

## Artigo Original

# Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva

## Risk factors associated to sepsis severity in patients in the Intensive Care Unit

Lea Lima dos Santos Barros<sup>1</sup>, Cristiane do Socorro Ferraz Maia<sup>2,3</sup>,  
Marta Chagas Monteiro<sup>2,3</sup>

### Resumo

**Introdução:** a sepse é um grave problema de saúde pública e uma das principais causas de morte em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). **Objetivo:** este trabalho avaliou o agravamento e a mortalidade de pacientes sepse em UTI, relacionando aos fatores de risco, diferentes etiologias e terapêuticas. **Metodologia:** O estudo foi observacional descritivo, e avaliou os casos de sepse (sepse, sepse severa e choque séptico) no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2010. **Resultados:** dos 212 pacientes internados em UTI, 181 apresentaram sepse nas diferentes gravidades, cuja mortalidade por sepse na UTI foi de 63%, principalmente nos pacientes com choque séptico (53%), seguida da sepse grave (8,3%). Além disso, os fatores de risco associados ao agravamento da sepse foram: idade superior que 65 anos, maior tempo médio de internação na UTI, elevada frequência de comorbidades e a utilização de procedimentos invasivos. O maior consumo de antibióticos foi de carbapenêmicos, e as principais cepas multirresistentes isoladas foram MRSA, VRE, *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos. **Conclusão:** este estudo mostrou uma elevada mortalidade por sepse na UTI, principalmente em pacientes com choque séptico com comorbidades, que foram submetidos aos procedimentos invasivos e com maior tempo de internação.

**Palavras-chave:** sepse; choque séptico; fatores de risco; Unidade de Terapia Intensiva.

### Abstract

**Introduction:** sepsis is a serious public health problem, leading cause of death in Intensive Care Unit (ICU) worldwide. **Objective:** this study evaluated the aggravation and mortality of sepsis patients in ICU, relating to risk factors, different etiologies and therapies. **Methodology:** the study was observational descriptive, and evaluated the cases of sepsis (sepsis, severe sepsis and septic shock) from January 2009 to December 2010. **Results:** of the 212 patients hospitalized in ICU, 181 presented sepsis at different severities, whose sepsis mortality in the ICU was 63%, especially in patients with septic shock (53%), followed by severe sepsis (8.3%). Moreover, the risk factors associated with the aggravation of sepsis were older than 65 years, longer ICU hospitalization time, high frequency of comorbidities and the use of invasive procedures. The highest consumption of antibiotics was carbapenems, and the main isolated multiresistant strains were MRSA, VRE, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* resistant to carbapenems. **Conclusion:** this study showed a high mortality from sepsis patients in the ICU, especially in patients with septic shock with comorbidities, who underwent invasive procedures and longer hospitalization time.

**Keywords:** sepsis; septic shock; risk factors; Intensive Care Unit.

<sup>1</sup>Programa Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, Hospital Universitário João de Barros Barreto - Belém (PA), Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará (UFPA) - Belém (PA), Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Neurociência e Biologia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará (UFPA) - Belém (PA), Brasil. Trabalho realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto - Belém (PA), Brasil.

Endereço para correspondência: Marta Chagas Monteiro - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará (UFPA), Avenida Augusto Correa, s/n - Guamá - CEP: 66075-110 - Belém (PA), Brasil - Email: martachagas2@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Universidade Federal do Pará/PA. Monteiro, M. C. recebe Bolsa Produtividade de CNPq.

Conflito de interesses: nada a declarar.

## INTRODUÇÃO

Em 1992, a American College of Chest Physicians (ACCP) e Society for Critical Care Medicine (SCCM), definiu sepse não complicada, sepse grave e choque séptico como espectros da doença que é resultante de uma resposta inflamatória sistêmica do hospedeiro decorrente de uma infecção<sup>1</sup>. A resposta imune e a virulência do agente desempenham um aspecto importante na progressão da doença, podendo conduzir a sepse grave ao choque séptico, quando não tratadas ou tratadas inadequadamente<sup>2</sup>. Qualquer agente etiológico pode causar sepse ou choque séptico tais como, bactérias, vírus, fungos, protozoários, dos quais as bactérias são as principais envolvidas nessas infecções<sup>3</sup>.

A sepse é um grave problema de saúde pública em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), que apesar de um enorme esforço de investigação nas últimas décadas continua sendo um desafio considerável e crescente aos cuidados de saúde<sup>2</sup>. No Brasil, esta patologia é a segunda principal causa de mortalidade em UTI, tendo a incidência aumentada de 82,7 casos em 100.000 habitantes em 1979 para 240,4 por 100.000 em 2000<sup>4</sup>, com a mortalidade hospitalar variando entre 28 a 60% de acordo com a gravidade da doença<sup>5</sup>. A incidência no Brasil é de aproximadamente 200 mil casos por ano, com uma mortalidade entre 35 a 45% para sepse grave, e 52 a 65% para o choque séptico<sup>5</sup>. Com a evolução de tratamentos mais agressivos e a melhora da sobrevivência de pacientes com doenças crônicas e graves, observa-se maior tempo de hospitalização de pessoas portadoras dessas doenças e aumento da incidência de sepse<sup>6,7</sup>.

Além disso, algumas condições podem comprometer a resposta imune do hospedeiro e aumentar a suscetibilidade às infecções, tais como: envelhecimento da população, procedimentos invasivos, pacientes imunossuprimidos e com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), uso de agentes imunossupressores e citotóxicos, desnutrição, alcoolismo, diabetes mellitus, procedimentos de transplantes, infecções nosocomiais e comunitárias e maior número de infecções por micro-organismos multirresistentes aos antibióticos<sup>4</sup>. Estudos epidemiológicos têm considerado o gênero e comorbidades como fatores de impacto associadas à maior incidência e mortalidade de pacientes com sepse<sup>4,8,9</sup>.

