



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

**INFECÇÕES HOSPITALARES POR MICRO-ORGANISMOS RESISTENTES AOS
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA DE ADULTOS DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE MINAS GERAIS:
INCIDÊNCIA, ETIOLOGIA, FATORES DE RISCOS, EVOLUÇÃO E CUSTOS.**

SEBASTIANA SILVA SABINO

MESTRADO ACADÊMICO

2017



SEBASTIANA SILVA SABINO

**INFECÇÕES HOSPITALARES POR MICRO-ORGANISMOS RESISTENTES AOS
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA DE ADULTOS DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE MINAS GERAIS:
INCIDÊNCIA, ETIOLOGIA, FATORES DE RISCOS, EVOLUÇÃO E CUSTOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Rosineide Marques Ribas

Coorientador: Dr. Paulo Pinto Gontijo-Filho

UBERLÂNDIA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- S116i
2018 Sabino, Sebastiana Silva, 1957
Infecções hospitalares por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de adultos em um hospital terciário de Minas Gerais: incidência, etiologia, fatores de risco, evolução e custos / Sebastiana Silva Sabino. - 2018.
73 p.

Orientadora: Rosineide Marques Ribas.
Coorientador: Paulo Pinto Gontijo Filho.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.703>
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Circulação Sanguínea - Teses. 3. Infecção hospitalar - Epidemiologia - Teses. 4. Unidade de terapia intensiva - Teses. I. Ribas, Rosineide Marques. II. Gontijo Filho, Paulo Pinto. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CÊNCIAS DA SAÚDE



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 010/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa 3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde.

Projeto de Pesquisa de vinculação: Microbiologia molecular aplicada e pesquisa relacionada a interação patógeno-hospedeiro. Discente: **Sebastiana Silva Sabino** – Matrícula nº **11612CSD047** - Título do Trabalho: **"Infecções hospitalares por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos de um hospital terciário de Minas Gerais: Incidência, etiologia e custos."** Às 09:00 horas do dia 21 de fevereiro do ano de 2018, no anfiteatro do bloco 8B - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Cristina Hueb Barata de Oliveira (UFTM), Cristiane Silveira de Brito (UFU) e Rosineide Marques Ribas (UFU) – orientadora da discente. Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa Profa. Dra. Rosineide Marques Ribas apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu a discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir a senhora presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a argüir a candidata. Ultimada a argüição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata ~~N~~ aprovada () reprovada. Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 13:00 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Profa. Dra. Rosineide Marques Ribas _____

Profa. Dra. Cristina Hueb Barata de Oliveira _____

Profa. Dra. Cristiane Silveira de Brito _____

Dedico este trabalho a minha família e a todas as pessoas que confiaram, e torceram por mim, não me deixaram desistir, e me incentivaram com palavras de conforto durante toda esta trajetória.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que foi meu porto seguro, iluminou meus passos e permitiu que eu chegasse ao fim de mais uma etapa com sucesso.

A todos os amigos do Hospital de Clínicas de Uberlândia que acompanharam e minha trajetória com palavras de incentivo.

A todos os colegas e alunos da Gestão de Segurança em Saúde (Setores de Processos, Auditoria e Controle Ambiental do HCU-UFU) que torceram por mim, em especial, **Vitor, Elza, Elisandro e Caio** que participaram e me auxiliaram nesta conquista.

A minha família, meu esposo **Adalberto**, pela paciência, compreensão e tolerância em todas as minhas ausências, as minhas filhas, **Simone**, pela parceria, confiança e compartilhamento de conhecimentos, **Suzanne**, pela generosidade, desprendimento e colaboração nas minhas ausências, e **Sarah**, que confiou em mim e sempre acreditou que eu sou vencedora, e aos meus genros que comemoraram comigo esta conquista.

As minhas irmãs, **Maria e Expedita** e todos os sobrinhos que acreditaram e torceram por mim.

Aos colegas do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HCU da UFU, **Astrídia, Jane, Pâmela, Roger, Simone, Jaqueline, Samuel e Henrique**, que contribuíram de forma especial para o alcance deste objetivo.

Aos meus orientadores, **Prof. Dr. Paulo P. Gontijo e Profª Dra. Rosineide Marques Ribas**, pelos ensinamentos, durante o tempo que passei no ICBIM. Obrigada pela dedicação e pela oportunidade de aprendizado. Foram fundamentais, sem estes mestres talvez este trabalho não existisse.

Aos novos colegas do Laboratório de Microbiologia Molecular (UFU), **Luiz Gustavo, Paola, Iara, Sabrina, Bruna e Melina**, pela paciência, cortesia, respeito e colaboração.

As técnicas Laboratório de Microbiologia Molecular (MICROMOL-UFU), **Cristiane e Lícia**, pelo apoio participação especial nesta minha jornada.

As secretárias do curso de Pós-Graduação de Ciências da Saúde, **Gisele e Viviane**, pela atenção e cordialidade.

Aos colegas da Tecnologia de Informações do HC da UFU, representados pelos coordenadores, **Marcos e Galeno**, que me auxiliaram nos momentos decisivos.

Aos colegas do Setor de Faturamento do HCU da UFU, **Marilson e Wanderson**, pela generosidade, atenção e presteza.

Aos colegas da Biblioteca do HCU, **Shirley e Vilmar** pela atenção, cortesia, e cordialidade.

E a todos que torceram por mim e de uma forma ou de outra contribuíram para que alcançasse mais este degrau em minha carreira profissional, meus sinceros agradecimentos.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pelo suporte financeiro na confecção de material didático para congressos.

Obrigada a todos!

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais
volta ao seu tamanho original”.

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: As infecções de corrente sanguínea (ICS) em pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) representam um desafio em hospitais de países em desenvolvimento, como o Brasil, principalmente pela participação expressiva de bactérias resistentes aos antimicrobianos. **Objetivos:** Analisar os indicadores de incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde-IRAS e ICS, sua etiologia, fenótipos resistentes aos antimicrobianos, fatores de risco, evolução e custos. **Metodologia:** Realizou-se revisão dos casos de IRAS e sepse, com bacteremia, em pacientes internados na UTI mista de Adultos, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2014, através de busca ativa no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar. Analisamos 254 pacientes em estudo de coorte retrospectivo, quanto aos fatores associados à mortalidade hospitalar e, um segundo estudo, caso 1 (pacientes com infecção por amostras resistentes) vs controles sem infecção; caso 2 (pacientes com infecção por amostras susceptíveis) vs controles sem infecção para analisar os fatores de risco e o tempo de internação na unidade (total e após o diagnóstico de infecção). A análise estatística uni e multivariada foi realizada em relação ao segundo modelo. Adicionalmente, os custos destas infecções foram calculados considerando-se o tempo (dias) extras de internação X a diária (US\$, julho de 2017), utilizando-se valores disponíveis relativos aos hospitais do Brasil e dos EUA. **Resultados:** A porcentagem de pacientes infectados e de episódios de IRAS foram de 55,1% e 91,2%, respectivamente; e a de mortalidade total hospitalar foi 26,4%. No total de IRAs a proporção de ICS foi de 33,4% e o principal agente foi o *Staphylococcus* coagulase-negativa (SCoN 45,2%). OS BGNs responderam por 35,6% dos casos, com predomínio dos não fermentadores (42,8%). Verificamos elevada frequência de bactérias resistentes aos antimicrobianos, destacando-se *Staphylococcus* resistente a oxacilina (68,8 %), Bacilos Gram-negativos (BGNs) não fermentadores resistentes aos carbapenêmicos (46,9 %) e membros da família Enterobacteriaceae resistentes a cefalosporinas de amplo espectro (50,3%). O estudo de coorte envolvendo 254 pacientes evidenciou mortalidade estatisticamente significativa em pacientes graves, (ASIS ≥ 4) e mais frequente quando de infecções por Bacilos Gram-negativos (BGNs), etiologia mista, patógenos resistentes e quando submetidos a terapêutica inadequada. O segundo modelo evidenciou preditores comuns aos dois grupos de pacientes, trauma e mau prognóstico (morte). O tempo de internação extra de pacientes com ICS foi de 6,0 dias, sem diferença entre aqueles infectados por amostras resistentes ou susceptíveis. O

custo financeiro total dos pacientes com IRAS foi de US\$ 1,485.20 enquanto daqueles com ICS foi de US\$ 2,782.40 (US\$, valores de julho, 2017), valores definidos pelo Ministério da Saúde do Brasil. **Conclusão:** A investigação evidenciou alta frequência de ICS em pacientes da UTI-A do hospital, com indicadores epidemiológicos elevados em relação as infecções, agravados pela presença de bactérias resistentes. O traumatismo como preditor de ICS reflete a situação atual das UTIs dos hospitais nas grandes cidades do país. A implantação de práticas de prevenção e controle efetivos e o uso judicioso de antimicrobianos deve ser prioridade na agenda de saúde pública de países em desenvolvimento, considerando-se as taxas de morbidade, mortalidade e os custos evidenciados em nosso trabalho.

Palavras-chave: Unidade de Terapia Intensiva; Epidemiologia; Infecção hospitalar; Infecção da corrente sanguínea; Custos de cuidados de saúde.

