1071, 2013.
39. PICHON, M. et al. **A rare case of Corynebacterium riegellii urosepsis: Role of the MALDI-TOF mass spectrometry in the identification of emerging pathogens**. *Medecine et maladies infectieuses*, v. 49, n. 6, p. 474, 2019.
40. MARTÍN-GUTIÉRREZ, Guillermo et al. **Rapid identification of a Leptotrichia trevisanii catheter-related bloodstream infection using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry**. *JMM Case Reports*, v. 2, n. 4, p. e000036, 2015.

41. KIM, Jieun et al. **MALDI-TOF-MS Fingerprinting Provides Evidence of Urosepsis caused by *Aerococcus urinae***. *Infection & Chemotherapy*, v. 49, n. 3, p. 227-229, 2017.

APÊNDICES

Apêndice 1- Descritores utilizados na base de dados e estratégias de Busca

Tabela 1. Estratégia de Coleta de Dados: Descritores DECS (BVS)			
	Português	Espanhol	Inglês
1.	<i>Sepse</i>	<i>Sepsis</i>	<i>Sepsis</i>
2.		<i>Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción</i>	<i>Spectrometry, Mass, Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization ;</i>
3.	<i>Espectrometria de Massas</i>	<i>Espectrometría de Masas</i>	<i>Mass Spectrometry</i>

Estratégias de busca em Inglês:

"Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization" AND "Sepsis"

"Mass Spectrometry" AND "Sepsis"

Combinação em Espanhol:

“Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción” AND “Sepsis”

“Espectrometría de Masas ” AND “Sepsis”

Combinações em Português:

“Espectrometria de Massas por Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz” AND “Sepse”

“Espectrometria de Massas” AND “Sepse”

Tabela 2. Estratégia de Coleta de Dados: Descritores MESH	
	Inglês
1	<i>Sepsis</i>

2 .	<i>Spectrometry, Mass, Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization ;</i>
3 .	<i>Mass Spectrometry</i>

Estratégias de busca em Inglês:

"Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization" AND "Sepsis"

"Mass Spectrometry" AND "Sepsis"

Tabela 3. Estratégia de Coleta de Dados: Descritores de Literatura	
	Inglês
1 .	<i>MALDI-TOF</i>
2 .	<i>MALDI</i>

Estratégias de busca em Inglês: "MALDI-TOF" AND "Sepsis"

Estratégias de busca em Espanhol: "MALDI-TOF" AND "Sepsis"

Estratégias de busca em Português: "MALDI-TOF" AND "Sepse"

Apêndice 2 – Quantidade de artigos encontrados em cada base de dado por estratégia de busca. Brasília-DF, 2020.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Filtros	Artigos encontrados
BVS Salud	"Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português.	140
	"Mass Spectrometry" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	401
	"MALDI-TOF" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	137
	"Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	92
	"Espectrometría de Masas " AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"Espectrometria de Massas" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	114
	"Espectrometria de Massas por Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	47
	"MALDI-TOF" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	53
	"Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português.	4

Scientific Electronic Library Online (SciELO)	"Mass Spectrometry" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	4
	"MALDI-TOF" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	3
	"Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"Espectrometría de Masas " AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	2
	"Espectrometria de Massas" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"Espectrometria de Massas por Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"MALDI-TOF" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
Scopus	"Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português.	346
	"Mass Spectrometry" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	773
	"MALDI-TOF" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	143
	"Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0

	"Espectrometría de Masas " AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	2
	"Espectrometria de Massas" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"Espectrometria de Massas por Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"MALDI-TOF" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
Web of science (WoS)	"Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português.	76
	"Mass Spectrometry" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	450
	"MALDI-TOF" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	123
	"Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"Espectrometría de Masas " AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"Espectrometria de Massas" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"Espectrometria de Massas por Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0

	"MALDI-TOF" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
Public Medline (PUBMED)	"Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português..	114
	"Mass Spectrometry" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	347
	"MALDI-TOF" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	110
	"Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	1
	"Espectrometría de Masas " AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	2
	"Espectrometria de Massas" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"Espectrometria de Massas por Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
	"MALDI-TOF" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Idiomas: inglês espanhol e português	0
Google Acadêmico	"Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Qualquer idioma.	Foram avaliados os 200 primeiros
	"Mass Spectrometry" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Qualquer idioma.	Foram avaliados os 200 primeiros
	"MALDI-TOF" AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Qualquer idioma.	Foram avaliados os 200 primeiros

	“Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción” AND “Sepsis”	Ano: 2015-2020; Qualquer idioma.	1
	"Espectrometría de Masas " AND "Sepsis"	Ano: 2015-2020; Qualquer idioma.	Foram avaliados os 200 primeiros
	“Espectrometria de Massas“ AND “Sepse”	Ano: 2015-2020; Qualquer idioma.	154
	“Espectrometria de Massas por Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz” AND “Sepse”	Ano: 2015-2020; Qualquer idioma.	3
	"MALDI-TOF" AND "Sepse"	Ano: 2015-2020; Qualquer idioma.	Foram avaliados os 200 primeiros