No entanto, há poucos estudos sobre a associação de fatores de riscos ao agravamento de casos de sepse em pacientes em UTI nos vários países, inclusive no Brasil, dados que são de suma importância para definir políticas públicas e maior entendimento da patologia e as características dos pacientes. Desta forma, este trabalho teve por objetivo avaliar os fatores de riscos, características clínicas e principais agentes etiológicos associando ao agravamento de sepse em pacientes em UTI, assim como, determinar o consumo dos principais antimicrobianos nestes pacientes.

## MÉTODOS

Este estudo foi retrospectivo, descritivo, observacional e avaliou o perfil epidemiológico e características dos pacientes com sepse não complicada, sepse grave e choque séptico que foram internados na UTI de um hospital de ensino de referência em doenças infecciosas em Belém, Amazônia, Brasil no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2010. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto **sob-registro** número 1767/10, de acordo com a Resolução n.º 196, 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. Os dados dos 212 pacientes internados na UTI, foram coletados dos prontuários, após a aprovação do estudo no Comitê de Ética Humana. Nesse trabalho foram incluídos todos os pacientes que no período do estudo foram diagnosticados com sepse não complicada, sepse grave e choque séptico, conforme definido pela ACCP/ SCCM<sup>10</sup>. Foram excluídos do estudo: pacientes menores de 18 anos de idade, ou com menos de 24 horas de admissão na UTI, ou com registros incompletos e/ou transtornos mentais. O Score APACHE II foi calculado com base em dados laboratoriais obtidos nas primeiras 24 horas de internação na UTI com a utilização de formulário prévio *on line*<sup>11</sup> e que foi preenchido com os dados clínicos do paciente.

Os dados de consumo de Antibióticos foram coletados a partir das prescrições de antibióticos de uso terapêutico e/ou profilático dos carbapenêmicos, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e vancomicina de pacientes com infecção por agentes etiológicos com resistência antimicrobiana. A concentração em gramas dos antibióticos foi convertida em doses diárias definidas (DDD) conforme relatado pelo sistema "Anatomical Therapeutic Codes, Defined Daily Doses" (ATC / DDD)<sup>12</sup>. A DDD é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma ferramenta útil para definir a quantidade de droga consumida e seu uso gera informações que permite a comparação com as doses relacionadas na literatura. A fórmula aplicada ao cálculo DDD foi:  $DDD = \text{consumo total da substância no período} / \text{DDD seguido pelo cálculo do DDD por 100 pacientes} / \text{dia} = DDD / \text{número de pacientes por dia} \times 100$ .

### Análise estatística

Os dados foram expressos como média e frequência. As diferenças entre os grupos foram analisadas usando os seguintes testes: teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) das frequências obtidas para cada grupo e teste de regressão linear múltipla foi usado para avaliar possíveis associações, usando o software Biostat 5.0 (Brasil). O nível aceitável de significância foi de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as características gerais dos pacientes estudados no período de 2009 a 2010, que inclui 212 pacientes internados na UTI, dos quais 181 apresentavam sepse. Dos pacientes

**Tabela 1.** Características clínicas dos pacientes internados em UTI

Variáveis	Casos n (%)
Total de pacientes atendidos, 2009-2010	10.058
Pacientes admitidos em UTI	212 (2.1%)
Pacientes admitidos em UTI com sepse	181 (1.8%)
Gênero (masculino)	121 (59%)
Idade, Média anos (variação),	49,2 (22-97)
Tempo médio de permanência na UTI de pacientes sem sepse (dias)	6
Tempo médio de permanência na UTI de pacientes com sepse (dias)	11,7
<b>Tipo de internação na UTI</b>	
Medico	155 (75.5)
Cirúrgico	49 (24)
Trauma	01 (0.5)
<b>Local da Infecção - n (%)</b>	
Pulmonar	78 (43)
Abdominal	54 (30)
Outros (Ex: bacteremia, Urinária)	49 (27)
<b>Principais Comorbidades - n (%)</b>	
Diabetes	33 (19.9)
Neoplasma	27 (16.3)
Hipertensão	27 (16.3)
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)	23 (13.8)
Insuficiência cardíaca	21 (12.7)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (COPD)	14 (8.4)
<b>Procedimentos Invasivos (SIM)</b>	
Cateter urinário	166 (78)
Cateter venoso central	153 (72)
Ventilação mecânica	150 (71)
<b>Escore APACHE II, média</b>	<b>30</b>

internados na UTI, 121(59%) pertenciam ao gênero masculino, com média de idade de 49,2 anos (variando de 22 a 97 anos). O tempo médio de permanência na UTI dos pacientes com sepse foi de 11,7 dias, enquanto os que não apresentaram sepse foram de seis dias. A maioria das internações na UTI foi por causas médicas (75.5%) e somente 24% por cirurgias e 0,5% por trauma. O principal foco das infecções foi o pulmonar (43%), seguida do abdominal (30%), e as comorbidades mais frequentes foram a diabetes mellitus (19,9%), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e neoplasias (16,3%).

