



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas



Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas
Curso de Mestrado

SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO: Aspectos clínicos, epidemiológicos, microbiológicos e prognóstico de pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário Brasileiro

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas como requisito parcial à obtenção do título de Mestre

Renan Henriques de Carvalho

Uberlândia - MG
2008



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas



Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas
Curso de Mestrado

SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO: Aspectos clínicos, epidemiológicos, microbiológicos e prognóstico de pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário Brasileiro

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas como requisito parcial à obtenção do título de Mestre

Renan Henriques de Carvalho
Profa. Dra. Rosineide Marques Ribas (orientadora)
Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho (co-orientador)

Uberlândia - MG
2008



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas



Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas
Curso de Mestrado

Renan Henriques de Carvalho

**SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO: Aspectos clínicos,
epidemiológicos, microbiológicos e prognóstico de pacientes de uma
Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário Brasileiro**

Dissertação apresentada ao Colegiado
do Programa de Pós-graduação em
Imunologia e Parasitologia Aplicadas
como requisito parcial à obtenção do
título de Mestre

Área de concentração: Imunologia
e Parasitologia Aplicadas.

Sumário

Sumário.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Lista de abreviaturas.....	7
Lista de Ilustrações.....	8
1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS.....	14
Objetivo geral.....	14
Objetivos específicos.....	14
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	15
3.1 Hospital.....	15
3.2 Desenho do Estudo.....	15
3.2.1 Vigilância através de busca ativa de pacientes.....	16
3.2.2 Vigilância Laboratorial.....	16
3.2.3 Técnicas Microbiológicas.....	16
3.3 Pesquisa de colonização nasal.....	16
3.3.1 Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos.....	17
3.3.2 Teste de Difusão em Gel.....	17
3.4 Consumo de Antibióticos.....	17
3.5 Termo de Consentimento e Comissão de ética.....	18
3.6 Análise Estatística.....	18
4 RESULTADOS.....	19
5 DISCUSSÃO.....	30
6 CONCLUSÃO.....	36
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS 1 e 2.....	44
Anexo 1.....	45
Anexo 2.....	46
Agradecimentos.....	47

Resumo

O objetivo do estudo foi o melhor conhecimento da epidemiologia da sepse na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), determinando incidência, evolução, natureza comunitária e hospitalar, e classificação como primária ou secundária, avaliando os critérios laboratoriais e microbiológicos utilizados pelos intensivistas. Adicionalmente foram avaliados a etiologia, o espectro de resistência dos agentes etiológicos e adequações quanto a evolução clínica dos pacientes, bem como o consumo de antibióticos. Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo através de vigilância ativa na UTI de adultos do HC-UFU, no período de abril a dezembro de 2007. No total, 75 (18,6%; 15,9/1000 pacientes dia) dos 403 pacientes apresentaram sepse, sendo 72% de natureza hospitalar e 28% comunitária. A frequência de pacientes/dia foi 442, com taxas de 8,2; 5,0 e 3,1 para sepse, sepse grave e choque séptico por 1000 pacientes/dia respectivamente. A mortalidade total dos pacientes com sepse foi de ~ 35%, sendo de 34,6% para sepse grave e 50% para choque séptico. Houve critério microbiológico em 61,3% dos casos, verificando-se entre sinais e sintomas mais comuns a hipertermia (73,3%) e frequência cardíaca ≥ 90 bpm. A frequências de sepse primária e de secundária foram de 50,8% e 49,2%, respectivamente, sendo o pulmão o foco predominante (37%) neste último grupo. Os fatores de risco para sepse foram: tempo de internação maior que 5 dias, nutrição parenteral, cateterização maior que 5 dias e uso de antibióticos. Os principais patógenos isolados foram o *Staphylococcus* coagulase negativo e os da família *Enterobacteriaceae*, sendo observada proporção elevada de fenótipos resistentes aos antimicrobianos. Embora a colonização nasal pelo *S.aureus* fosse expressiva (53%) na população estudada, com a maioria (~ 61%) adquirida fora da UTI, o número de episódios de sepse por este microrganismo foi surpreendentemente baixo (8%). Este estudo evidenciou a elevada incidência de sepse na unidade analisada, porém com taxas de mortalidade compatíveis com a literatura atual, outro dado relevante é o elevado consumo de antibióticos que justificaria o número elevado de fenótipos de resistência encontrado no local estudado.

A presente pesquisa evidenciou que a porcentagem de sepse na unidade avaliada está alto (18%), com alta proporção de sepse comunitária, além do uso de antibiótico que também se encontra elevado.

Palavras Chaves: sepse, sepse grave, choque séptico, fenótipos de resistência, fatores de risco.

Abstract

The study aim was to determine the incidence and evolution of sepsis, severe sepsis and septic shock, from hospitalar and community sample, if it was primary or secondary according to its origin and with or without microbiological identification. Furthermore it was assessed the etiology, the antibiotic susceptibility and their relationship with the antibiotic consume by patients of a mix adult Intensive Care Unit (ICU). It was realized an prospective observational study through active watchfullness at Hospital de Clínicas of Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), for a nine months period (from april to december 2007). The total of 75 from 403 patients (18,6%, 15,9/1000 patient day) had sepsis, being 72% acquired inside the hospital and 28% from the community. The patient/day rate was 442, with patient/day rate for 1000 days of sepsis, severe sepsis and septic shock with respetive rate of 8,2; 5,0 and 3,1. The sepsis patient confinement time was 22,0 days. The sepsis patient mortality rate was ~ 35%, being higher in that patients with septic shock (50%). The microbiological identification presence was evident in 58% of the cases, with primary or secondary sepsis frequencies of 50,8% and 49,2% respectively, with the lung being the main place in the last group. The antibiotic usage rate was higher (60,3%) when compared to another studies. The sepsis risk factors were: confinement time higher than 5 days, parenteral nutrition, use of Central Vascular Catheter higher than 5 days and antibiotic usage. The main recovered pathogens were those from *Enterobacteriaceae* family and *Staphylococcus* coagulase-negative, being observed the high proportion of antibiotic resistant phenotype. The nasal colonization by the *S.aureus* was expressive, appearing in almost 53% of the patients, being the most part (~ 61%) acquired outside the ICU, despite its frequencies as a sepsis agent was low (8%).

Key Words: sepsis, severe sepsis, septic shock, resistant phenotype, risk factors.

Lista de abreviaturas

UTI A	Unidade de Terapia Intensiva de Adultos
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
CGP	Cocos Gram-positivo
BGN	Bacilos Gram-negativo
NNISS	National Nosocomial Infections Surveillance System
CVC	Cateter Vascular Central
SV	Sonda Vesical
VM	Ventilação Mecânica
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
CLSI	The Clinical and Laboratory Standards Institute
WHO	World Health Organization
DDD	Dose Diária Definida (para antibióticos)
CDC	Center for Disease and Control Prevention
SARI	Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen
SCON	<i>Staphylococcus</i> Coagulase Negativo
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina
MRSCON	<i>Staphylococcus</i> Coagulase Negativo Resistente a Meticilina
BPM	Batimentos Por Minuto

Lista de Ilustrações

Tabela	Página
Tabela 1. Características gerais dos pacientes avaliados na UTIA HC-UFU no período de abril a dezembro de 2007.	16
Tabela 2. Incidência de infecção hospitalar e comunitária em 403 pacientes analisados na UTIA HC-UFU	17
Tabela 3. Incidência de sepse em 403 pacientes analisados na UTIA HC-UFU	19
Tabela 4. Sinais e sintomas de pacientes com sepse observado pelos intensivistas na UTIA HC-UFU (critérios do CDC)	20
Tabela 5. Etiologia de sepse quanto a sua natureza em pacientes internados na UTIA HC-UFU	21
Tabela 6. Uso de antibióticos na UTIA HC-UFU, e Dose Diária Definida de vancomicina, carbapenêmicos e cefalosporinas utilizados	23
Tabela 7. Frequência de fenótipos de resistência dos microrganismos isolados dos casos de sepse em pacientes internados na UTIA HC-UFU	24
Tabela 8. Fatores de risco e mortalidade em pacientes com sepse na Unidade de Terapia Intensiva de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia: Estudo caso x controle.	25
Tabela 9. Incidência de pacientes colonizados por <i>Staphylococcus aureus</i> na UTIA HC-UFU	25
Tabela 10. Fatores de risco para pacientes não colonizados com MRSA em UTIA HC-UFU	26
Gráfico 1: Distribuição de microrganismos na sepse primária	22
Gráfico 2: Distribuição de microrganismos na sepse secundária	22

1 INTRODUÇÃO

As infecções adquiridas nos hospitais representam um problema de saúde pública em todos os países (Okeke, *et al.*, 2005), sendo uma das principais causas de morbidade, mortalidade e custos (Gastmeier, *et al.*; 1998). As infecções hospitalares afetam cerca de 30% dos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) estando associadas com uma maior morbi-mortalidade, apresentando taxas que variam significativamente, entre 9 e 37% dependendo do tipo de UTI estudada, segundo dados de estudos multicêntricos realizados na Europa (Vincent, 2003) e nos Estados Unidos (Diekema *et al.*, 2003).

Pacientes em UTIs geralmente são imunocomprometidos devido a idade avançada, comorbidades, e são submetidos à procedimentos invasivos, tais como ventilação mecânica, cateterismo vascular central e sonda vesical, além da exposição a múltiplos antibióticos durante o tratamento, fatores que predispõem a ocorrência de infecções hospitalares. Alguns desses fatores de risco, principalmente os procedimentos invasivos e uso de antibióticos também predispõem a colonização e subsequente infecção por bactérias resistentes (Pittet, Harbath, 1998).

As infecções hospitalares mais freqüentes em pacientes críticos são: pneumonias (46.9 %), infecções urinárias (17.9 %) e infecções de corrente sanguínea (12%), com a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) a infecção mais freqüente nestas unidades (Safdar *et al.*, 2005). De acordo com estudos baseados no sistema NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance), 83% dos episódios de pneumonia hospitalar ocorrem em pacientes sob ventilação mecânica, e 87% das infecções sanguíneas primárias são associadas com catéter vascular central (CDC NNIS, 2004).