ABSTRACT

Introduction: Bloodstream infections (BI) in the Intensive Care Unit (ICU) patients represent a challenge in developing countries' hospitals, such as Brazil, mainly because of the significant participation of antimicrobials resistant bacteria. **Objectives:** To analyze the incidence indicators of Infections Related to Health Care (HCAI) and ICS, their etiology, antimicrobials resistant phenotypes, risk factors, evolution and costs. **Methods:** A review of IRAS and sepsis cases with bacteraemia, in patients hospitalized at an adults mixed ICU at *Hospital de Clínica da Universidade Federal de Uberlândia*, was performed, from 2012 to 2014, through an active search at the Hospital Infection Control Service. We analysed 254 patients in retrospective cohort study, regarding the factors related to the hospital mortality and, a second study, case 1 (patients with infection by resistant samples) vs controls without infection; case 2 (patients with susceptible sample infection) vs controls without infection to analyze risk factors and length of hospital stay in the unit (total period and the period after the infection diagnosis). An univariate and multivariate statistical analysis was performed in relation to the second model. Additionally, these infections costs were calculated considering the extra hospitalization time (days) X the daily rate (US\$; July, 2017), using the rates related to Brazil and the USA hospitals. **Results:** The incidence rates of infected patients and HCAI episodes were 55.1% and 91.2%, respectively; and the rate of total hospital mortality was 26.4%. Of the total of IRAs the proportion of ICS was 33.4% and the principal agent was the Coagulase-negative Staphylococcus (SCoN) 45.2%. The Gram-negative bacillus (GNBs) were responsible for 35.6% of the cases, with non-fermenting predominance (42.8%). We noticed a high frequency of microbials resistant bacteria, most notably *Staphylococcus* oxacillin resistant (68.8%), non-fermenting GNBs resistant to carbapenems (46.9 %) and members of the family Enterobacteriaceae resistant to broad spectrum cephalosporins (50.3%). The cohort study involving 254 patients, evidenced statistically significant mortality in critically ill patients, (ASIS ≥ 4) and more frequent when infected by gram-negative bacillus (GNBs), mixed etiology, resistant pathogens and when submitted to inappropriate treatment. The second model evidenced common predictors to both patient groups, trauma and bad prognosis (death). The extra hospitalization time of patients with ICS was 6.0 days, with no difference between those infected by resistant or susceptible samples. The total financial cost of the patients with IRAS was US\$1,485.20 while on those with ICS was US\$2,782.40 (US\$; rates from July, 2017); the rates were defined by the Brazilian

Department of Health.**Conclusion:**The investigation evidenced a high frequency of ICS in patients of the hospital AICU, with high epidemiological indicators in relation to the infections, aggravated by the resistant bacteria presence.The trauma as ICS predictor reflects the current situation of the hospitals ICUs in the country big cities.The implementation of effective prevention and control practices and the judicious use of antimicrobials must be the priority in the public health agenda of developing countries, considering the morbidity and mortality rates, as well as the costs evidenced in the present study.

Keywords: Intensive Care Unit; Epidemiology; Hospital infection; Infection of the bloodstream; Costs of health care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Organograma.....25

Figura 2. Distribuição de amostras microbiológicas dos episódios de Infecção da Corrente Sanguínea em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de acordo com as características: Score de gravidade ($ASIS \geq 4$), etiologia, resistência aos antimicrobianos e, terapia inadequada.....35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição e Indicadores Epidemiológicos Hospitalares no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 e da Unidade de Terapia Intensiva de Adultos (UTI-A)	31
Tabela 2. Distribuição dos grupos de micro-organismos, quanto às características morfotintoriais, dos episódios de infecção hospitalar, isolados de todos os sítios anatômicos e do sangue, de janeiro/2012 a dezembro de 2014.....	33
Tabela 3. Micro-organismos epidemiologicamente importantes isolados e fenótipos de resistência aos antimicrobianos em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de janeiro/2012 a dezembro/2014	33
Tabela 3. 1. Micro-organismos epidemiologicamente importantes isolados e fenótipos de resistência aos antimicrobianos, em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de janeiro/2012 a dezembro/2014	34
Tabela 4. Distribuição de amostras microbiológicas dos episódios de Infecção da Corrente Sanguínea em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de acordo com as características: <i>Score</i> de gravidade ($ASIS \geq 4$), etiologia, resistência aos antimicrobianos e, terapia inapropriada.....	35
Tabela 5. Etiologia, infecções monomicrobianas e polimicrobianas em pacientes com sepse grave (microbiologia dos Cocos Gram-positivos e Bacilos Gram-negativos)	36
Tabela 6. Análise Univariada e Multivariada e fatores de risco independentes associados com Infecção da Corrente Sanguínea por micro-organismos resistente em pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea-ICS, internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia	37
Tabela 6. 1. Pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea por Micro-organismos Resistentes aos Antimicrobianos: Tempo de Internação e Mortalidade em 30 dias	38
Tabela 7. Análise Univariada e Multivariada e fatores de risco independentes associados com ICS por micro-organismos susceptíveis em pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea-	

ICS, internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia38

Tabela 7. 1. Pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea por Micro-organismos Susceptíveis aos Antimicrobianos: Tempo de Internação e Mortalidade em 30 dias39

Tabela 8. Tempo de internação de pacientes críticos com e sem Infecção da Corrente Sanguínea por bactérias resistentes/susceptíveis aos antimicrobianos, internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Janeiro/2012 a Dezembro/2014.....40

Tabela 9. Custos de Infecções Relacionadas à Saúde - IRAS e de Infecções da Corrente Sanguínea-ICS em Unidades de Terapia Intensiva de Adulto em Hospitais de países desenvolvidos e em desenvolvimento (*US\$/dia, Julho/2017).....41

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS

°C Grau Celsius

> Maior

< Menor

≥ Maior ou igual

mL Mililitro

μL Microlitros

\bar{X} Média

X² Qui-Quadrado

A.baumannii *Acinetobacter baumannii*

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASIS *Average Severity of Illness Score* (Avaliação Média da Gravidade da doença)

β Beta

BGN Bacilo Gram-negativos

C. albicans *Candida albicans*

CDC Center for Disease Control

DM Diabetes Mellitus

CG+ Cocos Gram-positivos

CHARLSON – Índice de Avaliação de Comorbidade

CVC Cateter Venoso Central

DP Desvio Padrão

et al E colaboradores

EUA Estados Unidos da América

IC Intervalo de Confiança

ICS Infecção da Corrente Sanguínea

ISC Infecção do Sítio Cirúrgico

IH Infecção Hospitalar

HC-UFU Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

HIV *Human Immunodeficiency virus*

WHO *World Alliance for Patient Safety*

“In vitro” Cultura fora do organismo (fenômenos observados em laboratório em tubos de ensaio)

ITU Infecção do Trato Urinário
IRAS Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
MIC *Minimum Inhibitory Concentration*
MRSA Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
NHSN National Healthcare Safety Network
NNIS *National Nosocomial Infections Surveillance*
OMS Organização Mundial de Saúde
OR Odds ratio - Razão de possibilidades
P probabilidade de significância
PAV Pneumonia Associada à Ventilação
R/MDR Resistente/Multidroga-Resistente
Sepse Septicemia
S-CoN *Staphylococcus* coagulase-negativa
SPSS-PC Statistical Package for the Social Sciences
ssp Espécies
SUS Sistema Único de Saúde
UFU Universidade Federal de Uberlândia
UFC/mL Unidade formadora de colônias por mililitro
UTI Unidades de Terapia Intensiva
US\$ dólar americano
VM Ventilação Mecânica
VRE Vancomycin-resistant *Enterococcus*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS.....	24
2.1 Geral.....	24
2.2 Específico.....	24
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS:.....	25
3.1 Hospital e Unidade de Terapia Intensiva (UTI):.....	25
3.2 Delineamento do Estudo.....	26
3.2.1 Inquérito de incidência de IRAS.....	26
3.2.2 Dados Demográficos, Clínicos e epidemiológicos:.....	26
3.2.3 Indicadores epidemiológicos de Incidência de IRAS:.....	26
3.2.4 Inquérito de incidência das Infecções da Corrente Sanguínea.....	27
3.2.4.1 Inquérito Utilizado pra o Modelo de Coorte Retrospectiva:.....	27
3.2.4.2 Inquérito Utilizado pra o Modelo Caso1 x Controle (1) e Caso x Controle (2), considerando:.....	27
3.2.5 Avaliação dos custos das IRAS em geral e das Infecções da Corrente Sanguínea:.....	27
3.2.6 Tempo de Internação:.....	27
3.2.7 Custos Totais Hospitalares (US\$/dia, Julho, 2017):.....	28
3.2.8 Definições:.....	28
3.2.9 Dados microbiológicos:.....	29
3.2.10 Termo de Consentimento e Comissão de ética:.....	30
3.3 Análise estatística:.....	30
4 RESULTADOS:.....	31
5 DISCUSSÃO.....	43
6 CONCLUSÕES.....	51
REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICE I.....	67
APÊNDICE II.....	68
APÊNDICE III.....	71
APÊNDICE IV.....	72

1 INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) são reconhecidas como um grave risco para pacientes em todo o mundo (WHO, 2010) e de acordo com a literatura, representam o evento adverso mais frequente relacionado aos cuidados de saúde em todo o mundo (ANVISA, 2007; EVANS et al., 2007). Apesar disso, elas não têm recebido atenção compatível com seu impacto sobre a saúde coletiva (NOGUEIRA et al., 2014; PADOVEZE et al., 2010; PADOVEZE; FORTALEZA, 2014; YALCIN, 2003). Embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) considere o combate às IRAS uma prioridade, só recentemente iniciativas multinacionais foram colocadas em prática (PITTET et al., 2008). Uma das mais importantes foi a formação da “Aliança Mundial para Segurança do Paciente” (*World Alliance for Patient Safety*), no ano de 2004 (PITTET et al., 2006). Em um de seus documentos, afirma-se que, enquanto as IRAS atingem 5 a 10% dos pacientes internados nos países desenvolvidos, sua incidência pode ser duas a vinte vezes maior nos países em desenvolvimento (PITTET et al., 2008; WHO, 2010; WHO, 2017; CDC, 2016).

No Brasil a cada dia, a problemática das IRAS cresce, apresentando alta prevalência, o que corresponde a aproximadamente dois episódios de infecção por paciente internado nos hospitais brasileiros (FIGUEIREDO; VIANNA; NASCIMENTO, 2013) e apesar de contar com diversos centros médicos de excelência no Brasil, a resistência bacteriana nos hospitais representa um grave problema, um desafio para o tratamento dos pacientes hospitalizados (ROSSI, 2011). Segundo o *National Healthcare Safety Network-NHSN*, (ALP; NIZAN, 2015; DUDECK et al., 2013; HORAN; ANDRAUS; DUDECK, 2008; OLIVEIRA et al., 2012) as IRAS, se manifestam como uma reação adversa, com presença de um agente infeccioso ou ambos ausentes no momento da admissão ou entrada do doente no hospital.