Quanto aos procedimentos invasivos, a maioria dos pacientes foi submetido ao cateterismo urinário (78%), cateterismo vascular central (72%) e ventilação mecânica (71%), obtendo a média do Score de apache de 30. Dos 181 pacientes com sepse, 49 pacientes (27%) apresentaram sepse não complicada, 29 (16%) sepse grave e 103 (57%,  $p<0,01$ ) desenvolveram choque séptico, mostrando que no decorrer do tempo de permanência dos pacientes na UTI houve piora no quadro de sepse com evolução para o choque séptico. Além disso, dos 181 pacientes, 114 (63%) evoluíram

ao óbito, dos quais 84% apresentavam choque séptico ( $n=96$ ,  $p<0,01$ ) e 13% sepse grave, confirmando que o agravamento da doença levou ao maior número de óbitos entre os pacientes.

Quanto aos principais fatores de riscos, a Tabela 2 mostra que 25% dos pacientes com sepse apresentaram idade superior a 65 anos, e destes 76% foram a óbito independente do agravamento da doença, mostrando que a idade elevada favoreceu a suscetibilidade desses pacientes. Na distribuição das idades, a maioria dos pacientes independente da gravidade da sepse estava entre as faixas etárias de 18-60 anos (75%), com percentual de mortalidade de 74%. Além disso, o gênero masculino foi o mais acometido nas diferentes gravidades da doença (59%) e que apresentou maior mortalidade (58%), com valores significativos na sepse não complicada (65%) e sepse grave (62%). A Tabela 2 também mostra que quanto maior o agravamento desta patologia maior o tempo de hospitalização, visto que a média de hospitalização de pacientes com sepse não complicada correspondeu de 8,6 dias, enquanto com sepse grave correspondeu a 10,3 dias e choque séptico 13,6 dias.

Quanto às comorbidades, 107 (59%) dos pacientes apresentaram doenças crônicas, dos quais 59% desenvolveram choque séptico ( $n=61$ ) e 65% foram a óbito ( $n=70$ ). Além disso, quanto maior a gravidade da sepse maior a exposição aos procedimentos invasivos, com isso todos os pacientes com choque séptico ( $n=103$ ) passaram por algum procedimento invasivo durante a internação na UTI, principalmente por CVC, SV e VM, fato que pode explicar o agravamento da sepse. A análise de regressão linear múltipla comprovou que o tempo de internação, presença de comorbidades e a exposição aos procedimentos invasivos foram fatores de risco que favorecem o agravamento da sepse e o óbito destes pacientes. Por regressão linear também foi possível identificar que Diabetes Mellitus, Neoplasias, HAS, HIV, doenças cardiovasculares, DPOC e Insuficiência renal estão associadas ao aumento dos óbitos nos pacientes com sepse ( $p<0,0001$ ).

A Tabela 3 mostra o perfil epidemiológico dos 181 pacientes com sepse internados na UTI, dos quais 93% adquiriram sepse fora da UTI ( $n=169$ ), com uma prevalência geral de 85,4%, destes 23,1% com sepse não complicada, 13,7% sepse grave e 48,6% choque séptico. A taxa de incidência de sepse por 100 pessoas foi de 0.9%, e a taxa de mortalidade para cada 1000 pacientes atendidos no hospital foi de 11,4. Além disso, a mortalidade destes pacientes na UTI foi de 63%, dos quais 53% por choque séptico, 8,3% sepse grave e 1,7% com sepse não complicada. A Tabela 4 relaciona a etiologia da sepse de acordo com o agravamento da doença, mostrando que as bactérias foram os principais agentes etiológicos (70%), destes os bacilos Gram-negativos foram os mais frequentemente encontrados (21%), principalmente nos pacientes com maior gravidade da doença. Deste grupo, destacam-se os bacilos não fermentadores (53%)

**Tabela 2.** Distribuição do agravamento de Sepse de acordo com os fatores de risco nos pacientes internados na UTI

Variável	Sepse n (%)	Sepse Severa n (%)	Choque Séptico n (%)	TOTAL n (%)	Mortalidade UTI n (%)	P value	95% CI
<b>Idade&gt;65 anos</b>	14(31)	04(9)	27(60)	45(25)	34(76)*	*0,0001	0,84-1.01
<b>Idade (anos)</b>							
18-40	16(33)	16(55)*	38(37)	70(39)	42(37)	*<0,05	
41-60	19(39)	09(31)	37(36)	65(36)	42(37)	ns	
61-80	12(24)	04(14)	22(21)	38(21)	25(22)	ns	
81 +	02(04)	00(00)	06(06)	08(04)	05(04)	ns	
<b>Gênero</b>							
Feminino	17(35)	11(38)	47(46)	75(41)	48(42)	ns	
Masculino	32(65)*	18(62)*	56(54)	106(59)	66(58)	*≤0,05	
<b>Tempo de hospitalização (média em dias)</b>	8,6	10,3	13,6	11,7	13	*0,0056	0,12-0.65
<b>Comorbidades</b>							
Sim	27/49(55)	19/29(66)	61/103(59)	107(59)	70(65)*	*0,0001	0,55-0.77
Não	22/49(45)	10/29(34)	42/103(41)	74(41)	44(59)		
<b>Procedimentos Invasivos ≥ 2</b>							
CVC	23/49(47)	26/29(90)	103/103(100)	152(34)	96(84)*	*0,0001	0,25-0,44
SV	21/49(43)	26/29(90)	103/103(100)	150(33)	96(84)*	*0,0001	0,27-0,46
VM	00/49(00)	29/29(100)	103/103(100)	132(29)	96(84)*	*0,0001	0,48-0,68
TQT	00/49(00)	09/29(31)	06/103(06)	15(04)	06(05)		
<b>TOTAL</b>	<b>49(100)</b>	<b>29(100)</b>	<b>103(100)</b>	<b>449(100)</b>	<b>114(100)</b>		