As bacteremias/fungemias são classificadas em primárias e secundárias; não há foco de infecção conhecida nas primárias, sendo usualmente relacionadas a “devices” intravasculares (Hugonnet *et al.*, 2004). Elas são definidas pela presença do mesmo microrganismo no sangue e na

ponta do cateter e ausências clínica e microbiológica de sítio de infecção extra-vascular, ao contrário das secundárias em que há um foco de infecção fora do sistema vascular, usualmente no pulmão ou sítio de cirurgia abdominal (Munford, 2005).

A sepse é definida como uma resposta sistêmica a infecção, associada com hemocultura positiva e presença de dois ou mais dos seguintes sinais/sintomas: frequência respiratória maior que 20/minuto, frequência cardíaca maior que 90 bpm, hipertermia (temperatura corporal maior ou igual a 38°C) ou hipotermia (temperatura corporal menor ou igual a 35°C), leucocitose (contagem global de leucócitos maior que 12.000 células/mm³) ou leucopenia (contagem global de leucócitos menor que 4.000 células/mm³) (Vincent *et al.*, 2002). Sepse clínica é considerada quando da não confirmação microbiológica (Munford, 2005). A sepse é definida como grave quando associada a hipotensão (pressão sistólica menor que 90 mmHg), que pode ser revertida pelo tratamento através da administração de fluidos sem a necessidade de agentes vasopressores (Eggimann; Pittet, 2001). Quando esta hipotensão associada a perfusão tissular anormal, além da acidose láctica, oligúria e “status” mental alterado, com exigência de medicamentos vasoativos, ela é definida como choque séptico (Sakorafas, *et al.*, 2007).

A sepse evolui freqüentemente para a disfunção de um ou mais órgãos e o risco de morte aumenta entre 15 – 20% para cada órgão que entra em falência. As disfunções orgânicas mais freqüentes são: neurológica, respiratória, cardiovascular, renal, hepática e hematológica (Pérez , Foncea, 2000; Linde-Zwirble, Angus, 2004).

Nos Estados Unidos, a incidência de sepse grave é de 751.000 casos por ano e a taxa de mortalidade é de 28,6%. Na Europa, em um estudo envolvendo 14.364 pacientes admitidos em 28 UTIs, 24% das infecções hospitalares foram correspondentes a sepse grave e 30% a choque séptico (Vincent *et al.*, 2002). Nos Estados Unidos, o tratamento de sepse custa anualmente \$16.7 bilhões (Yu *et al.*, 2003), enquanto na Europa o total de custos é superior a \$20 bilhões por ano (Zuev *et al.*, 2006).

Estudos epidemiológicos apontam mudanças na etiologia de sepse a partir da década de 90, com os cocos Gram positivos (CGP) superando os bacilos Gram negativos (BGN) com taxas de 55% vs 45% (Pérez, Fonca; 2000). Um dos fatores deste aumento se deu em função do aumento de infecções associadas ao cateter vascular central (CVC) (Diekema, 2003). O *Staphylococcus aureus* é o principal representante do grupo e, responsável por aproximadamente 20% das infecções, seguido do *Staphylococcus* coagulase negativos (SCON) (13,3%) (Pfaller, 1998; Diekema *et al.*, 2003) e, entre os patógenos Gram-negativos aproximadamente 67% das infecções são causadas por membros da família *Enterobacteriaceae*, seguidos da *Pseudomonas aeruginosa* (25%) (Hugonnet *et al.*, 2004).

Considerando apenas as infecções de origem secundárias, também foram observadas mudanças nas últimas duas últimas décadas, sendo o pulmão relatado como o principal foco, responsável por 40% das infecções de origem secundária, substituindo o trato gastrointestinal que antes era o principal foco, seguindo-se pelas infecções no trato urinário (10%) (Vincent, Abraham, 2005).

Os patógenos mais associados com a etiologia das infecções de corrente sanguínea incluem os CGP (55%), com destaque para o *Staphylococcus aureus* (20%) (Pfaller, 1998; Diekema, *et al.* 2003), e por BGN (38%) como *Enterobacter aerogens*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (Eggimann *et al.*, 2001, Diekema, *et al.*, 2003).

A patogênese das infecções associadas ao CVC é multifatorial e complexa. A aderência microbiana e colonização dos catéteres incluem fatores como: (a) proteínas séricas, (b) fatores microbianos e (c) o polímero do catéter. O CVC é colonizado nas regiões extra e intra-luminal, a partir de microrganismos provenientes da pele no sítio de inserção em catéteres de curta duração (tempo menor que 5 dias) e da contaminação do canhão do catéter pelas mãos de profissionais de saúde nos de longa duração (tempo maior que 5 dias), respectivamente. Em pacientes de UTIs, há

também evidências da importância da translocação de microrganismos da microbiota intestinal a partir da mucosa, seguido de bacteremia e conseqüentemente a adesão da ponta do catéter (Safdar, Maki; 2002). A formação de biofilme na superfície do catéter é de grande importância nas infecções por microrganismos como *SCON*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Candida albicans* e *Candida* “não albicans”, que se caracterizam pela produção de uma matriz polissacarídica extracelular e de maior resistência aos antibióticos (Basile-filho *et al.*, 1998; Liversly *et al.*, 1998).

Um fator de risco para sepse e sepse grave é a colonização nasal e infecção de sítio cirúrgico prévia ao cateterismo e a cirurgia respectivamente, por microrganismos como *Staphylococcus aureus*, particularmente amostras resistentes a meticilina/oxacilina (Hartstein *et al.*, 2004) . Os pacientes de risco para esta colonização incluem: os internados na UTI, uso de procedimentos invasivos e uso de antibióticos (Marshall *et al.*, 2004) .O *Staphylococcus aureus* é um dos principais agentes de sepse (Moellering, 1998) e, o microrganismo é muitas vezes (~ 50%) multirresistente, inclusive aos aminoglicosídeos, macrolídeos, rifampicinas, fluorquinolonas além dos β -lactâmicos (Souza *et al.*, 2005).

Para uma melhor avaliação dos pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU foi realizada ainda a classificação dos mesmos através de um “score” clínico específico para avaliar a gravidade dos mesmos no momento de sua internação na unidade, denominado de ASIS (Score da Média de Gravidade da Doença). Este “score” é realizado através de uma pontuação que varia entre 1 a 5, sendo analisado no momento da internação do paciente, aumentando de acordo com a gravidade do quadro clínico, seguindo a seguinte pontuação: 1- Pacientes cirúrgicos que necessitam apenas de observação de rotina; 2- Pacientes não cirúrgicos fisiologicamente estáveis que necessitam de observação durante o dia e a noite; 3- Pacientes que necessitam de contínuos cuidados de enfermagem e monitoramento; 4- Pacientes fisiologicamente instáveis que necessitam de cuidados de enfermagem e cuidados médicos e freqüentemente precisam de ajuste na terapia e, 5- Pacientes fisiologicamente instáveis que estão em coma ou em choque e necessitam de

ressuscitação cardíaco-pulmonar ou cuidados médicos intensivos e cuidados de enfermagem com reavaliação freqüente (Rosenthal *et al.*, 2006).

O diagnóstico de sepse nem sempre é simples e, em pacientes com várias co-morbidades nas UTIs, o isolamento de microrganismos pode ser difícil principalmente em pacientes já tratados com antibióticos. Considerando as elevadas morbidade e mortalidade associadas tanto com sepse de natureza comunitária quanto hospitalar, os médicos intensivistas sistematicamente adotam a conduta de cobertura precoce, empírica, ampla com antibióticos de largo espectro (Manthous, Amoateng-Adjepong, 2000). No entanto, mesmo quando a resposta a terapia inicial é satisfatória, o espectro de cobertura do antibiótico deve ser estreitado quando o microrganismo responsável pela infecção é identificado, e o seu espectro de resistência definido, para limitar o risco de superinfecção resultante da emergência de bactérias resistentes, de efeitos colaterais e limitar os custos (Vincent, 2003).

Nos últimos anos vêm crescendo a adesão ao emprego da prática do descalonamento de antibióticos, como a melhor estratégia para lidar com infecções graves em pacientes de UTIs (Kollef, 2006). Ela é definida como um processo em dois estágios: o primeiro implica na administração de antibióticos de largo espectro nas primeiras 24 horas da suspeita clínica de infecção e o segundo consiste no estreitamento do espectro com base nos resultados microbiológicos (identificação do agente e espectro de sensibilidade aos antibióticos). Esta abordagem resulta nas seguintes mudanças: a) redução da terapêutica antibiótica para menos de 5 dias quando de cultura negativa e, b) substituição do antibiótico de largo para de pequeno espectro com base nos dados fornecidos pelo laboratório de microbiologia (Zell, Goldmann, 2007).

A elaboração do projeto considerou a importância das infecções de corrente sanguínea no contexto de morbi-mortalidade e custos em pacientes internados em UTIs no mundo, com mortalidade variando de 25-50%, disponibilizando maiores informações microbiológicas e, epidemiológicas, que auxiliem a implementação de políticas de controle do uso de antibióticos e da diminuição de infecções adquiridas nestas unidades.

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

Determinar a taxa de incidência de sepse clínica e sepse com critérios microbiológicos, sepse grave e choque séptico, de naturezas comunitária e hospitalar em pacientes críticos e sua evolução até alta ou óbito.

Objetivos específicos

- Avaliar a proporção de sepse diagnosticada com critérios microbiológicos e sepse clínica;
- Avaliar a proporção de bacteremias/infecções de corrente sanguínea primárias e secundárias;
- Analisar os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos para estas infecções, com ênfase especial nos antibióticos;
- Determinar a etiologia das bacteremias bem como o espectro de resistência dos isolados aos antimicrobianos;
- Avaliar a dose diária definida (DDD) de antibióticos (carbapenêmicos, vancomicina e cefalosporinas de terceira e quarta geração) e sua relação com a etiologia/fenótipos responsáveis pela etiologia das infecções de corrente sanguínea.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Hospital

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia é um hospital de ensino, com 500 leitos, que oferece nível terciário de atendimento. A Unidade de Terapia Intensiva é uma unidade mista, clínico-cirúrgica com 15 leitos.