As IRAS, principalmente aquelas causadas por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos, estão associadas com o aumento significativo do tempo de hospitalização, dos custos da assistência ao paciente e das taxas de morbi-mortalidade (ALP; NIZAN, 2015; DUDECK et al., 2013; HORAN; ANDRAUS; DUDECK, 2008; OLIVEIRA et al., 2012). Afetam cerca de 30% dos pacientes em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) e no Brasil, menos de 10% dos leitos hospitalares disponíveis estão nestas unidades e inexistem dados de estudos multicêntricos sobre infecções hospitalares nestas unidades (TOUFEN et al., 2003). Em unidades de cuidados intensivos, geralmente, a densidade de utilização de antibióticos é mais elevada em países em desenvolvimento como o Brasil (MOREIRA et al., 2013) e as

bactérias prevalentes, frequentemente resistentes ou multirresistentes. Além disso a disseminação horizontal desses micro-organismos é maior, pela falta de recursos humanos e pela menor implementação de práticas de prevenção e controle (MOREIRA et al., 2013). Os pacientes adultos internados nessas unidades têm risco para aquisição de IRAS maior do que em outras enfermarias/serviços e, quando comparadas com as UTIs cirúrgicas, estas taxas são ainda maiores do que nas clínicas. Vale ressaltar também que nas UTIs pediátricas as taxas de infecção encontradas são de 14 a 32 IRAS por 1000/pacientes-dia (CINTRA; NISHIDE; NUNES, 2001; MCGOWAN, 1987; MEYER et al., 2006; SANTOS et al., 2007).

A partir desses dados alarmantes, faz-se necessário estudos de incidência, com protocolos padronizados para melhor conhecimento da situação das taxas e indicadores de infecção, etiologia, aspectos epidemiológicos e prognóstico das IRAS. As infecções também estão associadas com o tempo de internação do paciente, o que provoca aumento nas taxas de morbidade e mortalidade nas UTIs, gerando assim gastos elevados para os hospitais, já que, as opções para tratar pacientes com infecções causadas por bactérias multirresistentes são extremamente limitadas (EVANS et al., 2007; ROBERTS et al., 2010). Embora exista um amplo consenso político de que tanto a contenção de custos hospitalares quanto a melhoria da qualidade assistencial são fundamentais, a associação entre os custos de saúde e a qualidade é um dos tópicos mais controversos na política de saúde. Uma das possibilidades é que os melhoramentos na qualidade exigirão aumentos de custo e outra é que a melhoria da qualidade pode reduzir os custos, diminuindo as complicações ou readmissões hospitalares (HUSSEY; WERTHEIMER; MEHROTRA, 2013). Faltam estudos epidemiológicos avaliando associações clinicamente significativas, inclusive o impacto da resistência bacteriana no consumo de recursos financeiros nos custos da saúde.

As UTIs são consideradas as unidades de internação mais propensas a disseminação de micro-organismos multirresistentes devido as suas peculiaridades, tais como: pacientes gravemente enfermos, grande quantidade de procedimentos invasivos, alta frequência de contato profissional-paciente levando a maiores oportunidades para o disseminação de patógenos, baixa adesão à higienização das mãos aliada aos problemas relacionados ao acesso às pias, a sobrecarga de trabalho, a pouca disponibilidade de equipamentos e materiais, o uso maior de antimicrobianos com aumento na sua pressão seletiva e a maior possibilidade de contaminação e disseminação de micro-organismos além da contaminação ambiental. (ANVISA, 2007; OLIVEIRA et al, 2006; ROSSI, 2011).

Nos EUA, a incidência de IRAS nas UTIs é alta, com estimativa da permanência do paciente de 4,6 a 15,6 dias e contribuindo para mais de 20,0% dos custos na unidade

(SYDNOR; PERL, 2011). Nos países com poucos recursos financeiros, tendo com referência especial, o Brasil, os dados sobre as taxas de infecção e custos, são limitados, frequentemente de baixa qualidade e pouco disponíveis, mas há evidências de que estas taxas, são significativamente mais altas, (cerca de duas a três vezes), mostrando que, quando associadas aos procedimentos invasivos, estas taxas podem ser até treze vezes mais altas que nos EUA (ALLEGIANZI et al., 2011) evidenciando uma forte relação entre infecção e a mortalidade (SILVA et al., 2012).

Atualmente na maioria dos hospitais, as infecções mais frequentes, são as do trato urinário (ITU) ou associadas ao uso de cateter vesical, as pneumonias associadas a ventilação (PAV) e as ICS associadas ao cateter venoso central, (CVC) sendo as duas últimas, relacionadas com alta morbidade e mortalidade (SILVA et al., 2012). As PAVs são as infecções mais detectadas em UTIs de adultos (ANDRADE; LEOPOLDO; HASS, 2006; PADRÃO et al., 2010).

Como mencionado as infecções de corrente sanguínea (ICS) e as de trato respiratório estão associadas com alta morbidade e mortalidade principalmente em pacientes críticos (COMPTE-VILAR; CAMACHO; PONCE-DE-LEON, 2017; MEHTA et al., 2016; ROSENTHAL et al, 2014; SILVA et al., 2012; ZANON et al., 2008). A frequência das infecções sanguíneas, sua epidemiologia e os micro-organismos têm mudado em paralelo com a evolução da medicina, particularmente com a emergência de uma grande população de pacientes doentes e imunocomprometidos que frequentemente dependem de suportes médicos e/ou equipamentos invasivos, (ROSENTHAL et al, 2014; SILVA et al., 2012; ZANON et al., 2008), sendo que mais de 50,0% dessas infecções são adquiridas nos hospitais. (KARCHMER et al., 2000; VINCENT et al., 2009). É estimado que somente nos EUA observa-se 250.000 episódios de ICS hospitalares anualmente e quando essas infecções ocorrem em pacientes de UTI, são associadas com taxa de mortalidade de aproximadamente 60,0%, representando a maior parte de todas as despesas da unidade (40,0%). (KARCHMER et al., 2000; VINCENT et al., 2009). O principal fator de risco para infecções sanguíneas hospitalares é o uso de cateteres vasculares, sendo que mais de 87,0% dessas infecções ocorrem entre aqueles pacientes com cateter vascular central (VINCENT, 2003).

Nas ICS, do ponto de vista epidemiológico, os cocos Gram-positivos são mais frequentemente isolados, (TUON et al., 2012), embora esta regra não possa ser estendida aos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde as condições ambientais favorecem a emergência de bacilos Gram-negativos (TUON et al., 2012) com participação importante de *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii* entre os não fermentadores e

Klebsiella pneumoniae entre os membros da família Enterobacteriaceae (MARIN et al., 2014; ORTEGA et al., 2015; PELEG; HOOPER, 2010; SILVA et al., 2012; VINCENT et al., 2009). A presença de bactéria na corrente sanguínea é de grande importância clínica, demonstrando que o hospedeiro não conseguiu controlar a infecção a partir de um foco primário ou pode não estar recebendo terapia empírica antimicrobiana apropriada. (MARIN et al., 2014; ORTEGA et al., 2015; PELEG; HOOPER, 2010; SILVA et al., 2012; VINCENT et al., 2009). Sendo assim, a identificação desses micro-organismos na corrente sanguínea, geralmente é um indicador de disseminação de infecção, além de um marcador de prognóstico ruim (SHORR et al., 2006) estando associados com elevadas taxas de mortalidade (LEAO et al., 2007).

De acordo com a literatura, 20 a 50% dos antimicrobianos prescritos nos hospitais são desnecessários ou inapropriados e o potencial de disseminação de micro-organismos multirresistentes pode aumentar o uso indevido de antibióticos (CDC, 2016). Além disso, os antimicrobianos representam mais de 30% do orçamento das farmácias hospitalares (JOHN; FISHMAN, 1997). Portanto, faz-se necessário analisar o perfil de utilização de antimicrobianos na instituição, além de quantificar os custos de IRAS e dos possíveis benefícios econômicos dos programas de prevenção.

É consenso que a resistência bacteriana tem sido um fator importante no aumento dos índices de mortalidade nos pacientes criticamente doentes (AZEVEDO et al., 2005), e que as infecções por germes/bactérias resistentes vem aumentando expressivamente, tornando-se um grave problema de saúde pública, atraindo a atenção de órgãos governamentais nacionais e internacionais como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Organização Mundial de Saúde (OMS), o CDC (Centers for Diseases Control and Prevention), as associações de Controle de Infecções Hospitalares (CIHs), além da indústria farmacêutica internacional (HAMBRAEUS, 2006).

Agentes patogênicos multirresistentes, como *Staphylococcus* coagulase- negativa e *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina, Enterobacteriaceae resistentes às cefalosporinas de amplo espectro e Bacilos Gram-negativos (BGNs), resistentes aos carbapenêmicos são isolados com frequência crescente e alarmante nas UTIs (HIDRON et al., 2008; NNIS, 2004; VINCENT, et al., 2009) resultando em problemas adicionais, uma vez que esses agentes patogênicos aumentam o impacto adverso dessas infecções, são de difícil tratamento e estão associados ao aumento da morbidade, da mortalidade e dos consequentes custos hospitalares (COSGROVE et al., 2006; KOLLEF et al., 1999; NEIDELL et al., 2012).

De acordo com o CDC, as IRAS por micro-organismos resistentes aumentaram drasticamente a partir da década de 90, com aumento de aproximadamente 89% de amostras

de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a fluorquinolonas e 30% resistentes aos carbapenêmicos, assim como 55% de Enterococcus resistentes a vancomicina (VRE), 30% de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Em síntese, a maioria (70%) das bactérias isoladas nos hospitais norte americanos, é resistente a pelo menos um antimicrobiano, deixando os pacientes infectados, duas vezes mais propensos a internações prolongadas, e com riscos para agravamento do quadro clínico e evolução para óbito. (OLIVEIRA et al, 2006).

É consenso que a maioria dos hospitais brasileiros enfrentam graves desafios na detecção e controle da resistência antimicrobiana, a maioria deles encontra varias limitações para realizar avaliações microbiológicas, entre as limitações o maior destaque é a escassez de informações sobre como atuar frente a esta resistência (GONTIJO et al. 2006; PITET, et al., 2006 ; ROSSI, 2011).

Atualmente, estima-se que 40,0% dos pacientes hospitalizados recebem algum tipo de antibiótico e em aproximadamente, 50,0% dos casos, este uso é desnecessário (BENNETT'S; DOLIN; BLASER, 2005; WANNMACHER , 2004). Além disso a terapia empírica se faz com a combinação de vários antibióticos com espectro de ação abrangente, que ao exercer pressão seletiva, favorecem a emergência e disseminação de bactérias resistentes (SHLAES., 1999).

Em se tratando de terapêutica inapropriada, inúmeros trabalhos evidenciam que as altas taxas e a disseminação de bactérias resistentes a múltiplos fármacos, em todo o continente , significam que a prescrição empírica de antimicrobianos (sem culturas prévias), não deve ser uma prática recomendada. Estes estudos reforçam também, que há uma associação clara e direta entre o uso de antimicrobianos e o desenvolvimento da resistência a estes, nos países da América Latina , Argentina, Brasil, Cuba, México e Trinidad (ALP, 2015; ANVISA, 2017; DAMANI, 2007; LEBLEBICIOGLU et al., 2014; LUNA et al., 2014; HINRICHSSEN, 2017).