CVC = Cateter Vascular Central; SV = Sondagem Vesical; VM = Ventilação Mecânica; TQT = Traqueostomia. \* P<0,05 quando comparado às demais variáveis; ns = não significativo

**Tabela 3.** Perfil epidemiológico dos pacientes com sepse internados na UTI

CARACTERÍSTICAS	Pacientes com sepse em UTI=181
<b>ADQUIRIU SEPSE</b>	<b>n (%)</b>
Dentro da Unidade de Terapia Intensiva	12 (07)
Fora da Unidade de Terapia Intensiva	169 (93)
<b>PREVALÊNCIA</b>	<b>%</b>
<b>Prevalência geral de sepse na UTI</b>	<b>85,4</b>
<b>Prevalência de sepse não complicada na UTI</b>	<b>23,1</b>
<b>Prevalência de sepse severa na UTI</b>	<b>13,7</b>
<b>Prevalência de choque séptico na UTI</b>	<b>48,6</b>
<b>TAXAS INCIDÊNCIA</b>	<b>%</b>
Taxa de Incidência de sepse/100 pessoas/ano	0,9
MORTALIDADE	Pacientes com sepse em UTI=181
	<b>n (%)</b>
Mortalidade geral dos pacientes com sepse na UTI	114 (63)
Mortalidade de pacientes com sepse não complicada na UTI	03 (1,7)
Mortalidade de pacientes com sepse severa na UTI	15 (8,3)
Mortalidade de pacientes com choque séptico na UTI	96 (53)
Taxa de mortalidade de sepse/ 1000 pacientes no hospital	11,4%

e a família Enterobacteriaceae (47%). Os cocos Gram-positivos representaram 12% do total de micro-organismos isolados, destes 50% foram *Staphylococcus aureus*, 30% *Enterococcus* sp. e 20% *Staphylococcus* coagulase-negativo. Além disso, outras bactérias também foram encontradas (37%) tais como: *micobactérias* (60%), *Clostridium tetani* (23%) e *Neisseria meningitidis* (17%). Vírus e fungos corresponderam a 30% das amostras, sendo que o HIV foi o mais frequente (92%), e o vírus H1N1 e a levedura *Candida albicans* foram encontrados em 4% das amostras.

A Tabela 5 mostra a frequência dos micro-organismos resistentes aos principais antimicrobianos usados na clínica, as bactérias gram-positivas foram encontradas em 12% dos isolados clínicos (n=10), dos quais 50% (05) foram *S. aureus*, principalmente *S. aureus* resistente a metilina (MRSA, 80%, n=04). Além disso, identificou-se: 01 isolado clínico de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) e 01 isolado de *Staphylococcus* coagulase negativo resistente a metilina (MRSCON) que representaram 33 e 50%, respectivamente, dos isolados de *Enterococcus* e *S. coagulase* negativo. Em relação às bactérias Gram-negativas, foram identificados 16 isolados clínicos (20%), destacando-se as enterobactérias resistentes as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (38% das enterobactérias, n=03), seguida de *P. aeruginosa* resistente a carbapenêmicos (40% dos isolados de *P. aeruginosa*). *O. A. baumannii* resistente a cefalosporinas de 3ª geração e carbapenêmicos e a *S. maltophilia*

**Tabela 4.** Etiologia de sepse de acordo com o agravamento de sepse nos pacientes internados na UTI

Patógenos	Ocorrência									
	Sepse		Sepse Severa		Choque Séptico		Agentes Etiológicos		No de mortes	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Cocos Gram positivos (CGP)</b>							10	12		
<i>Staphylococcus aureus</i>	03	60	00	00	02	40	05	50	01	1,2
<i>Enterococcus sp.</i>	00	00	02	67	01	33	03	30	00	00
<i>Staphylococcus Coagulase-negative</i>	01	50	00	00	01	50	02	20	01	1,2
<b>Bacilos Gram negativos (BGN)</b>							17	21		
<b>Enterobacteriaceae</b>	03	38	00	00	05	62	08	47	01	1,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	00	00	02	40	03	60	05	29	04	5,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	00	00	01	50	01	50	02	12	00	00
<i>Acinetobacter baumannii</i>	00	00	01	100	00	00	01	06	00	00
<i>Burkholderia cepacea</i>	00	00	01	100	00	00	01	06	00	00
<b>Outras Bactérias</b>							30	37		
<b>Micobactéria (BAAR)</b>	01	05	05	28	12	67	18	60	15	18
<i>Clostridium tetani</i>	01	14	04	57	02	29	07	23	03	3,7
<i>Neisseria meningitidis</i>	02	40	01	20	02	40	05	17	03	3,7
<b>Outros agentes</b>							25	30		
<i>Candida albicans</i>	00	00	01	100	00	00	01	04	01	1,2
HIV	02	09	07	30	14	61	23	92	21	26
H1N1	00	00	00	00	02	100	01	04	02	2,4
<b>Total de isolados</b>							82		29	

**Tabela 5.** Micro-organismos resistentes aos principais antimicrobianos isolados dos pacientes com sepse internados na UTI