3.2 Desenho do Estudo

● Foi realizado um estudo observacional longitudinal de casos de sepse, através de um sistema de busca ativa, na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia através de dois sistemas de vigilância descritos a seguir.

As definições utilizadas foram as seguintes:

● Os correspondentes a infecção hospitalar foram aquelas recomendadas pelo “Centers for Disease Control” (Hugonnet *et al.*, 2004). Infecção Hospitalar é aquela que não está presente ou em incubação no momento da admissão do paciente no hospital e que se manifeste após 48 horas de internação na UTI ou 48 horas após inserção de CVC.

● *Bacteremia*: presença de bactérias na corrente sanguínea, comprovada laboratorialmente (Hugonnet *et al.*, 2004);

● *Sepse clínica*: exige dois ou mais dos seguintes sintomas ou sinais sem outra causa documentada: temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca > 90 batidas/min, contagem de leucócitos > 12.000 células/ mm^3 ou < 4.000 células/ mm^3 , frequência respiratória > 20 /min ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg (Remick, 2007);

● *Sepse grave*: quando a sepse está associada a manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica, caracterizada por acidose láctica, oligúria ou alteração do nível de consciência, ou hipotensão arterial com pressão sistólica < 90 mm Hg – porém, sem a necessidade do uso de agentes vasopressores (Sakorafas *et al.*, 2007).

● *Choque séptico*: quando a hipotensão ou hipoperfusão induzido pela sepse é refratária à ressuscitação volêmica adequada e há necessidade da administração de agentes vasopressores (Sakorafas *et al.*, 2007).

● *Infecção sanguínea primária*: bacteremia/candidemia sem documentação de infecção em sítio conhecido (Basile-Filho *et al.*, 1998).

● *Infecção sanguínea secundária*: quando da presença do mesmo microrganismo no sangue e em outro sítio anatômico infectado como pulmão, infecção de sítio de cirurgia gastro-intestinal .

● *Terapia antibiótica apropriada*: quando o microrganismo isolado no sangue for susceptível a um dos antibióticos utilizados no tratamento empírico do paciente (Diekema *et al.*, 2003).

● *Mortalidade total*: relação entre o número de óbitos durante a internação hospitalar, independentemente da causa e de pacientes com bacteremia, sepse clínica, sepse grave ou choque séptico (Diekema *et al.*, 2003).

3.2.1 Vigilância através de busca ativa de pacientes

Os pacientes incluídos no estudo foram aqueles com sepse e choque séptico, avaliados durante o período de internação até alta ou óbito, através de visitas diárias na Unidade no período de abril a dezembro de 2007. Paralelamente, foi coletado um “swab” nasal nas primeiras 24 horas de internação, e semanalmente até alta ou óbito ou até confirmada a positividade para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Uma ficha individual, seguindo os modelos do NNISS (“National Nosocomial Infectious Surveillance”(Anexo 1) foi preenchida levando-se em consideração os dados demográficos, uso de antimicrobianos, tempo de internação, co-morbidades, uso de procedimentos invasivos, presença na UTI, presença de sepse clínica, sepse com e sem critérios microbiológicos, agentes microbianos, espectro de resistência aos antimicrobianos sepse grave e choque séptico.

3.2.2 Vigilância Laboratorial

As amostras provenientes de microrganismos recuperados de sangue e outros espécimens clínicos foram obtidas no Laboratório de Microbiologia do Hospital de Clínicas.

3.2.3 Técnicas Microbiológicas

Hemoculturas

Foram realizados pela rotina do laboratório de microbiologia do HC-UFG. O sangue foi coletado por punção periférica através do CVC e a cultura realizada inoculando-se 5-10mL de sangue em um frasco do sistema comercial automatizado Bactec/alert® (Vitek System). A cultura positiva foi subcultivada em placas com Ágar MacConkey e Ágar Sangue, incubadas a 35°C por 24/48 horas e posteriormente identificadas.

3.3 Pesquisa de colonização nasal

Foi realizada nas primeiras 24 horas de internação, e a seguir semanalmente até alta ou óbito, e obtenção de cultura positiva para *S.aureus* resistente a metilina, através de “swab” que foi colocado em tubo de ensaio contendo 1mL de salina estéril. No laboratório, o tubo foi agitado em Vortex e inoculado em Ágar Manitol Salgado sem e com 6µg/mL de oxacilina, para detecção de *Staphylococcus aureus* e MRSA, respectivamente. Após o crescimento bacteriano na cultura em ágar manitol salgado, foi realizada a identificação das amostras de *Staphylococcus aureus* utilizando os seguintes testes: fermentação do manitol, morfologia celular através de características observadas na coloração de Gram, produção de catalase, e testes presença de coagulase, comparado com amostra controle positiva e negativa.

3.3.1 Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos

Teste de triagem em agar incorporado com oxacilina

Todas as amostras de *S.aureus* provenientes de colonização foram submetidas ao cultivo em Ágar Mueller-Hinton com 6 µg/mL de oxacilina e 4% de NaCl para detecção de resistência à oxacilina de acordo com técnica recomendada pelo CLSI (“The Clinical and Laboratory Standards Institute”) (CLSI, 2005). Inocularam-se volumes de 5 µL (5×10^6 UFC/mL) com aplicador de “Steer”. Em todos os procedimentos foi realizado cultivo com amostras controles com sensibilidade conhecida.

3.3.2 Teste de Difusão em Gel

As amostras de *S.aureus* foram submetidas à avaliação frente a antimicrobianos testados para cada grupo de microrganismos, seguindo-se a metodologia do CLSI (2005), utilizando-se os seguintes discos de antimicrobianos: rifampicina (5µg), ceftriaxona (30µg), clindamicina (2µg), tetraciclina (30µg), sulfazotrim (25µg), cefoxitina (30µg), ciprofloxacina (5µg), gentamicina (10µg), vancomicina (30µg), cloranfenicol (30µg), eritromicina (15µg), amicacina (30µg) e levofloxacina (5µg) para as amostras hospitalares. Entre os espécime de origem comunitária os discos testados foram: sulfazotrim (25µg), cefoxitina (30µg), gentamicina (10µg), rifampicina (5µg), eritromicina (15µg), tetraciclina (30µg), ciprofloxacina (5µg) e clindamicina (2µg). Foi usado como controle cepas ATCC de sensibilidade conhecida.

3.4 Consumo de Antibióticos

As prescrições de antibióticos foram revisadas durante visitas, considerando o uso

terapêutico ou profilático, classe e número de prescrições/paciente. Foram avaliadas quando às doses definidas diárias (DDD) por 1000 pacientes/dia, os seguintes antibióticos: carbapenêmicos, cefalosporinas de 3^a e 4^a gerações e vancomicina. As prescrições de antibióticos foram consideradas se terapêutica ou profilática, e segundo a classe e número de prescrições/paciente, avaliando-se a dose diária definida (DDD) por 1000 pacientes/dia, como proposto pela WHO (Organização Mundial da Saúde). O DDD por 1000 pacientes-dia (DDD_N) foi obtido de acordo com a seguinte fórmula:

DDD: Consumo do antibiótico em gramas

“ Dose Diária Definida”

em seguida,

DDD_N : DDD X 1000

Nº Pacientes/Dia

Os demais resultados foram calculados através de regra de três simples.

3.5 Termo de Consentimento e Comissão de ética

Antes da coleta todos os pacientes incluídos no estudo ou seus responsáveis foram esclarecidos sobre os objetivos do trabalho proposto e a coleta só foi realizada mediante a concordância e do termo de consentimento Livre e Esclarecido.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia.

3.6 Análise Estatística

A análise estatística dos fatores de risco para sepse e foram realizados utilizando-se o teste do χ^2 para comparação entre os valores percentuais (variáveis qualitativas) e o teste exato de Fisher quando o n for igual ou menor que cinco. Os fatores de risco foram comparados individualmente versus uma variável resposta (análise univariada) através de tabelas contingência do tipo dois por dois (2 x 2).

4 RESULTADOS

As características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes incluídos no estudo estão na tabela 1. O estudo incluiu 403 pacientes, 60% do sexo masculino, com média de idade de 51,8 anos (variação de 13 a 87 anos), 87 (21,6%) com trauma e 134 (33,2%) cirúrgicos. As comorbidades mais frequentes incluíram Diabetes Mellitus/nefropatas (31,5%) e cardiopatias (30,7%). A maioria dos pacientes (80,3%) apresentou mais de 2 procedimentos invasivos com destaque para o uso de CVC (85,3%), seguido de sonda vesical (SV) (78,1%).

Tabela 1. Características gerais dos pacientes avaliados na UTIA HC-UFU no período de abril a dezembro de 2007

Características	Pacientes = 403 (%)
Nº de pacientes/dia	442
Tempo de internação na UTI, X (dias) dos pacientes sem sepse	7,3
Idade, X (anos)	51,8 (13- 87 anos)
Masculino / Feminino	242 (60,0) / 161 (40,0)
Categoria de internação:	
Clínico	182 (45,2)
Cirúrgico	134 (33,2)
Trauma	87 (21,6)
Transferência:	
Emergência	97 (24,0)
Clínica Médica	62 (15,4)
Cirúrgica	186 (46,2)
Outro*	58 (14,4)

Co-morbidades	
Neoplasia	19 (4,7)
Cardiopatía	124 (30,7)
Diabetes Mellitus/Nefropatia	127 (31,5)
Vascular	112 (27,8)
Infecção	21 (5,2)
Pneumopatias	75 (18,6)
Outras**	57 (14,1)
Número de co-morbidades	
Nenhuma	99 (24,5)
Uma	146 (36,2)
Duas ou mais	158 (39,2)
Procedimentos invasivos	
N ≥ 2	324 (80,3)
Cateter Vascular Central	344 (85,3)
Ventilação Mecânica	196 (48,6)
Sonda Vesical	315 (78,1)
Média do score ASIS***	2,75
Mortalidade total	
Mortalidade dentro da Unidade de Terapia Intensiva	103 (25,5)
Mortalidade fora da Unidade de Terapia Intensiva	74 (71,8)
Mortalidade fora da Unidade de Terapia Intensiva	29 (28,2)

* *Pacientes provenientes de outras unidades de saúde, outro hospital ou outra cidade*

** *Demais co-morbidades tais como doença hepática, pneumonia, HIV, gravidez*

*** *Score que considera pontuação de 1 a 5 (aumentando de acordo com a gravidade) de acordo com as características do paciente quando internado na UTI.*

As taxas de pacientes com infecções hospitalares e comunitárias foram de 64,2% e 39,6%, respectivamente, com a maioria do primeiro grupo (72%) adquirida na unidade (tabela 2).