Muitas pesquisas na última década destacaram a forte relação entre a escolha do tratamento antimicrobiano empírico e o risco de morte entre pacientes hospitalizados com infecções graves. A maioria dos estudos sugere que o risco de morte hospitalar em associação com terapia antimicrobiana inapropriada inicial aumenta de duas a quatro vezes quando comparada com pacientes que recebem terapia apropriada (ALVAREZ, 1996; FERRER et al., 2009; MICEK et al., 2007; SHORR et al., 2011; ZILBERBERG et al., 2014). Sendo assim, quando a terapêutica empírica é aplicada, existe uma grande probabilidade de terapias

inapropriadas ocorrerem (ALVAREZ, 1996; FERRER et al., 2009; MICEK et al., 2007; SHORR et al., 2011; ZILBERBERG et al., 2014).

Os antibióticos representam uma reserva preciosa em termos de medicamentos, de forma que se faz necessário sua guarda. São necessários a implementação de programas e medidas políticas que limitem seu uso inapropriado não só para os seres humanos, além de estratégias que, possam garantir a adesão daquelas referentes ao uso destes medicamentos nos hospitais (ZILBERBERG et al., 2014). No momento, uma solução viável é entender os padrões de resistências locais em tempo real e fazer escolhas terapêuticas baseadas neles (ZILBERBERG et al., 2014). Neste contexto, é prudente considerar programas nacionais, efetivos direcionados para o uso racional dos antimicrobianos, com instruções claras e precisas sobre as limitações e o uso inapropriado destes fármacos, via de administração e dose correta, tempo tratamento e a melhor dose terapêutica. (OLIVEIRA ; MUNARETTO, 2010; LUNA et al., 2014).

De acordo com a literatura, (ANVISA, 2016; CDC, 2016) medidas de prevenção e controle de IRAS devem ser adotadas em todos os estabelecimentos de saúde. Quando as unidades de saúde e as equipes de assistência reconhecem a magnitude do desafio (IRAS), passam a aderir efetivamente aos programas para prevenção e controle das infecções hospitalares em geral, com redução significativa dessas infecções.

As Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) são reconhecidas como um grave risco para pacientes em todo o mundo, principalmente aquelas causadas por bactérias resistentes e multirresistentes aos antimicrobianos, em hospitais brasileiros e no mundo e vêm aumentando de forma expressiva, afetando cerca de 30% dos pacientes nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs). No Brasil, menos de 10% dos leitos hospitalares disponíveis estão nestas unidades e a escassez de dados de estudos multicêntricos sobre infecções hospitalares, a ausência de estudos epidemiológicos abrangentes incluindo aspectos referentes a evolução clínica dos pacientes e os custos, é preocupante.

Muitas pesquisas na última década destacaram a forte relação entre a escolha do tratamento antimicrobiano empírico e o risco de morte entre pacientes hospitalizados com infecções graves e sugerem que o risco de morte hospitalar em associação com terapia antimicrobiana inapropriada inicial aumenta de duas a quatro vezes quando comparada com pacientes que recebem terapia apropriada (ALP, 2015; ANVISA, 2017; LEBLEBICIOGLU et al, 2014; LUNA et al., 2014; MCNEIL, 2018; OLIVEIRA; MINARETTO, 2010; ZILBERBERG et al., 2014).

Considerando ainda que as instituições governamentais e as universidades têm papel fundamental no gerenciamento das informações e programas educacionais, uma vez que podem usufruir de suportes científico, teórico e metodológico. Considerando este um passo fundamental para a sistematização das ações desenvolvidas na vigilância e na notificação do agravo a saúde e na melhoria da qualidade nos hospitais brasileiros, (OPAS, 2017), os resultados da pesquisa podem embasar políticas para a prevenção e controle das IRAS em nosso hospital e em outras instituições com perfil semelhante ao nosso.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Determinar os aspectos epidemiológicos, com ênfase na incidência, etiologia, fatores de risco, evolução e custos de Infecções da Corrente Sanguínea causados por bactérias e resistentes e susceptíveis aos antimicrobianos.

2.2 Específico

Avaliar

- A etiologia e as respectivas proporções de amostras resistentes aos antimicrobianos, epidemiologicamente importantes;
- A evolução clínica dos pacientes;
- O custo financeiro total das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e das Infecções da Corrente Sanguínea. (ICS).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS:

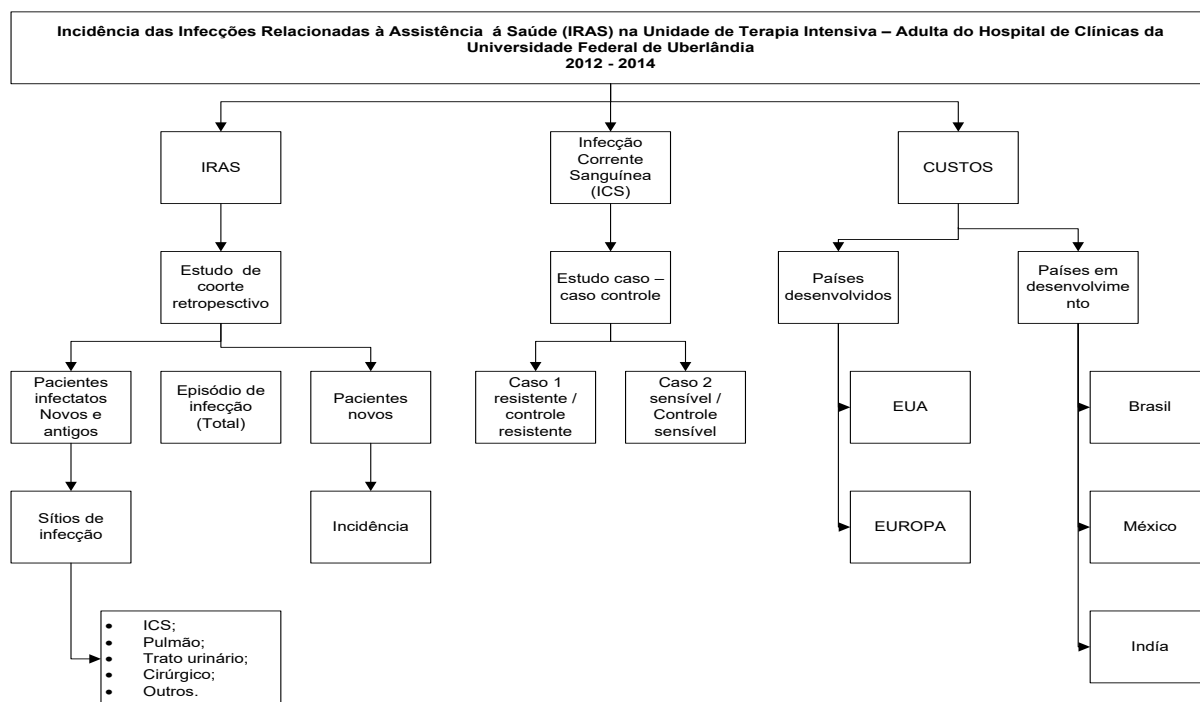


Figura 1. Organograma

A estratégia experimental está representada na figura em destaque e detalhada a seguir.

3.1 HOSPITAL E UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI):

O HC-UFU é um complexo hospitalar público, universitário, de assistência terciária e com capacidade para 530 leitos. É referência para uma população estimada de mais de dois milhões de habitantes, moradores de Uberlândia e 81 municípios das regiões do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba. Nos últimos anos, tem sido responsável por uma parcela expressiva do atendimento hospitalar vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Uberlândia. Possui clínicas de várias especialidades e, por ser um hospital de alta complexidade que atua como referência regional, grande parte dos seus pacientes exige cuidados complexos. Hoje, dispõe de uma UTI-Adulto mista, clínica-cirúrgica, do tipo III, com 30 leitos. Ressaltamos que no período 2012 e início de 2013 a UTI contava com apenas 15 leitos.

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

3.2.1 Inquérito de incidência de IRAS

Desenho do estudo

Realizado estudo observacional de coorte retrospectiva de pacientes com IRAS na UTI de adultos do HC-UFG, causadas por bactérias resistentes e susceptíveis aos antimicrobianos no período de 2012, 2013 e 2014, com coleta mensal. Foram incluídos no estudo, pacientes novos e antigos hospitalizados neste período e apenas os casos de infecção com confirmação microbiológica.

3.2.2 Dados Demográficos, Clínicos e epidemiológicos:

A coleta dos dados foi realizada pela pesquisadora responsável pelo projeto no ano de 2015. Auxiliaram nesta coleta os enfermeiros e estudantes de graduação de Enfermagem do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), previamente treinados e capacitados pela mesma. Foi preenchida uma ficha individual (APÊNDICE II) do paciente com os seguintes dados: demográficos (idade e sexo); comorbidades (Diabetes Mellitus, cardiopatia, nefropatias, pneumopatia, neoplasia); presença de trauma; procedimentos invasivos (Cateter Venoso Central (CVC), Ventilação Mecânica (VM), Sonda Vesical de Demora (SVD), dreno, etc); uso de antimicrobianos; tempo de hospitalização na unidade e evolução clínica.

3.2.3 Indicadores epidemiológicos de Incidência de IRAS:

- Infecção/1000 pacientes /dia =
$$\frac{\text{N}^\circ \text{ total de infecções} \times 1000}{\text{N}^\circ \text{ pacientes-dia}}$$
- Infecção/1000 dispositivos/ dia =
$$\frac{\text{N}^\circ \text{ total infecções} \times 1000}{\text{N}^\circ \text{ dispositivo-dia}}$$
- Densidade de utilização do cateter =
$$\frac{\text{N}^\circ \text{ dispositivo-dia}}{\text{N}^\circ \text{ pacientes-dia}}$$

- Incidência Cumulativa = $\frac{\text{Nº de casos novos no decorrer do período}}{\text{População exposta no início do período}}$

3.2.4 Inquérito de incidência das Infecções da Corrente Sanguínea

3.2.4.1 Inquérito Utilizado pra o Modelo de Coorte Retrospectiva:

Analizamos os pacientes com o primeiro episódio de Infecção da Corrente Sanguínea. A avaliação da evolução para óbito na unidade em relação aos seguintes fatores de risco:

- Etiologia por bactérias Gram-positivas;
- Etiologia para bactérias Gram-negativas;
- Etiologia mista;
- Gravidade (*Score* de CHARLSON, ASIS);
- Terapêutica antimicrobiana definitiva.