MICRO-ORGANISMOS TOTAIS	n (%) = 82(100)
<b>Cocos Gram-positivos</b>	<b>10/82 (12)</b>
<b>Cocos Gram-positivos</b>	<b>06/10 (60)</b>
<b>Multirresistentes</b>	
<i>S. aureus</i>	<b>05/10 (50)</b>
<i>S. aureus</i> Resistente a Meticilina (MRSA)	04/05 (80)
<i>Enterococcus sp.</i>	<b>03/10 (30)</b>
<i>Enterococcus</i> Resistente à Vancomicina (VRE)	01/03 (33)
<i>S. coagulase negativo</i>	<b>02/10 (20)</b>
<i>S. coagulase Negativo</i> Resistente a Meticilina (MRSCON)	01/02 (50)
<b>Bacilos Gram-negativos</b>	<b>16/82 (20)</b>
<b>Bacilos Gram-negativos</b>	<b>07/16 (44)</b>
<b>Multirresistentes</b>	
<b>Família Enterobacteriaceae</b>	<b>08/16 (50)</b>
Enterobactérias resistentes a cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	03/08 (38)
<i>P. aeruginosa</i>	<b>05/16 (31)</b>
<i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenêmicos	02/05 (40)
<i>S. maltophilia</i>	<b>02/16 (13)</b>
<i>S. maltophilia</i> resistente a sulfa-trimetropin	01/02 (50)
<i>A. baumannii</i>	<b>01/16 (06)</b>
<i>A. baumannii</i> resistente a cefalosporina de 3ª geração e a carbapenêmicos	01/01 (100)
<b>TOTAL DE CEPAS ISOLADAS</b>	<b>26/82 (32)</b>
<b>TOTAL DE CEPAS RESISTENTES</b>	<b>13/26 (50)</b>

resistente a sulfametoxazol e trimetropim corresponderam a 50 e 100% destas espécies, respectivamente.

O tratamento empírico com antibióticos é geralmente iniciado com os fármacos de amplo espectro, como carbapenêmicos (imipenem, meropenem), cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e vancomicina. Com isso, a partir dos dados coletados foram calculados os valores da Dose Diária Definida (DDD) e custos dos tratamentos no hospital com os principais antibióticos usados contra cepas multirresistentes referentes ao período do estudo (2009-2010). Os dados mostram que os carbapenêmicos foi o grupo de antibióticos com maior custo e DDD no período avaliado. Dentre estes, o imipenem foi o que obteve maior DDD (9.570) e custo (R\$ 831.345,90), enquanto o meropenem obteve um DDD inferior (57) e de menor custo (R\$ 10.285,08) comparado ao imipenem. A vancomicina foi a segunda classe de antimicrobianos (glicopeptídeos) que apresentou DDD elevado (6.780) e com alto custo (R\$164.618). Por outro lado, as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração foram as que apresentaram menor DDD e baixo custo, sendo que o cefepime apresentou DDD de 143 e custo de R\$ 7.463,17, e a ceftazidima obteve DDD de 85,7 com custo de R\$ 2.853,81.

## DISCUSSÃO

Vários estudos relatam que infecções hospitalares em UTI estão relacionadas aos fatores como: estado de saúde dos pacientes, utilização dos dispositivos invasivos como cateter venoso central, sonda vesical de longo prazo e ventilação

mecânica, uso de imunossuppressores, hospitalização por tempo prolongado, colonização por micro-organismos resistentes à terapêutica e prescrição indiscriminada de antibióticos<sup>13-16</sup>. Nesse sentido, o presente trabalho mostrou os principais fatores de riscos, características clínicas e agentes etiológicos que estão associados ao agravamento da sepse em pacientes internados no UTI de um hospital público no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2010.

Nossos dados mostram que nesse período, a maior ocorrência (57%) e os óbitos (84%) foram de pacientes que desenvolveram choque séptico, com tempo médio de permanência na UTI de 13,6 dias. A idade maior que 65 anos, o tempo médio de permanência superior a cinco dias, presença de comorbidades e a elevada frequência do uso de procedimentos invasivos (cateter vascular central, ventilação mecânica e uso de sonda vesical) foram considerados fatores de risco que contribuíram para o agravamento da sepse, assim como para facilitar a disseminação de múltiplas infecções na UTI. Outro aspecto interessante, a maioria dos pacientes foi admitida na UTI com quadro de sepse não complicada, e no decorrer na internação houve agravamento chegando ao choque séptico. Este agravamento pode ser causado por vários fatores de risco, como comorbidades (Diabetes, HAS e Neoplasias), tempo de internação, procedimentos invasivos que elevam o risco de morte dos pacientes em UTI.

Nesse sentido, análises realizadas em 65 hospitais de todas as regiões do Brasil, em 2003, também mostraram que a mortalidade de pacientes com choque séptico foi mais elevada (65,3%) comparada aos pacientes com sepse grave (34,4%)<sup>17</sup>. Vários estudos demonstraram que o aumento no tempo médio de permanência na UTI é um dos principais fatores de risco aos pacientes, tanto para o desenvolvimento de infecções nosocomiais como para o agravamento da infecção<sup>13,14,16</sup>. Battle et al.<sup>18</sup> relataram que pacientes com choque séptico ou sepse grave têm piora na saúde física, fato que está diretamente relacionada a uma pior qualidade de vida quando comparada aos pacientes com sepse não complicada. Estes autores também consideraram que a idade avançada, condições pré-existentes, tempo de internação em UTI e no hospital são fatores de riscos que piora da qualidade de vida e saúde física do paciente, sugerindo que isso pode ser ocasionado pelo estado pré-mórbido do paciente na UTI após a doença crítica.

Um estudo de associação também mostrou que fatores de risco como idade avançada, raça branca, presença de uma infecção do trato respiratório, falência de órgãos e uso de cateter de artéria pulmonar apresenta de fraca a moderada associação com o agravamento da sepse<sup>19</sup>. Esta pesquisa também evidenciou que a maioria dos pacientes com sepse que evoluiu a óbito apresentou idade superior a 60 anos, fato que pode ser explicado pelo hospital ser referência na atenção ao idoso, viabilizando a internação dessa população bem como seu acompanhamento

ambulatorial. Pacientes idosos são mais suscetíveis à sepse, devido a alteração na imunidade inata como diminuição da fagocitose e quimiotaxia de polimorfonucleares, e redução na atividade de células natural Killer (NK)<sup>9</sup>.