Tabela 2. Incidência de infecção hospitalar e comunitária em 403 pacientes analisados na UTIA HC-UFU no período de abril a dezembro de 2007

Taxas	Pacientes = 403 (%)
Taxa de IH/1000 pacientes dia	21,0
Taxa de infecção na UTI/1000 pacientes dia	26,3

Tempo médio (dias) entre admissão na UTI e desenvolvimento de sepse	10,4
Tempo de internação pacientes com sepse, média (dias)	22,05
Pacientes com infecção	154 (38,2)
Hospitalar	99 (64,2)
Adquiridas na Unidade de Terapia Intensiva	70 (70,7)
Adquiridas fora da Unidade de Terapia Intensiva	29 (29,3)
Comunitárias	61 (39,6)

A sepse de natureza hospitalar respondeu por 54,5% das infecções hospitalares, enquanto entre as infecções de natureza comunitária a proporção de sepse foi menor (34,4%). No total verificou-se 442 pacientes/dia (cálculo que leva em conta a média do número total de pacientes internados na unidade/dia, durante o período analisado) e uma incidência de sepse clínica, grave e choque séptico por 1000 pacientes/dia de 8,2, 5,0 e 3,1, respectivamente. O tempo de internação dos pacientes com sepse (22 dias) foi aproximadamente 3 vezes maior do que o observado para aqueles sem esta síndrome infecciosa (7,3 dias). As frequências de mortalidade total nestes pacientes foi de 15,4%, 35,6% e 50% naqueles com sepse clínica, sepse grave e choque séptico, respectivamente, sendo a maioria (60%) dos óbitos durante o período da investigação relacionados com a sepse hospitalar. Nos pacientes com sepse verificou-se documentação microbiológica em 61,3% dos casos. Estes dados estão evidenciados na tabela 3.

No total as frequência de sepse primária e secundária foram semelhantes com 53,3% (primária) e 46,7%, com o pulmão representando o foco predominante (37,2%), seguido do gastrointestinal (31,4%) no último grupo, conforme exposto na tabela 3. O diagnóstico microbiológico foi confirmado em 58,6% dos casos de sepse primária e 57,1% das secundárias (tabela 3).

Tabela 3. Incidência de sepse em 403 pacientes analisados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de abril a dezembro de 2007

Taxas	Pacientes = 403 (%)
Sepse	75 (18,6)
Hospitalar	54 (72,0)
Dentro da Unidade de Terapia Intensiva	40 (74,0)
Fora da Unidade de Terapia Intensiva	14 (26,0)
Comunitárias	21 (28,0)
Classificação sepse	
Sepse clínica	23 (30,6)
Sepse grave	32 (42,7)
Choque séptico	20 (26,7)
Sepse primária/secundária	
<i>Sepse primária</i>	44 (58,6)
CVC*	28 (63,6)
Sangue	16 (36,4)
<i>Sepse secundária</i>	31 (41,4)
Pulmão	13 (42,0)
Abdominal	11 (35,4)
Cirúrgico	4 (13,0)
Outro	3 (9,6)
Diagnóstico microbiológico	
Sim	46 (61,3)
Não	29 (38,7)
Sepse hospitalar	38 (70,3)
Sepse comunitária	8 (38,0)
Taxa de sepse/1000 CVC dia	16,5
Taxa de sepse/1000 pacientes dia	15,9
Taxa de sepse clínica/1000 pacientes dia	8,2
Taxa de sepse grave/1000 pacientes dia	5,0
Taxa de choque séptico/1000 pacientes dia	3,1
Mortalidade dos pacientes com sepse	26 (34,6)
Sepse clínica	4 (15,4)
Sepse grave	9 (34,6)
Choque séptico	13 (50,0)
Tempo médio de morte (dias) após o diagnóstico de sepse	12,2

*CVC: Cateter Vascular Central

O diagnóstico de sepse foi reavaliado segundo as definições do CDC, sendo que entre os pacientes diagnosticados com sepse os sinais clínicos que mais estiveram presentes foram a hipertermia (maior que 38° C) e o aumento da frequência cardíaca acima de 90bpm (Tabela 4).

Tabela 4. Sinais e sintomas de pacientes com sepse observado pelos intensivistas na Unidade de Terapia Intensiva adulta do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (critérios do CDC), no período de abril a dezembro de 2007.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	N=75 (%)
Microbiológico	46 (61,3)
Hipertermia	55 (73,3)
Hipotermia	10 (13,3)
Leucocitose	46 (61,3)
Leucopenia	2 (2,6)
Frequência cardíaca > 90bpm	49 (65,3)
Frequência respiratória > 20irpm	40 (53,3)
Paco2 < 32mmhg	29 (38,6)
Uso de vasopressor	44 (58,6)

A frequência de sepse comunitária na população estudada foi expressiva (28%), sendo 12,5% e 87,5% dos casos, respectivamente de natureza primária e secundária. A existência de critérios microbiológicos foi mais alta, (70,3%) na sepse hospitalar do que na comunitária (38,0%) (tabela 3).

Nos pacientes com sepse comunitária, o número de microrganismos recuperados foi pequeno (37,5%) com predomínio (66,6%) de BGN (BGN). Nos casos de sepse hospitalar a participação de CGP e BGN foi semelhante com destaque para o *Staphylococcus* coagulase negativo (83,3%) entre os Gram positivos e membros da família *Enterobacteriaceae* (58,0%) entre os Gram negativos. Os dados relacionados à etiologia de sepse quanto a sua natureza estão na tabela 5.

Tabela 5. Etiologia de sepse quanto a sua natureza em pacientes internados na UTI de adultos do HC da UFU, no período de abril a dezembro de 2007

Microrganismo	SEPSE	
	Hospitalar N = 40 (%)	Comunitário N = 10 (%)
Cocos Gram positivo	18 (45,0)	4 (40,0)
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	15 (83,3)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (11,1)	2 (50,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (5,6)	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	2 (50,0)
Bacilos Gram negativos	19 (47,5)	6 (60,0)
Família <i>Enterobacteriaceae</i>	11 (58,0)	4 (66,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (21,0)	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (21,0)	2 (33,3)
<i>Candida spp.</i>	3 (7,5)	0

A análise microbiológica considerando a divisão entre sepse primária e secundária evidenciou o predomínio dos cocos Gram positivo (58,7%) na sepse primária e, na sepse de origem secundária os principais agentes são os bacilos Gram negativo, sendo responsáveis por 71,4% dos casos (gráficos 1 e 2).

Gráfico 1: Distribuição de microrganismos na sepse primária
N = 29

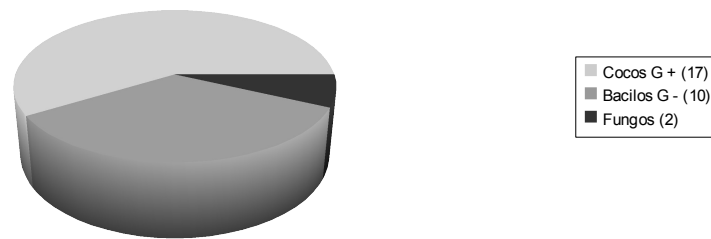
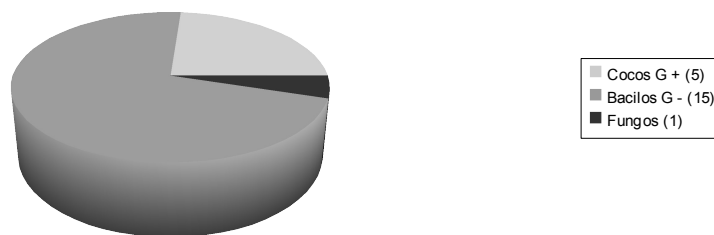


Gráfico 2: Distribuição de microrganismos na sepse secundária
N = 21



A maioria dos pacientes (60%) utilizou algum antibiótico durante a internação, sendo que destes, cerca de 62% dos pacientes utilizaram dois ou mais antibióticos. O uso terapêutico e profilático de antibióticos foi de 73,6% e 26,7%, respectivamente. Dentre os pacientes em uso terapêutico de antimicrobianos, cujo patógeno foi comprovado microbiologicamente, e o respectivo espectro de resistência havia sido determinado, em cerca de 75% o uso de antibiótico foi correto, enquanto em aproximadamente 25,0% dos pacientes o uso foi incorreto visto que o fármaco utilizado não foi compatível com o espectro de resistência previamente determinado (Tabela 6).

Tabela 6. Uso de antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva adulta do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, e Dose Diária Definida de vancomicina, carbapenêmicos e cefalosporinas utilizados no período entre abril e dezembro de 2007.

Antimicrobianos	N = 403 (%)
Sim	243 (60,3)
N ≥ 2	150 (61,7)
Uso terapêutico	179 (73,6)
Uso profilático	64 (26,3)
Cefalosporinas 3^a / 4^a geração	563,3
DDD Ceftazidima	0,65
DDD Ceftriaxona	98,8
DDD Cefepima	463,8
Vancomicina	
DDD Vancomicina	119,0
Carbapenêmico	266,5
DDD Meropenem	198,8
DDD Imipenem	67,7
Uso de antimicrobianos em pacientes com sepse (N = 75)	
Terapêutica Adequada*	40 (53,3)
Terapêutica Inadequada**	35 (46,7)

* Uso de antibiótico adequadamente administrado após a determinação do patógeno e de seu espectro de resistência

** Uso de antibiótico de maneira inadequada mesmo após a determinação do patógeno e de seu espectro de resistência.

*** Uso de antibiótico sem confirmação microbiológica do patógeno e de seu espectro de resistência.

Os dados de consumo de cefalosporinas de terceira e quarta gerações, carbapenêmicos e vancomicina em termos de DDDs está na tabela 6; sobressaindo-se as cefalosporinas, principalmente pelo uso de cefepime (563,3), seguido dos carbapenêmicos (266,5) e vancomicina (119,0).