3.2.4.2 Inquérito Utilizado pra o Modelo Caso1 x Controle (1) e Caso x Controle (2), considerando:

Pacientes com ICS por micro-organismos resistentes (caso 1) e susceptíveis (caso 2), respectivamente.

Para os controles foram considerados pacientes que não desenvolveram infecção em um período de até dois meses após a data da internação na Unidade. Adicionalmente, após a data de internação na unidade os pacientes foram pareados nos dois grupos, na proporção de 1:1 (casos: controles), além do *score* clínico ($ASIS \geq 4$ + ventilação mecânica, idade ± 10 anos).

3.2.5 Avaliação dos custos das IRAS em geral e das Infecções da Corrente Sanguínea:

3.2.6 Tempo de Internação:

Os custos foram analisados com base no tempo extra de internação (dias), definidos com base na comparação entre pacientes com ICS por bactérias resistentes e susceptíveis aos

antimicrobianos, quanto ao número de dias de internação após o diagnóstico microbiológico da infecção, comparados ao grupo de pacientes não infectados.

3.2.7 Custos Totais Hospitalares (US\$/dia, Julho, 2017):

No cálculo dos custos foram utilizados valores referidos em estudos multicêntricos nos EUA (AREFIAN et al., 2017; RAPPLEYE, 2015) e no Brasil (DATASUS, 2017; SOGAYAR, 2008) tanto para os pacientes com Infecções em geral, quanto para pacientes com infecção da corrente sanguínea/sepsis.

3.2.8 Definições:

- **IRAS:** infecção localizada ou sistêmica resultante de uma reação adversa à presença de um agente infeccioso presente 48 horas após a admissão do paciente na unidade. As infecções diagnosticadas antes deste período foram classificadas como comunitárias ou hospitalares, neste último caso quando adquiridas após a internação no hospital (HORAN et al., 2008).

- **Infecção da Corrente Sanguínea:** presença de bactérias na corrente sanguínea comprovada microbiologicamente (HORAN et al., 2008).

- **Pneumonia hospitalar:** definida por critérios clínicos (sinais e sintomas), radiológicos (novo infiltrado pulmonar ou já existente) e microbiológicos através de cultura quantitativa de aspirado traqueal (HORAN et al., 2008).

- **Pneumonia Associada à Ventilação (PAV):** pacientes sob ventilação por ≥ 48 horas após a admissão na unidade, com desenvolvimento de infiltrado radiológico novo e/ou progressivo e pelo menos dois dos seguintes critérios clínicos/laboratoriais: secreção respiratória purulenta, temperatura maior que $38,5^{\circ}\text{C}$ ou menor que 35°C , e contagem de leucócitos maior que $10.000/\mu\text{L}$ com desvio à esquerda ou menor que $3000/\mu\text{L}$; e, cultura quantitativa de aspirado endotraqueal com contagem $\geq 10^6$ UFC/mL. (ALP; VOSS, 2006; ANVISA, 2017; LEROY, O., et al., 2003; TROUILLET et al., 1998,).

- **Infecção do trato-urinário:** presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), urgência e/ou frequência urinária, disúria e cultura de urina positiva com contagem $\geq 10^5$ UFC/ml, com crescimento de não mais que duas espécies diferentes de micro-organismos. (HORAN et al, 2008).
- **Terapêutica apropriada/ inapropriada:** com base no resultado do teste de susceptibilidade ou resistência “in vitro” e início de um tratamento prévio ou após 24 – 48 horas da realização do diagnóstico microbiológico. (DAIKOS et al., 2014).
- **Resistência epidemiologicamente importante:** resistência *in vitro* das amostras de bacilos gram-negativos não fermentadores aos Carbapenêmicos e de outros representantes da família Enterobacteriaceae resistentes as cefalosporinas de terceira geração. (ANVISA, 2013).
- **Mortalidade hospitalar:** Mortalidade em 30 dias, considerando o número de óbitos dos pacientes com infecção da corrente sanguínea e pneumonia durante a hospitalização, que ocorreram após o diagnóstico de infecção (LODISE et al., 2007).
- **Average Severity of Illness Score (ASIS ≥ 4):** Índice de classificação de gravidade média das doenças, utilizando critérios do CDC-Atlanta e do manual NNIS, (CUELLAR et al., 2008; EMORI et al., 1991., HORAN et al., 2008 ; KEEGAN; GAJIC ; AFESSA, 2011; ROSENTTHAL et al., 2006). (INCLUIR A TABELA ASIS ≥ 4).
- **Índice de Comorbidade de Charlson (CHARLSON 3 \geq):** O *escore* avaliação das comorbidade de Charlson é um índice válido, estima o risco de morte por doença comórbida. (COSGROVE, 2006. ZILBERBERG, 2014).
- **Incidência Cumulativa:** Estima a probabilidade, ou o risco, de que um indivíduo de uma população exposta a determinado evento tem para desenvolver uma doença ou agravo, durante um específico período de tempo.

3.2.9 Dados microbiológicos:

A identificação dos micro-organismos e a suscetibilidade antimicrobiana foi realizada utilizando o sistema automatizado VITEK®2 (bioMérieux) no Laboratório de Microbiologia

do HC-UFU. As amostras bacterianas foram suspensas em solução salina 0,45% para obter uma suspensão com turbidez compatível com a escala de 0,50 a 0,63 de McFarland utilizando um turbidímetro. Em seguida, os cartões foram inseridos no aparelho e cada teste bioquímico é preenchido, selado e incubado automaticamente. Durante o período de incubação (7-10 horas) os cartões foram lidos a cada 15 minutos através de um sistema óptico de transmitância usando diferentes comprimentos de onda no espectro visível. Os resultados foram analisados pelo software do aparelho através de algoritmos e reportados automaticamente.

3.2.10 Termo de Consentimento e Comissão de ética:

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HC-UFU nº1.627.990). (ANEXO I).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Foi realizada utilizando-se os seguintes testes não paramétricos: χ^2 para comparação entre os valores percentuais quando o “n” for maior que cinco e o 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). Para se evitar os vieses, que muitas vezes surgem como uma consequência da própria análise univariada, este foi reajustado através da estratificação que é a estimação de medidas de associação (*odds ratio*) para cada uma das categorias da variável. O teste *t* de Student foi utilizado para variáveis contínuas (idade, tempo de internação).

As variáveis com $P < 0,05$ foram submetidas à análise multivariada. As variáveis que demonstraram medidas de associação altas (*odds ratio*) foram submetidas à análise multivariada através de modelo de regressão logística. O teste *t* de Student foi utilizado para variáveis contínuas (idade, tempo de internação). A significância estatística foi definida por um valor de P menor que 0,05. A análise das variáveis foi realizada utilizando-se os programas estatísticos SPSS PC versão 11.0 (SPSS, Chicago) e o Epi-Info Software versão 2000 (CDC, Atlanta)

4 RESULTADOS:

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, 2.168 pacientes, (novos e antigos) foram incluídos no estudo. No total, 1.979 episódios de infecção foram observados, com incidência de infecção entre os pacientes novos de 55,1% e de infecção geral (novos e antigos) 91,2%. A maioria das infecções foi adquirida na UTI (81,2%) e as demais (18,8%) adquiridas em outras unidades do hospital. Os sítios infecciosos mais frequentes foram: sangue (33,4%), pulmão (30,6%) seguidas de trato urinário (16,6 %). No geral, 1.722 episódios foram caracterizados como monomicrobianos 87,0% e 13,0% polimicrobianos. A taxa de mortalidade total foi de 26,4 % e, entre os pacientes novos com IRAS foi de 38,0 %; e, entre os 254 pacientes da coorte, primeiro episódio de ICS, a mortalidade em 30 dias foi 38,6%. Estes resultados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Descrição e Indicadores Epidemiológicos Hospitalares no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 e da Unidade de Terapia Intensiva de Adultos (UTI-A)

Variáveis	Total (%)
Número total de pacientes incluídos (novos e antigos)	2.168
Número de pacientes novos	1.576
Pacientes novos infectados	704 (44.7)
Número de Episódios de Infecção	869 (55.1)
Adquiridos no hospital	163 (18.7)
Adquiridos na UTI	706 (81.2)
Incidência cumulativa (IC)	55.1
Total de episódios de infecção	1.979 (91.3)
Sangue	661 (33.4)
Pulmão	605 (30.5)
Urina	329 (16.6)
Sítio Cirúrgico	121 (6.1)
Outros*	263 (13.2)
Etiologia monomicrobiana	1722 (87.0)
Etiologia mista	257 (13.0)
Mortalidade total	416 (26.4)
Mortalidade Total de pacientes com com IRAS ** (30-dias)	267 (38.0)

* Ponta de cateter (n = 239), Líquor (n = 6), Fragmento de tecidos (n = 1), Outras secreções (n = 17),

** IRAS- Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde

A análise dos micro-organismos e sua distribuição nos diversos sítios anatômicos e exclusivamente no sangue bem como o fenótipo resistente estão apresentados nas tabelas 2, 3 e, 3.1. Entre 2217 amostras de micro-organismos isolados de todos episódios houve predominância de Bacilos Gram-negativos (BGNs) (56,1%), Cocos Gram-positivos (CG+) (33,7%) seguidos de fungos leveduriformes (10,1%). A participação dos CG+ foi maior entre os pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea (ICS) (55,0 %).

As espécies que mais se destacaram entre os BGNs, foram: *Pseudomonas aeruginosa* (27,4%), seguido por *Acinetobacter baumannii* (20,3%) e *Klebsiella* spp (14,5 %). Entre os CG+ houve predomínio do *Staphylococcus* coagulase-negativa (SCoN) 58,6%) seguido pelo *Staphylococcus aureus* (29,3%). Entre as amostras de *Candida*, *Candida albicans*, correspondeu com aproximadamente metade das amostras, (N=4,8%) quando comparados às outras espécies do gênero. No geral, observou-se altas taxas de amostras resistentes tanto entre os pacientes com infecção, considerando todos os sítios (66,7%), quanto naquelas isoladas somente no sangue (72,0%), excluindo-se nesta avaliação as amostras relacionadas como: “outras” entre os CG+, BGNs e os Fungos leveduriformes. A maioria das infecções neste hospital (IRAS e ICS), são por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos, destacando os *Staphylococcus* resistentes a Oxacilina (72,0% e 80,7%) e, os *Bacilos* Gram-negativo resistentes a Cefalosporinas de amplo espectro (63,6 e 57,5), respectivamente. Tabela 3.1.