Além disso, em idosos também há uma redução na imunidade adquirida com inibição da resposta proliferativa de células T a mitógenos, comprometendo assim a imunidade celular e aumentando a suscetibilidade dessas pessoas à infecção<sup>20</sup>. Esses dados, em conjunto, podem explicar o elevado tempo de internação e a maior suscetibilidade para infecção nos idosos que possivelmente ocasionou elevada mortalidade deste grupo neste estudo. Os rompimentos das barreiras de defesa natural do hospedeiro pela exposição aos procedimentos invasivos também podem permitir a entrada de diversos micro-organismos da microbiota do paciente, que leva a elevada frequência de pacientes com sepse e o agravamento da infecção<sup>23</sup>. Nesse sentido, todos os pacientes com choque séptico foram submetidos pelo menos a um procedimento invasivo, como a sondagem vesical, cateter vascular e ventilação mecânica. Esses procedimentos necessitam de indicação, higienização das mãos e utilização de técnica asséptica, visando a redução de riscos de infecção por micro-organismos presentes na pele do paciente e/ou nas mãos do profissional que executa a atividade

Nossos dados mostraram que as topografias mais comuns das infecções foram a pulmonar (43%) e abdominal (30%). Outro estudo realizado no Brasil também relatou que as topografias pulmonar (42%) e abdominal (35%) foram as mais comuns em pacientes com sepse, mostrando a relevância das doenças respiratórias na patogênese desta doença<sup>21</sup>. Estudo realizado, em 2006, demonstrou uma frequência de 69% para o foco pulmonar e 23% para o abdominal<sup>17</sup>. Nesse sentido, a aquisição de infecção nestes sítios pode estar relacionada principalmente a elevada microbiota endógena do trato respiratório e digestivo que pode facilitar a infecção em pacientes imunocomprometidos<sup>22,23</sup>. A pneumonia é uma das mais frequentes patologias em pacientes com sepse, visto que o sítio respiratório é uma das principais fontes dos processos infecciosos, fato que está associado a maior frequência do uso de ventilação mecânica e permanência prolongada em UTI, conforme mostrado em nossos dados<sup>5,24,25</sup>.

O Diabetes Mellitus (20%), HAS (16,3%) e Neoplasias (16,3%) foram as mais frequentes patologias encontradas nos pacientes com sepse. Estas patologias levam a várias alterações fisiológicas, tais como a disfunção endotelial ocasionada pelo Diabetes. Com isso, a hiperglicemia induz um estresse oxidativo com produção excessiva de radicais livres que está relacionada as complicações diabéticas<sup>26</sup>. A HAS também é uma das mais comuns comorbidades na população adulta, sendo um fator de risco importante para as doenças cerebrovasculares, contribuindo assim para a elevação da mortalidade ocasionada pela insuficiência cardíaca e doenças cerebrovasculares<sup>27</sup>. Outro

estudo mostrou a associação de HAS com a mortalidade de pacientes com choque séptico que apresentaram falência orgânica como a cardiovascular<sup>28</sup>.

As neoplasias também constituem um fator de risco importante ao óbito na sepse, que pode ser ocasionada pela produção excessiva de óxido nítrico (NO) no organismo. Em condições fisiológicas, há uma pequena produção de NO pelo organismo que está envolvida nos processos homeostáticos como neurotransmissão, peristaltismo e regulação da pressão sanguínea<sup>29</sup>. Além disso, este mediador pode levar ao relaxamento do músculo liso da parede do vaso, promovendo a dilatação vascular, aumento do fluxo sanguíneo e diminuição da pressão arterial<sup>31,32</sup>. Por outro lado, a elevada produção de NO está associada à patogênese de doenças cardiovasculares, sepse e no surgimento de neoplasias<sup>30</sup>. Alguns estudos também relatam que a excessiva produção deste mediador pode ocasionar falência da migração de neutrófilos em casos de câncer, sepse e Diabetes<sup>33</sup>.

A média de escore de APACHE II em nosso estudo foi de 30, indicando que a probabilidade de morte da população estudada foi elevada, conforme Tabela 2 que relaciona a mortalidade a gravidade da sepse (76%,  $p < 0,01$ ). De acordo com o agravamento, a média de escore Apache II para sepse não complicada foi de 25, Sepse Grave 26 e Choque Séptico obteve a média de 33 (dados não mostrados). Nesse sentido, quanto maior o escore de APACHE II maior a taxa significativa de óbito, confirmando os nossos dados que mostraram elevado óbito e escore nos pacientes com choque séptico. O índice elevado do escore de APACHE II também foi relatado por outros estudos realizados em UTIs no Brasil<sup>17,34</sup>. Em hospitais da região Sul, o escore médio de APACHE II foi  $18 \pm 9$ ; correspondendo ao percentual de ocorrências de óbito de 63%, sendo que o escore para sobreviventes foi de  $15 \pm 8$ ; e para não sobreviventes  $24 \pm 9$  ( $p < 0,001$ )<sup>34</sup>. Um estudo em 65 hospitais de todas as regiões do Brasil mostrou que o escore de APACHE II estava de acordo com o agravamento de sepse, com escore de 16,8 para sepse não complicada, 19,4 para sepse grave e 22,2 em choque séptico<sup>17</sup>. Desta forma, estes autores sugeriram que o escore elevado está associado ao atraso nas internações dos pacientes na UTI, que consequentemente aumenta o agravamento desta patologia<sup>17</sup>.