A presença de fenótipos de resistência epidemiologicamente importantes foi expressiva (≥ 50%), incluindo: MRSA (50%), *Staphylococcus* coagulase negativo resistente a meticilina

(MRSCON) (60,0%), *Enterobacteriaceae* resistente a cefalosporinas de terceira e quarta gerações (72,7%) e *P.aeruginosa* resistente ao imipenem (50%); dados evidenciados na tabela 7.

Tabela 7. Frequência de fenótipos de resistência dos microrganismos isolados dos casos de sepse em pacientes internados na UTI-A do HC-UFU no período de abril a dezembro de 2007.

Microrganismo	N = 36 (%)
<i>S.aureus</i>	2 (5,5)
MRSA*	1 (50,0)
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	15 (41,6)
MRSCON**	9 (60,0)
Família <i>Enterobacteriaceae</i>	11 (30,5)
Resistente a cefalosporina de 3ª e 4ª geração	8 (72,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (11,2)
Resistente a imipenem	2 (50,0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (11,2)
Resistente a cefalosporina de 3ª e 4ª geração	4 (100,0)

* *Staphylococcus aureus* resistente a metilina

** *Staphylococcus coagulase negativo* resistente a metilina

A análise univariada de fatores de risco para sepse apontou como fatores de risco estatisticamente significativos o tempo de internação maior ou igual a cinco dias, tempo de cateterização maior ou igual a cinco dias, uso de nutrição parenteral e uso de antibióticos, como demonstrado na tabela 8.

Tabela 8. Fatores de risco e mortalidade em pacientes com sepse na Unidade de Terapia Intensiva de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de abril a dezembro de 2007: Estudo caso x controle.

Fator de risco	Caso n = 75 (%)	Controle n = 328 (%)	P	OR
Idade ≥ 60 anos	20 (26,6)	115 (35,0)	0,16	0,67
Tempo de internação ≥ 5 dias	61 (81,3)	164 (50,0)	< 0,01	4,36
ASIS*	3,1	2,6	ND	ND

Nutrição parenteral	53 (70,6)	109 (33,2)	< 0,01	4,84
Cirurgia	40 (53,3)	189 (57,6)	0,5	0,84
Cateterização ≥ 5 dias	56 (74,6)	121 (36,9)	< 0,01	5,04
Uso de antibióticos	73 (97,3)	170 (51,2)	< 0,01	33,92
≥ 2 antibióticos	63 (84,0)	86 (26,2)	< 0,01	14,77
Mortalidade	26 (34,6)	77 (23,4)	0,04	1,73

* Score que considera pontuação de 1 a 5 (aumentando de acordo com a gravidade) de acordo com as características do paciente quando internado na UTI.

Nesta investigação os dados referentes a colonização de pacientes internados na UTI adulta do HC-UFU demonstrou uma taxa de colonização para *S.aureus* superior a 50%, sendo que destes cerca de 30% estavam colonizados com *S.aureus* resistente a meticilina (MRSA) (tabela 9).

Tabela 9. Incidência de pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* na Unidade de Terapia Intensiva adulta do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de abril a dezembro/ 2007.

Taxa	Pacientes N° = 304 (%)
Colonização por <i>S. aureus</i>	161 (52.9)
Sensíveis a Meticilina	112 (69.6)
Resistentes a Meticilina	49 (30.4)
Colonização por <i>MRSA</i> *	49 (16.11)
Origem hospitalar	39 (79.6)
Origem comunitária	10 (20.4)
UTI	19 (38.78)
Fora da Unidade de Terapia Intensiva**	30 (61.22)

* *S. aureus* resistente a meticilina.

** Colonização nas primeiras 24 horas de internação na UTI.

Quando da análise estatística entre indivíduos colonizados com MRSA e indivíduos não colonizados para *S.aureus*, os resultados obtidos evidenciaram taxas estatisticamente significativas para colonização entre aqueles pacientes em uso de mais de dois procedimentos invasivos, tendo a traqueostomia um importante papel e, o uso de antibióticos que também apresentou significância, como demonstrado na tabela 10.

Tabela 10. Fatores de risco para pacientes colonizados com MRSA em relação aos não colonizados, em Unidade de Terapia Intensiva adulta do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de abril a dezembro de 2007.

Fatores de risco	MRSA N= 49 (%)	Não Colonizados N= 143(%)	P	OR	IC
Idade					
≥ 60 (13 – 87)	14	46	0,77	0,84	0,39 – 1,81
Sexo					
Masculino	34	93	0,7	1,22	0,58 – 2,60
Feminino	26	65	0,45	1,36	0,67 – 2,74
Tempo Hospitalização					
7≤* dias (1-42)	30	63	0,05*	2,01	0,98 – 4,11
Comorbidades					
Sim	39	115	0,93	0,95	0,98 – 4,11
Não	21	50	0,41	1,40	0,68 – 2,85
Procedimentos Invasivos					
N ≥2	49	117	0,002		
▪CVC	38	92	0,12	1,92	0,85 – 4,37
••VM	35	80	0,08	1,97	0,93 – 4,23
•••SV	36	83	0,08	2,0	0,93 – 4,37
*Traqueostomia	18	28	*0,02	2,38	1,10 – 5,16
Cirurgia	42	110	0,26	1,80	0,69 – 4,85
Uso de antibióticos					
*Sim	43	68	*<0,001	7,9	2,98 – 12,12
* N ≥ 2	38	58	* 0,001	5,06	2,27 – 11,51

▪ Cateter Vascular Central, •• Ventilação Mecânica, ••• Sonda Vesical, * Fator estatisticamente significante

A análise do antibiograma (teste de difusão) realizada entre as amostras obtidas a partir dos pacientes colonizados evidenciou uma elevada taxa de resistência das amostras hospitalares em relação aos diferentes antibióticos testados, sendo observada uma resistência superior a 50% para sulfazotrim, gentamicina e ceftriaxona. Entre as amostras comunitárias, (exceto eritromicina e tetraciclina), os demais antibióticos se mostraram eficientes, com taxas elevadas de sensibilidade

5 DISCUSSÃO

Sepse é o resultado de uma interação complexa entre o microrganismo infectante e o sistema imunológico do indivíduo, fazendo com que ocorra resposta inflamatória e de coagulação (Russell, 2006). A patogênese da sepsé envolve um complexo processo de ativação celular que faz com que sejam liberados mediadores inflamatórios, ativação do sistema complemento e sistema fibrinolítico (Vincent, Abraham, 2005). A dificuldade na definição de sepsé em pacientes críticos é amplamente reconhecida principalmente no que diz respeito a sepsé e sepsé grave (Vincent, 2003).

As taxas de pacientes com infecções hospitalares e comunitárias no nosso estudo foram de 24,5% e 15,1%, respectivamente. Em relação ao primeiro grupo, 70,7% teve origem na própria unidade, o restante 29,3% foi adquirida em outras unidades do hospital. Resultado similar com frequência de infecções comunitárias alta (23,9%) foi relatado em estudo multicêntrico realizado no México por Ponce-de-Leon *et al.* (2000), bem como no Hospital de Clínicas em São Paulo por Toufen Jr. *et al.* (2003) (20,8%). As definições de sepsé no nosso trabalho seguiram os critérios do CDC (Hugonnet *et al.*, 2004) e o resultado revelou uma taxa semelhantes as relatadas no Brasil (Silva *et al.*, 2004), com taxa de 18%, e 54,5% de infecções hospitalares. No total os casos de sepsé apresentaram a seguinte distribuição: 30,6 % (sepsé clínica), 42,7% (sepsé grave) e 26,7% (choque séptico). A avaliação do diagnóstico realizada pelos intensivistas verificou uma frequência importante de 21% de casos falso negativo, quando da avaliação do paciente.

Em comparação com o estudo clássico de Rangel-Frausto (De-Léon-Rosales *et al.*, 2000) e dados relatados na literatura (Alberti *et al.*, 2005) verificou-se uma frequência bem mais elevada de sepsé severa (42,6% versus 11,5%), o que justifica uma reavaliação na unidade, em função de sua importância em termo de critérios terapêuticos e prognóstico.

A proporção de sepsé/bacteremias primária e secundária na nossa investigação foi semelhante, com cerca de 50% cada, sendo o pulmão o principal foco nas secundárias, respondendo por cerca

de 37% dos casos e o uso do CVC foi relacionado com o primeiro grupo em 65% dos casos. A sepse primária está usualmente (85%) associada à utilização de cateter vascular central e, apresenta uma mortalidade que varia de 12% a 25%, prolongando a hospitalização do paciente por 10 a 40 dias (Safdar, Maki; 2002) enquanto nas secundárias o pulmão é responsável por aproximadamente 50% dos casos (Eggimann, Pittet; 2001).

O impacto de sepse em pacientes criticamente doentes é subestimada pelos serviços de saúde e freqüentemente os estudos em países em desenvolvimento correlacionam a incidência de sepse com a idade mais avançada, maior número de doenças de base e procedimentos invasivos (Brun-Buisson *et al.*, 2004). Entre os fatores de risco para sepse em pacientes internados em UTIs destacam-se os procedimentos invasivos, principalmente o uso de CVC e prótese ventilatória, além do imunocomprometimento, idade avançada, co-morbidades como neoplasias e diabetes mellitus, além de cirurgias e trauma entre outros (Eggiman 2001; Safdar, Maki, 2002).

Os fatores de risco associados com sepse na nossa investigação numa análise univariada foram: tempo de internação maior ou igual a cinco dias, nutrição parenteral, tempo de cateterização vascular central maior que cinco dias e uso de antibióticos.