No geral, a frequência de amostras resistentes foi maior entre o Gram-negativos (58,0%) do que entre os Gram-positivos (42,0%), destacando-se as amostras de *A. baumannii* (80,0%), entre os não fermentadores e de *Klebsiella* spp (76,7%) para os representantes da família Enterobacteriaceae, entre os BGNs. Cerca de 90,0% das amostras de SCoN foram resistentes aos antimicrobianos. Em relação a etiologia das ICS, foram recuperadas 787 amostras como referido anteriormente, e a análise microbiológica destas culturas mostrou que entre os CG+ identificados, o SCoN foi o mais frequente (82,2%), seguido de *S. aureus* (9,5%) e, entre os BGNs detectados, o *A. baumannii* foi a espécie mais comum (21,4%) seguido por *P. aeruginosa* (19,3%) e *Enterobacter* spp. A participação de *C. albicans* nas candidemias foi de 43,2% dos episódios de bacteremia fúngica.

Tabela 2. Distribuição dos grupos de micro-organismos, quanto às características morfo-tintoriais, dos episódios de infecção hospitalar, isolados de todos os sítios anatômicos e do sangue, de janeiro/2012 a dezembro de 2014

Micro-organismos	Distribuição dos micro-organismos	
	Todos os sítios (%)	Sangue (%)
Cocos Gram- positivos	748 (33,7)	433 (55,0)
Bacilos Gram -negativos	1245 (56,1)	280 (35,6)
Fungos Leveduriformes	224 (10,1)	74 (9,4)
Total de micro-organismos	2217 (100,0)	787 (35,5)

Tabela 3. Micro-organismos epidemiologicamente importantes isolados e fenótipos de resistência aos antimicrobianos em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de janeiro/2012 a dezembro/2014

Micro-organismos / fenótipo resistente	Total de micro-organismos	
	Todos os sítios	Sangue
	*N=2217 (%) / 1257(%)	*N=787 (%) / 494 (%)
<i>S. aureus</i> / Oxacilina	219 (9,8) / 124 (56,6)	41 (5,2) / 29 (70,7)
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativa / Oxacilina	438 (19,7) / 394 (89,9)	356 (45,2) / 311 (87,4)
<i>Enterococcus</i> spp / Vancomicina	76 (3,4) / 10 (13,2)	30 (4,0) / 5 (16,7)
Outros cocos Gram-positivos	15 (0,7) / (-)	6 (0,8) / (-)
Total	748 (33,7) / 528 (42,0)	433 (55,0) / 345 (79,7)
<i>Escherichia coli</i> / 3 ^a e 4 ^a g. Cefalosporinas	96 (4,3) / 42 (43,8)	16 (2,3) / 5 (31,2)
<i>Klebsiella</i> spp/ 3 ^a e 4 ^a g. Cefalosporinas	180 (8,1) / 138 (76,7)	43 (5,5) / 28 (65,1)
<i>Enterobacter</i> spp / 3 ^a e 4 ^a g. Cefalosporinas	137 (6,2) / 91 (66,4)	44 (5,6) / 27 (61,4)
<i>Serratia</i> spp / ^a e 4 ^a g. Cefalosporinas	138 (6,2) / 72 (52,2)	42 (5,3) / 15 (35,7)
Outras espécies Enterobacteriaceae	48 (3,8) / (-)	15 (2,0) / (-)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / carbapenêmicos	341 (15,4) / 182 (53,3)	54 (7,9) / 32 (59,3)
<i>Acinetobacter baumannii</i> / carbapenêmicos	253 (11,4) / 204 (80,6)	60 (8,7) / 42 (70,0)
Outros micro-organismos não-fermentadores	52 (2,3) / (-)	6 (0,8) / (-)
Total	1245 (56,1) / 729 (58,0)	280 (35,6) / 149 (53,2)
<i>Candida albicans</i>	107 (4,8) / (-)	32 (4,1) / (-)
<i>Candida</i> não <i>albicans</i>	98 (4,4) / (-)	35 (4,4) / (-)
Outras Fungos/leveduriformes	19 (0,9) / (-)	7 (0,9) / (-)
Total	224 (10,1) / (-)	74 (9,4) / (-)

*Total de micro-organismos / resistência / fenótipos

Tabela 3. 1. Micro-organismos epidemiologicamente importantes isolados e fenótipos de resistência aos antimicrobianos, em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de janeiro/2012 a dezembro/2014

Micro-organismos / fenótipo resistente	*Total de micro-organismos resistentes	
	Todos os sítios	Sangue
	N*=1878 (%) / 1257(%)	N*=686 (%) / 494 (%)
<i>Staphylococcus</i> spp / Oxacilina	733 /528 (72,0)	427 /345 (80,7)
Bacilos Gram-negativos/3ª e 4ª g. Cefalosporinas/	1145 /729 (63,6)	259 /149 (57,5)
Total	1878 /1257 (66,9)	686 /494 (72,0)

*Total de micro-organismos resistentes excluindo as Leveduras e os Outros microrganismos, Gram-positivos e Gram-negativos

Analizou-se uma coorte de 254 pacientes com ICS como primeiro episódio de infecção quanto a sua etiologia. Esses dados estão na Tabela 4.

Noventa e oito (38,6%) pacientes morreram no prazo de 30 dias de internação na unidade. Os pacientes que evoluíram para o óbito apresentaram: *status* clínico mais grave (ASIS ≥ 4); ($P < 0.0001$). Embora não tenha sido significativa a etiologia por BGNs e etiologia mista, a presença de patógenos resistentes aos antimicrobianos e o uso de terapêutica antimicrobiana definitiva inadequada, foram mais frequentes do que nos pacientes que sobreviveram no prazo de 30 dias. Adicionalmente, verificou-se diferença significativa na proporção de ICS por CG+ nas infecções de etiologia monomicrobiana, mais frequentes entre aqueles que sobreviveram. Tabela 4.

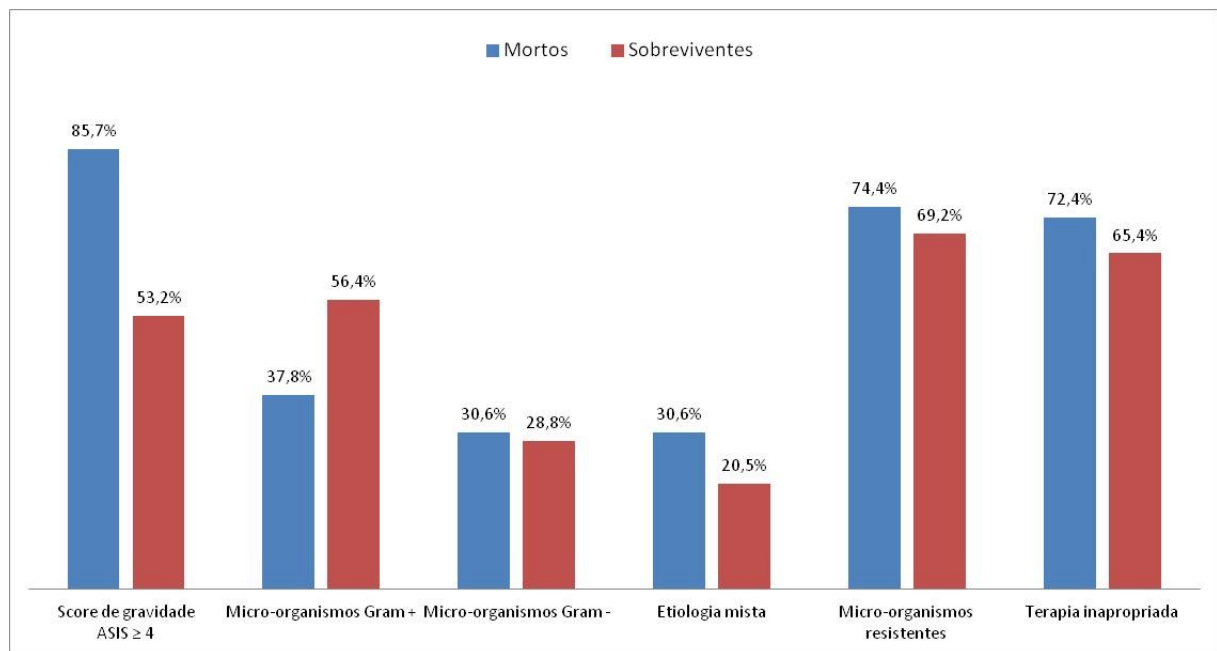
Esta mesma coorte, foi analisada em relação às IRAS. Esses dados estão na tabela 5 e figura 1.

Embora a maioria absoluta dos pacientes da coorte (acima de 66,0%) fora constituída por casos graves (66,0%), infectados por bactérias resistentes aos antimicrobianos (71,2%) e tratada com terapêutica (definitiva) de forma inadequada (68,1%), conforme mostra a tabela 4, somente o primeiro item foi estatisticamente significativo entre os pacientes que morreram quando comparado com aqueles que sobreviveram.