Os nossos dados também mostraram que os patógenos mais frequente foram: *Micobacterium tuberculosis* (22%) e Bacilos Gram negativos totalizando 21% das ocorrências (*E.coli*, *Klebsiella sp*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Serratia Marcensces*, *Pseudomonas aeruginosa*, *A. baumannii*, *Burkholderia cepacea*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Os cocos Gram-positivos totalizaram 12%, *Clostridium tetani* (8,5%) e *Neisseria meningitidis* (6%) e também foram encontradas infecções por fungos como *C. albicans* e vírus (HIV e HINI). A elevada frequência bacteriana nos pacientes com sepse também foi relatada em pesquisa realizada em UTI nos EUA,

que encontraram 37,6% de bactérias Gram negativas e 52,1% de Gram-positivas<sup>4</sup>. Dados semelhantes também foram obtidos no Brasil, relatando que infecções por bacilos Gram negativos corresponderam a 40,1% e cocos Gram positivos (32,8%), enquanto somente 5% foram causadas por fungos<sup>17</sup>, há relatos também de frequência de infecção por *P. aeruginosa* de 12,1%, similar aos nossos dados<sup>21</sup>. Outro estudo realizado em UTI mostrou a frequência de 10,85% de *Pseudomonas aeruginosa*, 3,1% de *Staphylococcus sp.* coagulase-negativa e 3,1% de *Staphylococcus aureus*<sup>36</sup>.

Micro-organismos multirresistentes (MDR), principalmente bactérias, apresentam resistência a múltiplos antimicrobianos e são as principais causas de infecções hospitalares. Em nosso estudo foram encontradas as seguintes bactérias MDR: *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) e bacilos Gram negativos (BGN) produtores de beta-lactamase de amplo espectro (ESBL) e BGN não fermentadores, como *Acinetobacter baumannii*, *S. maltophilia* e *P. aeruginosa*. Destas bactérias, destacam-se o *Acinetobacter baumannii* e *P. aeruginosa* que são consideradas com maior nível de resistência aos principais antimicrobianos disponíveis no mercado, restando poucas opções terapêuticas para estas bactérias, tais como terapia combinada, principalmente com carbapenêmicos<sup>35</sup>. Com isso, nossos dados mostraram um elevado consumo de antimicrobianos de largo espectro, principalmente dos carbapenêmicos, seguido da vancomicina e cefalosporinas de 3ª e 4ª geração. Outro estudo sobre o consumo de antimicrobianos em UTI mostrou que os mais utilizados também foram os carbapenêmicos (22,4%), glicopeptídeos (21,6%) e cefalosporinas (21,6%)<sup>36</sup>. No entanto, diferentes protocolos terapêuticos são adotados pelas instituições no Brasil e em outros países. Nesse sentido, dados obtidos de um hospital regional da rede pública de Brasília no período de 1999 a 2004, registraram que os principais antibióticos consumidos foram as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (380 DDD 1000) seguido dos carbapenêmicos (282,4 DDD 1000)<sup>37</sup>. Outra pesquisa mostrou que as cefalosporinas foram as mais consumidas (563 DDD), seguido dos carbapenêmicos (266,5 DDD) e vancomicina (119 DDD)<sup>21</sup>. Em estudo realizado na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza foi mostrado que os antimicrobianos mais consumidos foram:  $\beta$ -lactâmicos (1078 DDD/100 leito-dias) e ceftriaxona (50,3 DDD/100 leitos-dia), dados que diferem dos encontrados em nossa pesquisa<sup>38</sup>.

## CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que a maioria dos pacientes com sepse internados no UTI desenvolveu choque séptico, que ocasionou maior número de óbitos destes pacientes. Os principais fatores de risco que estão associados ao agravamento desta patologia foram: idade superior que 65 anos, maior tempo médio de internação

na UTI, elevada frequência de comorbidades (Diabetes Mellitus, Neoplasias e HAS) e a utilização de procedimentos invasivos. As bactérias foram os micro-organismos mais frequentemente isolados, principalmente bacilos gram-negativos e cocos gram-positivos que apresentaram perfil de multirresistência. Os carbapenêmicos foram os antibióticos de amplo espectro mais consumidos na terapêutica, talvez em virtude do número grande de cepas multirresistentes isoladas nestes pacientes. Além disso, este estudo evidenciou que a maioria dos casos de