Aproximadamente 50% das infecções hospitalares ocorrem em UTIs (Weber *et al.* 1999), justificando o alto consumo de antibióticos nestas unidades (Bergmans *et al.*, 1997). O uso abusivo de antibióticos é fator importante na emergência de fenótipos de resistência e colonização por microrganismos resistentes (Rello *et al.* 1994). A prescrição destes medicamentos é feita nas primeiras 24 horas da suspeita clínica em função do prognóstico negativo (Rivers *et al.*, 2001). Quando esta intervenção não é feita, a terapêutica empírica é adotada visando a melhor cobertura possível e preferencialmente com base em dados epidemiológicos. Há relatos na literatura em que o uso inapropriado dos antimicrobianos está entre 41% a 91% (Mettler *et al.*, 2007).

O problema de resistência é mais significativo nas UTIs, onde verifica-se uma freqüência

cada vez mais elevada de infecções causadas por esses patógenos (Kollef *et al.*, 1999). Com o ajuste/descalonamento do tratamento antibiótico inicial, com base nos resultados microbiológicos há evidências de melhor prognóstico (Raveh *et al.*, 2001). A inexistência da prática de descalonamento somada a falta de boas práticas de controle e prevenção de infecções hospitalares, permitindo a disseminação horizontal de microrganismos, justifica a alta prevalência de amostras resistentes aos antibióticos nos hospitais brasileiros (Oliveira *et al.*, 2007).

A duração e a intensidade de exposição / uso de antimicrobianos por área geográfica por unidade de tempo dentro da UTI é elevada (McGowan, Tenover 1997). Isto explica porque em UTIs, onde normalmente existe uma população pequena de pacientes submetida ao uso intensivo de antibióticos (elevada densidade de uso), os patógenos são mais freqüentemente resistentes (Castro *et al.*, 2002) e podem disseminar-se na ausência de práticas de prevenção e controle de infecções (McGowan, Tenover 1997; Shlaes *et al.*, 1997), como ocorre em nosso hospital (Borges *et al.*, 2006).

A situação referida no parágrafo anterior justifica em nosso estudo a freqüência elevada de fenótipos de resistência de microrganismos epidemiologicamente importantes tais como: MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) (50%), MRSCON (*Staphylococcus coagulase* negativo resistente a meticilina) (60%) *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem (50%) e *Enterobacteriaceae* resistente a cefalosporina de terceira e quarta gerações (72,7%).

O uso de antibióticos observado em nosso estudo foi alto, mas compatível com dados relatados anteriormente por Ribas *et al.* (2006) e Carvalho *et al.* (2007) na mesma unidade, bem como o apresentado num estudo multicêntrico no México (Ponce-de-leon *et al.*, 2000) e UTIs do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (Toufen Jr. *et al.*, 2003).

Embora os critérios microbiológicos fossem disponíveis na maioria (61%) dos casos de sepse na nossa investigação, a utilização empírica de antibióticos foi adequada em apenas 53,3% dos casos, considerando o agente etiológico, o espectro de resistência “in vitro” e o antibiótico

prescrito quando da terapia empírica.

Os consumos em DDDs de cefalosporinas de amplo espectro, carbapenêmicos e vancomicina foram muito altos quando comparados a dados nacionais, como os relatados por Santos *et al.* (2007), ou aqueles observados na casuística do NNISS (CDC NNISS, 2004), destacando-se pela ordem crescente de 138,7%, 200,3% e 705,0% o uso de vancomicina, cefalosporinas e carbapenêmicos, respectivamente, frente aos dados americanos. Os valores encontrados no nosso estudo foram muito expressivos também quando comparados ao de UTIs na Europa, como na Alemanha, relatado pelo “Surveillance der Antibiotikaaanwendung und Bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen” (SARI), onde verificou-se um uso 687,8% maior de vancomicina, 499,0% de carbapenêmicos e 220,3%, de cefalosporinas (Meyer *et al.* 2004). Várias evidências sugerem uma associação causal entre o uso de antibióticos em hospitais e resistência aos mesmos (McGowan, 1983; Shlaes, 1997).

A disponibilidade de critérios microbiológicos observado nos nossos pacientes foi expressiva (61%), sendo compatível com estudos realizados em países desenvolvidos (Degoricija *et al.*, 2006), apresentando como microrganismos mais freqüentes: *Staphylococcus coagulase* negativos (SCON) (27,2%) e *Pseudomonas aeruginosa* (12,1%), semelhante aos dados de estudos recentes nos Estados Unidos (Banerjee *et al.*, 1991, Verbist, 1993). Em relação a outros patógenos importantes, a presença de isolados de *Candida* spp (7,4%) também foi compatível, mas a de *Staphylococcus aureus* (8%) e *Enterococcus* spp (3,7%) foi muito abaixo da relatada na literatura americana (Diekema *et al.*, 2003). Quando consideradas pelo tipo de sepse (primária ou secundária) os resultados evidenciaram maior participação dos cocos Gram positivos na sepse primária (58,7%) e de bacilos Gram negativo nas secundária (71,4%). Resultados semelhantes foram relatados por Harbarth *et al.* em 2002, onde os Gram positivos representavam 58% das infecções primárias e por Engel em 2007 em que os bacilos Gram negativos foram os principais agentes nas secundárias (54%).

O *S. aureus* é um dos principais agentes de sepse (Korn *et al.*, 2001). Entretanto no nosso estudo, teve uma participação pouco significativa. A população colonizada por MRSA, apresenta cerca de 30% a 60% de chance de desenvolver infecção por este microrganismo (Boyce *et al.*, 1994). Este risco entre a presença de colonização e infecção por MRSA foi significativa, aparecendo em 16% dos casos (49 pacientes dos 304 colonizados), sendo a maioria (61%) em episódios originados fora da UTI. O resultado observado nesta investigação pode ser devido ao pequeno número de casos com critérios microbiológicos (46 casos).

Nos pacientes investigados a presença de alguns fatores apontados como predisponentes foram: uso de traqueostomia e uso de antibióticos ($P < 0,05$). Os fatores predisponentes de risco para colonização são os mesmos observados para infecção por esse microrganismo, ou seja, hospitalização prolongada, uso de antibióticos, terapia antimicrobiana de largo espectro, gravidade da doença de base e permanência em unidades críticas (Korn *et al.*, 2001).

Na epidemiologia de infecções pelo *S.aureus*, destaca-se a mucosa nasal dos pacientes como reservatório, além dos fatores de risco mencionados (Cole *et. al.*, 2001).

Este estudo evidenciou a baixa presença do *S.aureus* causando sepse, apesar do número expressivo de pacientes apresentando colonização nasal com este patógeno, tal fato pode ter como possível explicação a terapêutica empírica que é ministrada aos pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, evitando a proliferação desta bactéria e conseqüentemente sua manifestação como agente causador de uma síndrome mais grave.

A mortalidade relacionada a sepse é muito alta, superando a de enfermidades clássicas como o acidente vascular encefálico isquêmico (12 a 19%) e o infarto agudo do miocárdio (8%) (Gerlach, Keh, 2003). A incidência de sepse grave nos Estados Unidos gira em torno de 750.000 casos/ano resultando em 215.000 mortes/ano (Yu *et al.*, 2003). Embora a sepse tenha aumentado 91,3% nos últimos 10 anos, a mortalidade é a mesma desde a década de oitenta. No Brasil, o estudo BASES - “Brazilian Sepsis Epidemiological Study” - mostrou que aproximadamente 25% dos pacientes

internados nas UTIs brasileiras apresentam critérios diagnósticos para sepse grave e choque séptico, com as seguintes taxas de mortalidade para sepse (34,7%), sepse grave (47,3%) e choque séptico (52,2%) (Silva *et al.*, 2004). Os nossos resultados relativos a mortalidade correspondem a 15,4%, 34,6%, e 50% nos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico respectivamente, semelhante a taxa de mortalidade relatada na Europa de 16%, 20%, e 46%, respectivamente, excetuando-se uma maior mortalidade observada nos casos de sepse grave em Uberlândia (Santos *et al.* 2007) enquanto nos Estados Unidos estas frequências foram de 17% para sepse e 34% para sepse grave (Diekema *et al.*, 2003, Meyer *et al.*, 2007).

As dificuldades resultantes da inexistência de laboratórios, da baixa qualidade dos existentes e da falta de tradição das práticas de prevenção e controle nos hospitais têm um impacto expressivo no tocante às infecções hospitalares (Gontijo Filho, 2002) considerando a diversidade de agentes etiológicos nas diferentes síndromes infecciosas, bem como, as proporções significativas de amostras multirresistentes em relação a todos eles (Goldmann, Huskins, 1997)

6 CONCLUSÃO

- O estudo realizado na UTI de adultos do HC-UFU revelou uma taxa de incidência elevada de sepse (18%; 15,9/1000 pacientes dia), com uma proporção expressiva de sepse comunitária (28%), a metade dos casos foi classificada como primária e usualmente associada ao uso de CVC (65%), e o restante (sepse secundária) tiveram o pulmão como foco principal (37,2%).
- Os cocos Gram-positivos (SCON) e os bacilos Gram-negativos (*P.aeruginosa*) foram os patógenos mais freqüentes na etiologia de sepse primária e secundária, respectivamente, com destaque para os fenótipos: MRSA (50%), MRSCON (60%), *P.aeruginosa* resistente a imipenem (50%) e *Enterobacteriaceae* resistente a cefalosporinas de terceira e quarta gerações (72,7%).
- O uso de antibiótico foi observado na maioria dos pacientes internados (60,3%), sendo que destes 73,6% com finalidade terapêutica; nos pacientes com sepse e com dados microbiológicos a prescrição foi incorreta em 47% com relação aos resultados de cultura e antibiograma.
- A presença de sepse por *S.aureus* foi pouco detectada, apesar da freqüência de colonização ser muito alta (53%) na unidade, sendo a maioria originada fora da UTI.
- As taxas de mortalidade foram expressivas e compatíveis com as relatadas na literatura, particularmente nos casos de sepse grave (cerca de 35%) e choque séptico (cerca de 50%).
- A avaliação do diagnóstico realizado pelos intensivistas na unidade revelou uma freqüência de 21% de casos falso-negativos.
- A análise univariada evidenciou como fatores de risco significativos para o desenvolvimento de sepse o tempo de internação maior ou igual a cinco dias, nutrição parenteral, tempo de cateterização maior ou igual a cinco dias e uso de antibióticos.
- A densidade de uso das principais classes de antibióticos é elevada na unidade, justificando a alta prevalência de microrganismos resistentes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTI, C.; BRUN-BUISSON, C.; CHEVRET, S.; ANTONELLI, M.; GOODMAN, S.V.; MARTIN, C.; MORENO, R.; OCHAGAVIA, A.R.; PALAZZO, M.; WERDAN, K.; LE GALL, J.R. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.171, n.5, p.461-468, 2005.