Tabela 4. Distribuição de amostras microbiológicas dos episódios de Infecção da Corrente Sanguínea em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de acordo com as características: Score de gravidade (ASIS ≥ 4), etiologia, resistência aos antimicrobianos e, terapia inapropriada

Características	Pacientes N=254		P*, OR** (IC 95%)***
	Mortos	Sobreviventes	
	N=98 (%)	N=156(%)	
Score de gravidade ASIS ≥ 4	84(85,7)	83(53,2)	<0,0001,5,28 (2,76-10,08)
Micro-organismos Gram +	37(37,8)	88(56,4)	0,004, 0,47 (0,28-0,78)
Micro-organismos Gram -	30(30,6)	45(28,8)	0,76, 1,09 (0,63-1,89)
Etiologia mista	30(30,6)	32(20,5)	0,07, 1,71 (0,96-3,05)
Patógenos resistentes	73(74,4)	108(69,2)	0,37, 1,30 (0,73-2,29)
Terapia inapropriada	71(72,4)	102(65,4)	0,24, 1,39(0,80-2,42)

P = valor OR = Odds ratio * IC = Intervalo de Confiança ****ASIS ≥ 4 Score de gravidade



*P < 0,05

Figura 2. Distribuição de amostras microbiológicas dos episódios de Infecção da Corrente Sanguínea em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de acordo com as características: Score de gravidade (ASIS ≥ 4), etiologia, resistência aos antimicrobianos e, terapia inadequada

Tabela 5. Etiologia, infecções monomicrobianas e polimicrobianas em pacientes com sepse grave (microbiologia dos Cocos Gram-positivos e Bacilos Gram-negativos)

Etiologia	Micro-organismos		Total N = 254(100,0%)
	Resistentes N= 181(71,2%)	Susceptíveis N =73 (28,7%)	
<i>S. aureus</i>	9(5,0)	6(8,2)	15(6,0)
SCoN*	93(51,4)	10(13,7)	103(40,5)
<i>Enterococcus</i> spp	0/ (-)	6(8,2)	6(2,4)
<i>Escherichia coli</i>	3(1,6)	6(8,2)	9(3,5)
<i>Klebsiella</i> spp	9(5,0)	4(5,5)	13(5,1)
<i>Enterobacter</i> spp	9(5,0)	3(4,1)	12(4,7)
<i>Serratia</i> spp	2(1,1)	11(15,0)	13(5,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11(6,0)	6(8,2)	17(6,7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9(5,0)	3(4,1)	12(4,7)
Subtotal	145(80,1)	55(75,3)	200(78,7)
SCoN + SCoN	13(7,2)	2(2,8)	15(6,0)
<i>Enterobacter</i> spp + <i>Candida</i> spp	3(1,6)	1(1,4)	4(1,6)
Outros	20(11,0)	15(20,5)	35(13,8)
Subtotal	36(20,1)	18(24,6)	54(21,3)

*SCoN= *Staphylococcus coagulase-negativa*

No geral, 254 pacientes com ICS devido a micro-organismos patogênicos, foram incluídos na investigação. A distribuição destes patógenos estão na tabela 5. Entre estes casos, observou-se que 181 (71,2%) foram associados a infecções por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos. Os agentes etiológicos mais comuns foram os SCoN (51,4%), enquanto a *Pseudomonas aeruginosa*, (6.7%), a *Klebsiella* spp, a *Serratia* spp (5,1%) e o *Enterobacter* spp (4,7%) predominaram entre os BGNs, quando de infecções monomicrobianas. Aproximadamente em um quinto (21,3%) dos pacientes incluídos no estudo as infecções foram polimicrobianas.

Em relação aos pacientes infectados por micro-organismos resistentes, 40,3% (73/181) morreram quando comparados com aqueles 34,2% (25/73) do grupo controle, enquanto naquele de ICS por patógenos susceptíveis 12,5% (24/192) dos pacientes morreram comparados com 11,8% (10/85) dos controles. Embora a frequência de mortalidade fosse estatisticamente significativa nos dois grupos, houve semelhança, quando comparados aos controles, ($P > 0,05$) e, quando comparados entre si (40,3% vs 34,2 %).

As características demográficas e clínicas e fatores de risco independentes destes pacientes infectados com micro-organismos resistentes e susceptíveis comparados com

controles sem infecção, estão descritos nas tabelas 6 e 7, respectivamente. Os dados referentes ao tempo de internação nestes dois grupos de pacientes (resistentes e susceptíveis) e a mortalidade em 30 dias estão nas tabelas 6.1 e 7.1, respectivamente.

Tabela 6. Análise Univariada e Multivariada e fatores de risco independentes associados com Infecção da Corrente Sanguínea por micro-organismos resistente em pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea-ICS, internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

Variáveis	Total N=373 (%)	Paciente ICS Infetados N = 181	Controles N = 192	Análise Univariada <i>P</i> ¹ , OR ² (IC ³ 95%)	Análise Multivariada <i>P</i> , OR (IC95%)
Idade (anos)/Média ± DP⁴	55,8	56,5±20,1	55,3±19,3	0.0008	-
Sexo					
Feminino	124 (33,2)	47 (25,9)	77 (40,1)	0.0038, 0.52, 0.34 - 0.81	-
Masculino	249 (66,8)	134 (74,0)	115(59,9)		-
Origem					
UTI	282 (76,0)	131 (72,3)	151 (78,6)	0.1588,0.71,0.44 - 1.14	-
Hospital	91 (24,4)	50 (27,6)	41 (21,3)	0.1588,1.40,0.87 - 2.26	-
Score de gravidade					
Charlson ≥3 ⁵	199 (53,3)	96 (53,0)	103 (53,6)	0.9065, 0.98, 0.65 - 1.46	-
ASIS ≥4 ⁶	210 (56,3)	116 (64,1)	94 (48,9)	0.0032, 1.86, 1.29 - 2.81	-
Co-morbidades/					
Cardiopatia	225 (60,3)	97 (53,6)	128 (66,6)	0.0099, 0.58, 0.38 - 0.88	-
Doença Vascular	153 (41,0)	49 (27,0)	104 (54,1)	<0.0001, 0.34, 0.22 - 0.52	0.0038, 0.42, 0.24 - 0.76
Neoplasia	54 (14,5)	25 (13,8)	29 (15,1)	0.7230, 0.90, 0.50 - 1.60	-
Pneumopatias	103(27,6)	56 (30,9)	47 (24,4)	0.1631, 1.38, 2.88 - 2.18	-
D. Mellitus	53 (14,2)	20 (11,0)	33 (17,1)	0.0897, 0.59, 0.32 - 1.08	-
Nefropatias	98(26,3)	71 (39,2)	27 (14,0)	<0.0001, 3.94, 2.38 - 6.53	<0.0001, 4.72, 2.17 – 10.32
Hepatopatias	36 (9,6)	22 (12,1)	14 (7,3)	0.1119, 1.75, 0.87 - 3.55	-
Colagenose	1 (0,2)	0	1 (0,5)	0.33, 0.35, 0.01 - 8.69	-
HIV	11 (3,0)	7 (3,8)	4 (2,0)	0.3087, 1.89, 0.54 - 6.57	-
Procedimentos Invasivos					
CVC ⁷	359 (96,2)	171 (94,4)	188 (97,9)	0.0805, 0.36, 0.11 - 1.18	-
Ventilação	265 (71,0)	145 (80,1)	120 (62,5)	0.0002, 2.41, 1.51 - 3.85	-
Cateter Urinário	343 (92,0)	168 (92,8)	175 (91,1)	0.5529, 1.25, 0.59 - 2.66	-
Dreno cirúrgico	104(28,0)	41 (22,6)	63 (32,8)	0.0287, 0.59, 0.37 - 0.95	-
Traqueostomia	60(16,0)	29 (16,0)	31 (16,1)	0.9741, 0.99, 0.57 - 1.72	-
Hemodiálise	69 (18,5)	47 (26,0)	22 (11,4)	0.0003, 2.71, 1.56 - 4.72	-
Nutrição parenteral	20 (5,4)	7 (3,8)	13 (6,7)	0.2135, 0.55, 0.21 - 1.42	-
Trauma	131 (35,1)	85 (46,9)	46 (23,9)	<0.0001, 2.81, 1.80 - 4.37	<0.0001, 4.32, 2.33 – 8.03
Cirurgia	100 (26,8)	37 (20,4)	63 (32,8)	0.0070,0.52, 0.32 - 0.84	-
Terapia antimicrobiana					
Uso de antibióticos	311 (83,4)	171 (94,4)	140 (72,9)	<0.0001, 6.35, 3.11 - 12.96	0.0007, 4.08, 1.81 – 9.21
Terapia Inapropriada	65 (17,4)	65 (35,9)	NA	-	-

Mortalidade	97 (26,0)	73 (40,3%)	24 (12,5)	<0.0001, 0.30, 0.18 - 0.51	0.0002, 3.47, 1.80 - 6.71
--------------------	-----------	------------	-----------	----------------------------	---------------------------

¹P = Valor; ²OR = Odds ratio; ³IC = Intervalo de confiança; ⁴DP = Desvio padrão; ⁵CHARLSON ≥ 3 = Índice de Comorbidade de Charlson; ⁶ASIS ≥ 4 = Avaliação Média da Gravidade ⁷CVC = Cateter Venoso, Central, ⁸NP=Nutrição parenteral

Tabela 6. 1. Pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea por Micro-organismos Resistentes aos Antimicrobianos: Tempo de Internação e Mortalidade em 30 dias

	Dias	\bar{X}	\pm DP	<i>P</i>
Tempo de Internação				
Casos	2.785	15,4	8,71	< 0,0001
Controles	1.837	9,6	4,96	
Mortalidade				
Casos	883	12,44	6,88	0,04
Controles	222	9,7	4,99	

Tabela 7. Análise Univariada e Multivariada e fatores de risco independentes associados com ICS por micro-organismos susceptíveis em pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea-ICS, internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

Variáveis	Total N=158 (%)	Pacientes ICS susceptíveis N = 73	Controles N = 85	Análise Univariada P¹, OR² (IC³ 95%)	Análise Multivariada P, OR (IC 95%)
Idade (anos)/Média \pm DP⁴,	52,2	53,21 \pm 18,95	51,3 \pm 19,0	0.5366	-
Sexo					
Feminino	54(34,1)	20 (27,4)	34 (40,0)	0.0959, 0.56, 0.28 - 1.11	-
Masculino	104 (65,8)	53 (72,6)	51 (60,0)	0.959, 1.76, 0.90 - 3.46	-
Origem					
UTI	123 (78,0)	62 (84,9)	61 (71,7)	0.0469, 2.21, 0.99 - 4.91	-
Hospital	35 (22,1)	11 (15,0)	24 (28,2)	469, 0.45, 0.20 - 1.00	-
“Score” de gravidade					
Charlson ≥ 3 ⁵	72 (46,0)	31 (42,.)	41 (48,2)	0.4679, 0.79, 0.42 - 1.48	-
ASIS ≥ 4 ⁶	91 (58,0)	51 (69,8)	40 (47,0)	0.0038, 2.60, 1.35 - 5.03	-
Co-morbidades/ Doenças de Base					
Cardiopatias	84 (53,2)	36 (49,3)	48 (56,4)	0.3688, 0.75, 0.40 - 1.40	-
Vascular	76 (48,1)	30 (41,1)	46 (54,1)	0.1024, 0.59, 0.31 - 1.11	-
Neoplasia	13 (8,2)	5 (6,8)	8 (9,4)	0.55990, 0.70, 0.22 - 2.26	-
Pneumopatias	35 (22,1)	11 (15,0)	24 (28,2)	0.0469, 0.45, 0.20 - 1.00	-
D. Mellitus	16 (10,1)	5 (6,8)	11 (12,9)	0.2057, 0.49, 0.16 - 1.49	-
Renal Crônico	(27 (17,0)	17 (23,2)	10 (11,7)	0.0551, 2.27, 0.96 - 5.35	-
Hepatopatias	13 (8,2)	6 (8,2)	7 (8,2)	0.9971, 0.99, 0.31 - 3.11	-
Colagenose	1 (0,6)	1 (1,3)	0	0.2790, 3.53, 0.14 - 88.25	-
HIV	3 (1,9)	2 (2,7)	1 (1,1)	0.4664, 2.39, 0.21 - 26.97	-