sepse não foram adquiridos na UTI, no entanto foram agravados durante a internação que levou ao óbito destes pacientes. Estes dados, em conjunto, reforçam a necessidade de implantação e implementação de um protocolo de manejo da Sepse ainda na unidade de origem do paciente, a fim de evitar o agravamento e o óbito. Com isso, há necessidade de uma maior reflexão sobre a sepse que ainda é uma das principais causas de morte em UTI, e leva a um elevado impacto econômico e social devido ao alto custo hospitalar e poucas possibilidades terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74. PMID:1597042. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199206000-00025>.
- Vandijck DM, Decruyenaere JM, Blot SI. The value of sepsis definitions in daily ICU-practice. *Acta Clin Belg.* 2006;61(5):220-6. PMID:17240735. <http://dx.doi.org/10.1179/acb.2006.037>.
- Pereira GA, Flavio M, Mario A, Fatima MO, Simone HS, Anibal BF. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. *Medicina.* 1998;31:349-362.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54. PMID:12700374. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022139>.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002;28(2):108-21. PMID:11907653. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-001-1143-z>.
- Salvo I, Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, et al. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 1995;21(S2 Suppl 2):S244-9. PMID:8636531. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01740762>.
- Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med.* 1995;23(6):1040-7. PMID:7774214. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199506000-00008>.
- Pittet D, Harbath SJ. The intensive care unit infection. In: Bennet JV, Brachman PS. *Hospital infection.* 4. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 381-402.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10. PMID:11445675. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>.
- Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med.* 1997;25(11):1789-95. PMID:9366759. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199711000-00014>.
- Score Apache II. 2015 [citado em 2007 out 10]. Disponível em: [www.medicinaintensiva.com.br/apacheScore](http://www.medicinaintensiva.com.br/apacheScore)
- World Health Organization. Collaborating Center for drug statistics methodology. ATC Index with DDDs. Geneva: WHO; 2005 [citado em 2007 out 10]. Disponível em: <http://whocc.no/atcddd>
- Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW. Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay. *Am J Infect Control.* 2003;31(5):291-5. PMID:12888765. <http://dx.doi.org/10.1067/mic.2003.1>.
- Oliveira AC, Kovner CT, Silva RS. Nosocomial Infection in an Intensive Care Unit in a Brazilian University Hospital. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2010;18(2):233-9. PMID:20549123. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692010000200014>.
- Tsai JC, Cheng CW, Weng SJ, Huang CY, Yen DH, Chen HL. Comparison of risks factors for unplanned ICU transfer after ED admission in patients with infections and those without infections. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:102929. PMID:24672286. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/102929>.
- Ahmed AH, Thongprayoon C, Schenck LA, Malinchoc M, Konvalinová A, Keegan MT, et al. Adverse in-hospital events are associated with increased in-hospital mortality and length of stay in patients with or at risk of acute respiratory distress syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(3):321-8. PMID:25638301. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.12.015>.
- Sales Jr JALS, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CT, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006;18(1):9-17. PMID:25310321. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100003>.
- Battle CE, Davies G, Evans PA. Long term health-related quality of life in survivors of sepsis in South West Wales: an epidemiological study. *PLoS One.* 2014;9(12):e116304. PMID:25549097. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0116304>.
- Kuipers S, Klouwenberg PK, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2014;18(6):688. PMID:25498795. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0688-5>.
- Khanna KV, Markham RB. A perspective on cellular immunity in the elderly. *Clin Infect Dis.* 1999;28(4):710-3. PMID:10825023. <http://dx.doi.org/10.1086/515206>.
- Carvalho P, Trotta EA. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *J Pediatr.* 2003;79(Suppl 2):S195-204. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572003000800009>.
- Gusmão ME, Dourado I, Fiaccone RL. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit of a Brazilian university hospital: an analysis of the time span from admission to disease onset. *Am J Infect Control.* 2004;32(4):209-14. PMID:15175615. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2003.11.003>.
- Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect.* 2005;59(2):96-101. PMID:15620442. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2004.09.007>.

24. Waterer G, Bennett L. Improving outcomes from community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):219-25. PMID:25764022. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000155>.
25. Rubano JA, Paccione MF, Rutigliano DN, Vosswinkel JA, McCormack JE, Huang EC, et al. Outcomes following prolonged mechanical ventilation: analysis of a countywide trauma registry. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(2):289-94. PMID:25757112. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000000515>.
26. Wajchenberg BL. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002;46(5):514-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000500004>.
27. Lessa Í. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(4):383-92. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000102>.
28. Lemos RLL, Oliveira GMM, David CMN, Godoy PH, Luiz RR, Lemos NGL, et al. Doença cardiovascular associada à mortalidade em idosos com sepse grave e choque séptico. *Revista da SOCERJ*. 2005;18(4):295-300.
29. Farrugia G, Szurszewski JH. Carbon monoxide, hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 2014;147(2):303-13. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.041>.
30. Yuan S, Patel RP, Kevil CG. Working with nitric oxide and hydrogen sulfide in biological systems. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(5):L403-15. PMID:25550314. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00327.2014>.
31. Paulo M, Banin TM, Andrade FA, Bendhack LM. Enhancing vascular relaxing effects of nitric oxide-donor ruthenium complexes. *Future Med Chem*. 2014;6(7):825-38. <http://dx.doi.org/10.4155/fmc.14.26>.
32. Silva BR, Pernomian L, Bendhack LM. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Front Physiol*. 2012;3:441. PMID:23227009. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00441>.
33. Lejeune M, Sariban E, Cantinieaux B, Ferster A, Devalck C, Fondu P. Defective polymorphonuclear leukocyte functions in children receiving chemotherapy for cancer are partially restored by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor *in vitro*. *J Infect Dis*. 1996;174(4):800-5. PMID:8843219. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/174.4.800>.
34. Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS, Cabeda EV, Ceretta DF, Luckemeyer GD, et al. Sepse na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):128-34. PMID:25306999. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2008000200003>.
35. Damasceno QS. Características Epidemiológicas dos micro-organismos resistentes presentes em reservatórios de uma unidade de terapia intensiva [dissertação]. Belo horizonte: Editora UFMG; 2010.
36. Lima ME, Andrade D, Haas VJ. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(3):342-7. PMID:25310070. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2007000300013>.
37. Carneiro JCO. Padrão de Consumo de antibacterianos em uma UTI geral: correlação com a resistência bacteriana [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2006.
38. Sousa PCP, Rocha MVAP, Sousa FSP, Nogueira NAP. Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(2):144-52. PMID:25303756. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200008>.

Recebido em: Jun. 08, 2016  
Aprovado em: Nov. 22, 2016