BANERJEE SN, EMORI TG, CULVER DH.; Secular trends in nosocomial primary blood-stream infections in the United States, 1980-1989: National Nosocomial Infections Surveillance System. **American Journal of Medicine**, v. 91 (Suppl), 86S-89S, 1991.

•BASILE-FILHO, A.; OLIVEIRA E CASTRO, P.T.; JÚNIOR, G.A.P.; MARSON, F.; JÚNIOR, L.M.; COSTA, J.T. Sepsis primária, relacionada ao catéter vascular central, **Simpósio de Medicina Intensiva: Infecção e Choque; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, capítulo III, v. 31, p. 363-368, 1998.

•BORGES, L. F. A.; ROCHA, L. A.; NUNES, M. J.; GONTIJO FILHO, P. P. Impacto de intervenções na prática de higiene das mãos sobre a prevalência de infecções hospitalares e um hospital universitário mineiro. XV Congresso Brasileiro de Infectologia in: **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 11 Supp 2, p. S95, 2007.

•BOYCE, J.M.; JACKSON, M.M.; PUGLIESE, G.; BATT, M.D.; FLEMING, D.; GAINES, J.S.; HARTSTEIN, A.I.; KAUFFAN, C.A.; SIMMONS, M.; WEINSTEIN, R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), a briefing for quite care hospital epidemiology. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 15, n. 2, p. 105 - 115, 1994

•BRUN-BUISSON, C.; DOYON, F.; SOLLET, J.P.; COCHARD, J.F.; COHEN, Y. NITENBERG, G. Prevention of intravascular catheter-related infection with newer chlorhexidine-silver sulfadiazine-coated catheters: a randomized controlled trial. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 5, 2004.

•BERGMANS, D.C.J.J.; BONTER, MMSN. GAILLAR, C.A. Indications for antibiotic use in ICU Patient: a one – year prospective surveillance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 39, p. 527-535, 1997.

•CARVALHO, R.H.; GONTIJO FILHO, P.P. Bactérias resistentes e multirresistentes a antibióticos nos pacientes internados em uma UTI de adultos de hospitais universitários brasileiro 2007. 50 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) – Instituto de Ciências

Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2007.

•CASTRO, M.S.; PILGER, D.; FERREIRA, M.B.C.; KOPITTKE, L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Revista de saúde pública**, v.36, n. 5, p. 553-558, 2002.

•CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. **American Journal of Infections Control**, v. 32, p. 470-85, 2004.

•COLE, A.M.; TAHK, S.; OREN, A.; YOSHIOKA, D.; KIM, Y.H.; PARK, A.; GANZ, T. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 8, n. 6, p. 1064-1069, 2001.

•CLSI, 2005. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI approved standard M 100-S 15. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA); [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_lab_mrsa.html], acessado em 9 de março de 2007.

•DEGORICIJA, V.; SHARMA, M.; LEGAC, A.; GRADISER, M.; SEFER, SINISA, VUCICEVIC, Z. Survival of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in University Hospital: Impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. **Croatian Medical Journal**, v. 47, p. 385-397, 2006.

•DE-LEON-ROSALES, S.P.; MOLINAR-RAMOS, F.; DOMINGUEZ-CHERIT, G.; RANGEL-FRAUSTO, M.S.; VASQUEZ-RAMOS, V.G. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. **Critical Care Medicine**, v.28, n. 5, p.1316-1321, 2000.

•DIEKEMA, D.J.; BEEKMANN, S.E.; CHAPIN, K.C.; MOREL, A.; MUNSON, E.; DOERN, G.V. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, p. 3665-3660, 2003.

•EGGIMANN, P.; PITTET, D. Infection control in the ICU. **Chest (Critical care reviews)**, v. 120, n.6, p. 2059-2093, 2001.

•ENGEL, C. Epidemiology of sepsis in Germany: result from a national prospective multicenter study. **Intensive Care Medicine**, v. 33, p. 606 – 618, 2007.

•GASTMEIER, P.; KAMPF, G.; WISCHNEWSKI, N.; HAUER, T.; SCHULGEN, G.;

SCHUMACHER, G.; DASCHNER, F.; RUDEN, H.; Prevalence of nosocomial infection in representative German hospitals. **Journal of Hospital Infection**, v. 38; p. 37-49, 1998.

•GERLACH, H.; KEH, D. Recent progress in sepsis epidemiology – have we learned enough? **Critical Care**, v.7, n.5, p. 333-334, 2003.

•GOLDMAN, D.A.; HUSKINS, W.C. Control of nosocomial antimicrobial resistant bacteria: A strategic priority for hospitals worldwide. **Clinical Infectious Disease**, v.24 (Suppl, p- 39-45), 1999.

•GONTIJO FILHO, P.P. Definições de infecções hospitalares sem a utilização de critérios microbiológicos e sua consequência na vigilância epidemiológica no Brasil. **NewsLab**, n. 53, p. 120-124, 2002.

•HARBARTH, S.; FERRIERE, K.; HUGGONET, S.; RICOU, B.; SUTER, P.; PITTET, D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. **Archive Surgery**, v. 137, p 1353 – 1359, 2002.

•HARTSTEIN, A.I.; SEBASTIAN, T.J.; STRAUSBAUGH, L.J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MAYHALL, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**, 3ª edição, Philadelphia; Lippincott-Raven Publishers, p. 471-484, 2004.

•HUGONNET, S.; SAX, H.; EGGIMANN, P.; CHEVROLET, J.; PITTET, D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. **Emerging Infectious Disease**, v. 10 (1), p. 76-81, 2004.

•JUNIOR, C.T.; HOVANIAN, A.L.D.; FRANCA, S.A.; CARVALHO, C.R.R. Prevalence rates of infection in intensive care units of a tertiary teaching hospital. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo**, v. 58, n. 5, p. 254-259, 2003.

•KOLLER, M.H.; SHERMAN, G.; WARD, S.; FRASER, V.J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. **Chest**, v. 115, p. 462 – 474, 1999.

•KOLLEF, M.H.; Time to get serious about infection prevention in the ICU. **Chest**, v. 130, p. 1293-1296, 2006.

•KORN, G.P.; MARTINO, D.V.M.; MIMICA, I.M.; MIMICA, J.; CHIAVONE, P.A.; MUSOLINO, L.R.S. High frequency of colonization and absence of Identifiable Risk Factors for Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in intensive care units in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 5, n.1, p. 1-7, 2001.

- LINDE-ZWIRBLE, W.T.; ANGUS,D.C. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection and society. **Critical Care**, v.8, p. 222-226, 2004.

- LIVERSLY, M.A.; TEBBS, S.E.; MOSS, M.A.; FAROUQUI, M.H.; LAMBERT, P.A.; ELLIOT, T.S. Use of pulsed field eletrophoresis to determine the source of microbial contamination of central venous catheter. **European Journal of Clinical Infection Diseases**, v. 17, p. 108-112, 1998.

- McGOWAN JR., S.E.; TENOVER, F.C. Control of antimicrobial resistance in the helth care system. **Infectious Disease Clinica North America**, v. 11, p. 297 – 311, 1997.

- MANTHOUS, C.A.; AMOATENG-ADJEPONG, Y. Empiric antibiotic use and resistant microbes. A “catch-22” for the 21st century. **Chest**, v. 118, n° 1, p. 9-11, 2000.

- MARSHALL, C.; WESSELINGH, S.; McDONALD, M.; SPELMAN, D. Control of endemic MRSA- what is the evidence? A personal view. **Journal of Hospital Infection**, v. 56, p. 253-268, 2004.

- METTLER, J.; SIMCOCK, M.; SENDI, P.; WIDMER, A.F.; BINGISSER, R.; BATTEGAY, M.; FLUCKIGER, U.; BASSETTI, S. Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observacional study. **Biomed Central Infectious Disease**, v. 7, n. 21, p. 1234-1244, 2007.

- MEYER, E.; SCHOEREN-BOERCH, B.; SCHWAB, F.; JONAS, D.; RÜDEN, H.; GASTMEIER, P.; DASCHNER, F.D. Qualitätssicherung in der intensivmedizin. SARI – Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf intensivstationen. **Der Anaesthesist**, v. 53, p. 427-433, 2004.

- MOELLERING, R.C. Jr. Problems with antimicrobial resistance in gram-positive cocci. **Clinical Infectious Disease**, v. 26, n° 5, p. 1177-1178, 1998.

- MUNFORD, R.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock; MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLLN, R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**, 6^a edição, Nova Iorque; Elsevier Churchill Livingstone publishers, p. 906-926, 2005.

- OKEKE, I. N. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. **THE LANCET Infectious Disease**, v. 5, p. 568-580, 2005.

- OLIVEIRA, A.C.; WERTI, A.; PAULA, A.O.; BRÁS N.; LIMA, S.S.S. Infecções hospitalares em uma unidade de internação de um hospital universitário. **Revista de Enfermagem - UFPE on-line**, v.1, n. 2, p. 187-191, 2007.

- PFALLER, M.A.; JONES, R.N.; DOERN, G.V.; KUGLER, K.; THE SENTRY PARTICIPANTS GROUP. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 7, p. 1762-1770, 1998.

- PÉREZ, C.C.; FONCEA, M.A.E. Shock séptico. **Anales de cuidados intensivos**, v.7, p. 1-50, 2000.

- PITTET, D.; HARBATH, S.J.; The intensive care unit infection; BENNET, J.V.; BRACHMAN, P.S. **Hospital Infection**, 4ª edição, Philadelphia; Lippincott-Raven Publishers, p. 381-402, 1998.

- RAVEH, D.; LEVY, Y.; SCHLESINGER, Y.; GREENBER, A.; RUDENSKY, B.; YINNON, A.M. Longitudinal surveillance of antibiotic use in the hospital. **Q. J. Medicine**, v.94, p. 141-152, 2001.

- RELLO, J.; BORGES, M.S.; CORREA, H.; LEAL, S.R.; BARAIBAR, J. Variations in etiology of Ventilator-Associated Pneumonia across four treatment sites. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v. 60, n. 2, p. 608-613, 1999.

- REMICK, D.G. Pathophysiology of sepsis. **The American Journal of Pathology**, v. 170, n.5, p. 1435-1444, 2007.

- RIBAS, R.M. ; FREITAS, C.; ALMEIDA, A.B.; GONTIJO FILHO, P.P. Prevalência de infecção e uso de antibióticos em uma Unidade de Terapia Intensiva de Adultos de um hospital universitário brasileiro. In: 2º Congresso Mineiro de Infectologia, 2006, Uberlândia, Brasil; 2006, 26-26.

- RIVERS, E.; NGUYEN, B.; HAVSTAD, S.; RESSLER, J.; ALEXANDRA, M.; KNOBLICH, B.; PETERSON, E.; TOMLANOVICH, M.; THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1368-1377, 2001.

- ROSENTHAL, V.; MAKI, D.G.; SALOMAO, R.; ÁLVAREZ-MORENO, C.; MEHTA, Y.; HIGUERA, F.; CUELLAR, L.E.; ARLKAN, Ö.A.; ABOUQAL, R.; LEBLEBICLOGLU, H. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. **Annals of Internal Medicine**, v. 145, p. 582-591, 2006.

- RUSSELL, J.A. Management of sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 355, p. 1699-1713, 2006.

- SANTOS, E.F.; LAURIA-PIRES, L.; PEREIRA, M.G.; SILVA, A.E.; RODRIGUES, I.P.; MAIA, M.O. Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 11, n. 3, 355-359, 2007.

- SAFDAR, N.; MAKI, D.G. The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, Enterococcus, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. **American College of Physician-American Society of Internal Medicine**, v.136, p.834-844, 2002.

- SAKORAFAS, G.H.; TSIOTOU, A.G.; PANANAKI, M.; PEROS, G. The role of surgery in the management of septic shock – extra abdominal causes of sepsis. **AORN Journal**, v. 85, n. 1, p. 137-146, 2007.

- SILVA, E.; PEDRO, M.A.; SOGAYAR, A.C.B.; MOHOVIC, T.; SILVA, C.L.O.; JANISZEWSKI, M.; CAL, R.G.R; SOUZA, E.F.; ABE, T.P.; ANDRADE, J.; MATOS, J.D.; REZENDE, E.; ASSUNÇÃO, M.; AVEZUM, A.; ROCHA, C.S.; MATOS, G.F.J.; BENTO, A.M.; CORRÊA, A.D.; VIEIRA, P.C.B.; KNOBEL, E.; Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study), **Critical Care**, v. 8, n. 4, 251-260, 2004.

- SOUZA, M.V.; REIS, C.; PIMENTA, F.C. Revisão sobre a aquisição gradual de resistência de *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos. **Revista de patologia tropical**, v. 34, n. 1, p. 27-36, 2005.

- SHLAES, D.M.; GERDING, D.N.; JOHN JR, J.F.; CRAIG, W.A.; BORSTEIN, D.L.; DUNCAN, R.A., ECKMAN, M.R.; FARRER, W.F.; GREENE, W.H.; LORIAN, V.; NATANAKUNAKAM, C. Resistance guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. **Clinical of Infectious Disease**, v. 25, p. 584 – 599, 1997.

- WEBER, D.J.; RAASCH, R.; RUTALA, W.A. Nosocomial infections in the ICU. The growing importance of antibiotic-resistant pathogen, **Chest**, v. 115, p.34S – 41S, 1999.

- VERBIST L: Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU hematology/oncology bacterial isolates in Europe. **Scandinavian Journal of Infectious Disease**, v. 91(Suppl), p.14-24, 1993.

- VINCENT, J.L. Sepsis: the magnitude of the problem, VINCENT, J.L.; CARLET, J. OPAL, S.M. **The sepsis text**, 1ª edição, Boston; Kluwer Academic Publishers, p. 1-10, 2002.

- VINCENT, J.L.; Nosocomial infection in adult intensive care units. **The lancet**, v.361, n. 14; p. 2068-2077, 2003.

•VINCENT, J.L.; ABRAHAM, E. The last 100 years of sepsis. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v. 173, p. 256-263, 2005.

•YU, D.T.; BLACK, E.; SANDS, K.E.; SCHWARTZ, J.S.; HIBBERD, P.L.; GRAMAN, P.S.; LANKEN, P.N.; KAHN, K.L.; SNYDMAN, D.R.; PARSONNET, J.; MOORE, R.; PLATT, R.; BATES, D.W. Severe sepsis: variation in resources and therapeutic modality use among academic center. **Critical care**, v. 7, p. 24-34, 2003.

•ZELL, B.L.; GOLDMANN, D.A. Healthcare-Associated Infection and Antimicrobial Resistance: Moving Beyond Description to Prevention. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 28, p. 261-264, 2007.

•ZUEV, S.M.; KINGSMORE, S.F.; GESSLER, D.D.G. Sepsis progression and outcome: a dynamical model. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v. 3, n. 8, p. 1-15, 2006.

ANEXOS 1 e 2

(Ficha de vigilância de pacientes com sepse – UTI Adultos)

(Termo de consentimento)

Anexo 1

Ficha de monitoramento dos pacientes do HC-UFU

Nome:		Leito:		Cirurgia	
Prontuário		Origem			
Idade		Data de entrada			
Sexo		Data de saída			
Diagnóstico de entrada		Evolução			

Co-morbidades

Diabetes	Cardiopata	Neoplasia	Vascular	Albuminemia	Nefropata	Hepático	Imunodeprimido	Outro:
----------	------------	-----------	----------	-------------	-----------	----------	----------------	--------

Fatores de risco

Uso de corticóides /quimioterapia	Desnutrição	Gravidez	Parasitose	Outro:
-----------------------------------	-------------	----------	------------	--------

Sítio de infecção

Pulmão	Sangue	Cirúrgico	Trato Urinário	Outro:
--------	--------	-----------	----------------	--------

Procedimentos invasivos

Data													
CVC													
VM													
SV													
TRAQ													
SNG/SNE													
DRENO													
N. PARENTERAL													
HEMODIÁLISE													

Culturas

Microrganismo	Data	Sítio de isolamento	Perfil de Resistência

Análise dos antimicrobianos

Antimicrobianos	Início	Fim	Dose	Intervalo	Dias	Observações

Observações diárias

--	--	--

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (A) senhor (a) está sendo convidado para participar da pesquisa intitulada “**SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO: Aspectos clínico-epidemiológicos, microbiológicos e prognóstico de pacientes de uma unidade crítica clínico-cirúrgica de um Hospital Universitário Brasileiro**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Prof^a Dra. Rosineide Marques Ribas (Coordenador do projeto).

Nesta pesquisa nós estamos buscando a determinar a taxa de incidência de sepse (infecção no sangue), sepse grave e choque séptico, infecção de natureza comunitária e hospitalar em pacientes críticos e sua evolução com base na terapêutica empírica no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

Na sua participação, quando você for internado no HC-UFU, será passado um “swab” (cotonete estéril) no interior do seu nariz, sem a coleta de secreção, no canhão do cateter e na pele no local onde o cateter está inserido. Em nenhum momento você será identificado nesta pesquisa. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum ônus e/ou ganho financeiro em participar da pesquisa.

Você não estará incorrendo em nenhum risco em relação a esta pesquisa, uma vez que a coleta será feita com um cotonete estéril sem agressão à sua mucosa ou outro local do corpo. Com essa pesquisa será possível avaliar as taxas de sepse na unidade, associá-la com o uso correto ou incorreto de antibióticos e tentar adequar esse uso, e com isso diminuir as taxas de resistência das bactérias e fungos aos antibióticos.

O (A) senhor (a) é livre para parar de participar da pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para o senhor (a).

Uma cópia deste termo de Consentimento ficará com o/a senhor (a).

O termo de consentimento será aplicado no momento da coleta de cada paciente.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o/a senhor(a) poderá entrar em contato com: Prof^a Dra. Rosineide Marques Ribas (Coordenadora), professora, ARIMP, Laboratório de Microbiologia, Bloco 4C, Campus Umuarama, UFU. Fone: 0xx34-3218-2236 e Prof^o Dr. Paulo P. Gontijo Filho (Colaborador), professor titular, ARIMP, Bloco 4C, Campus Umuarama, UFU. Fone: 0xx34-3218-2236 e Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CEP/UFU), fone: 0xx34-3239-4531.

Uberlândia, _____ de _____ de 200 ____.

Participante da pesquisa

Prof^a Dra. Rosineide M. Ribas
Coordenadora da pesquisa

Agradecimentos

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), agência de fomento esta que permitiu que esta pesquisa fosse realizada.

Agradeço ao apoio dos profissionais do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Agradeço ainda os profissionais do setor de nosologia do referido hospital pela ajuda prestada durante toda a pesquisa.

Agradeço aos professores (em especial ao professor Dr. Paulo P. Gontijo Filho e a profa. Dra. Rosineide Marques Ribas) por aceitarem a minha transferência para o laboratório de microbiologia, e tornarem toda esta pesquisa possível; além dos técnicos e colegas que sempre ajudaram quando necessário.

Agradeço ao laboratório de medicina laboratorial “Instituto de Patologia Clínica de Uberlândia” (IPAC) pela ajuda prestada com material para pesquisa e para estudo.

Agradeço ainda aos funcionários João Martins Neto, Lucileide e Jorge por todo o auxílio prestado desde a minha entrada no Programa.

E por fim gostaria de agradecer a minha família que sempre me deu todo apoio e suporte necessário para enfrentar todas as adversidades que surgiram durante o caminho.