Variáveis	Total	Pacientes ICS susceptíveis	Controles	Análise Univariada	Análise Multivariada
	N=158 (%)	N = 73	N = 85	P ¹ , OR ² (IC ³ 95%)	P, OR (IC 95%)
Procedimentos Invasivos					
CVC ⁷	149 (94,3)	69 (94,5)	80 (94,1)	0.9133, 1.07, 0.27 - 4.17	-
Ventilação	108 (68,3)	61 (83,5)	47 (55,2)	0.0001, 4.11, 1.93 - 8.72	-
Cateter Urinário	142 (89,8)	66 (90,4)	76 (89,4)	0.8356, 1.11, 0.39 - 3.16	-
Dreno cirúrgico	42 (26,6)	16 (21,9)	26 (30,5)	0.2187, 0.63, 0.30 - 1.31	-
Traqueostomia	18 (11,4)	7 (9,5)	11 (12,9)	0.5085, 0.71, 0.26 - 1.94	-
Hemodiálise	19 (12,0)	15 (20,5)	4 (4,7)	0.0023, 5.23, 1.65 - 16.6	-
NP ⁸	10 (6,3)	4 (5,4)	6 (7,0)	0.6844, 0.76, 0.20 - 2.81	-
Trauma	66 (41,7)	42 (57,5)	24 (28,2)	0.0002, 3.44, 1.77 - 6.67	0.0032, 3.26, 1.49 - 7.17
Cirurgia	41 (25,9)	14 (19,1)	27 (31,7)	0.7020, 0.50, 0.24 - 1.06	-
Terapia antimicrobiana					
Uso de antibióticos	130 (82,2%)	69 (94,5)	61 (71,7)	0.0002, 6.78, 2.29 - 20.66	0.0361, 3.63, 1.09 - 12.1
Terapia Inapropriada		16 (21,9)	NA	-	-
Mortalidade	35 (22,1)	25 (34,2)	10 (11,8)	0.0086, 0.35, 0.15 - 0.76	

¹P=Valor; ²OR = Odds ratio; ³IC = Intervalo de confiança; ⁴DP = Desvio padrão; ⁵CHARLSON ≥ 3 = Índice de Comorbidade de Charlson;

⁶ASIS ≥ 4 = Avaliação Média da Gravidade ⁷CVC = Cateter Venoso Central, ⁸NP=Nutrição parenteral

Tabela 7. 1. Pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea por Micro-organismos Susceptíveis aos Antimicrobianos: Tempo de Internação e Mortalidade em 30 dias

	Dias	\bar{X}	$\pm DP$	<i>P</i>
Tempo de Internação				
Casos	1.137	15,58	8,24	< 0,0001
Controles	834	9,81	5,54	
Mortalidade				
Casos	325	12,5	6,57	0,2
Controles	103	11,4	3,9	

Entre os pacientes com infecção por patógenos resistentes aos antimicrobianos os fatores associados com ICS incluíram: Idade (>50 anos), sexo masculino, ASIS ≥ 4 , comorbidades crônicas (cardiopatia, vascular e nefropatia), cirurgias, traumas, procedimentos invasivos (Ventilação e dreno cirúrgico), outros procedimentos invasivos (hemodiálise), uso de antibióticos e tempo de internação na UTI.

Um número menor de pacientes constituiu o grupo de infectados por amostras susceptíveis, assim como também foram observados menos fatores associados com a infecção, que incluíram: ASIS ≥ 4 , comorbidades crônicas (vascular, pneumopatia e nefropatia), trauma, procedimentos invasivos (Ventilação), uso de antibióticos e tempo de internação na UTI. Alguns fatores de risco foram associados com ICS em ambos os grupos,

incluindo: ASIS ≥ 4 , comorbidades crônicas (vascular e nefropatia), trauma, procedimentos invasivos (Ventilação), uso de antimicrobianos e, tempo de internação.

Entre os fatores de risco independentemente associados com o desenvolvimento da ICS por micro-organismos resistentes, incluíram: ASIS ≥ 4 , comorbidades (cardiopatia e nefropatia), trauma, procedimentos invasivos (hemodiálise) e uso de antimicrobianos e, dois fatores permaneceram associados por estas infecções devido a patógenos susceptíveis: ventilação mecânica como procedimento invasivo e tempo de internação. Apenas o *score* de gravidade clínica (ASIS ≥ 4) e o tempo de internação foram associados como fatores de risco/preditores de infecções em relação aos dois grupos. A avaliação de 531 pacientes, sendo 277 controle (sem infecção) vs 254 com ICS dos quais, 181 infectados com micro-organismos resistentes e 73 susceptíveis aos antimicrobianos quanto ao tempo de internação, estão na Tabela 8. Esta evidência diferença significativa ($P < 0.0001$) no número de dias de hospitalização entre os dois grupos.

O tempo médio de internação na unidade para o grupo com ICS foi de 15,5 dias, (variação de 3 a 44 dias) sendo que, após o diagnóstico microbiológico desta infecção, o tempo foi de 9,4 dias. Entretanto, não houve diferença significativa ($P > 0,05$) quando comparado os pacientes infectados por amostras resistentes vs susceptíveis aos antimicrobianos. A mortalidade variou de 3 a 30 dias.

Tabela 8. Tempo de internação de pacientes críticos com e sem Infecção da Corrente Sanguínea por bactérias resistentes/susceptíveis aos antimicrobianos, internados na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Janeiro/2012 a Dezembro/2014

Pacientes	N	Tempo de Internação (dias)		
		Total	\bar{X}	P
Não Infectado	277	2671	9,7	<0.0001
Infectado	254	3922	15,5	
Infecção				
Bactéria Resistente	181	2785	15,4	0.78
Bactéria Susceptível	73	1137	15,6	
Após o diagnostico	254	2359	9,4	-

* \bar{X} = média; ** P = valor

Os custos totais por pacientes internados em UTIs dos países desenvolvidos (EUA e Europa) e em desenvolvimento (Brasil, México e Índia) com IRAS e ICS em US\$/dia,

(ajustados aos valores de julho/2017), estão relacionados na tabela 9. As diferenças são muito expressivas, refletindo sobretudo aspectos como: metodologia utilizada, níveis diferentes de assistência, gravidade dos pacientes atendidos e condições socioeconômicas dos países considerados. Esses dados serviram de referência para os cálculos em nossa amostragem.

Tabela 9. Custos de Infecções Relacionadas à Saúde - IRAS e de Infecções da Corrente Sanguínea-ICS em Unidades de Terapia Intensiva de Adulto em Hospitais de países desenvolvidos e em desenvolvimento (*US\$/dia, Julho/2017)

País/Hospital	Infecções	Custos (US\$)	Referências
Países Desenvolvidos			
EUA	IRAS	1.791,00 – 6.286,00	RAPPLEYE, 2015
	ICS	3.349,00 – 6.635,00	AREFIAN et al., 2017
EUROPA (Alemanha)	IRAS	804,00 – 1.084,16	MOERER et al., 2007
	ICS	1281,52	
Países em Desenvolvimento			
BRASIL			
Hospital Público	IRAS	158,25	DATASUS
	ICS	296,35	BRASIL, 2017
MÉXICO			
Hospital Público	IRAS	1.780,00	VELÁZQUEZ; ROSALES; FRAUSTO, 2006
	ICS	3.000,00	
ÍNDIA			
Hospital Público	IRAS	22,13	CHACKO et al., 2017; JAYARAM, RAMAKRISHNAN, 2008
	ICS	33,41	

*US\$ = Valor do Dólar 3,21

O custo financeiro total (US\$/dia, Julho/2017) de pacientes com IRAS e com ICS em UTIs de adulto, mistas, de países desenvolvidos (EUA e Europa) e em desenvolvimento (Brasil, México e Índia) é apresentado na Tabela 9. Evidenciando diferenças expressivas entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Adicionalmente, os dados apresentados na tabela 9, evidenciaram os custos mais altos do paciente com ICS quando comparado aqueles com IRAS em geral.

Na avaliação dos custos, considerando que os pacientes com ICS apresentaram um tempo de permanência na unidade, após o diagnóstico etiológico de ICS de 9,4 dias (Tabela 8).

Considerando este tempo (9,4 dias), optou-se pela utilização dos valores correspondentes ao Brasil (IRAS - US\$ 158,00 e ICS - US\$ 296,00) e, EUA (IRAS - US\$

1,986.00 e ICS - US\$ 4,992,00) respectivamente, (neste último caso, utilizou-se os valores médios de diferentes tipos de hospital). O custo financeiro dos pacientes foi de US\$ 1,485.20 e, US\$ 2,782,40, respectivamente, para as IRAS em geral e ICS, utilizando-se os valores praticados nas UTIs Brasileiras, e US\$ 18, 668,40 e 46,924,00, respectivamente, para as IRAS em geral e ICS utilizando-se os custos diários de internação em uma UTI americana.

5 DISCUSSÃO

Os nossos resultados ratificaram os relatos que entre as IRAS, particularmente as ICS, são causas importantes de mortalidade em UTIs de países em desenvolvimento. Observamos que em 2.168 pacientes, as taxas de incidência e de episódios de infecções hospitalares, foram de 55,1% e 91,2%, respectivamente. A frequência representada pelas Infecções Hospitalares (IH) é mais significativa e elevada em países em desenvolvimento do que nos desenvolvidos, com uma prevalência entre 5,7 % e 19,1%, respectivamente, embora seja apenas parcialmente conhecida (ALLEGIANZI et al., 2011).

As ICS são classificadas em primárias, quando da existência de um foco conhecido e usualmente associadas a utilização de CVC, e secundárias quando da existência de um foco fora do sistema vascular, usualmente pulmão, trato urinário e do sítio cirúrgico gastrointestinal (ISC), (RENAUD; BRUN-BUISSON, 2001; VINCENT et al., 2009). As Infecções da Corrente Sanguínea primárias correspondem portanto, a cerca da metade de todos os episódios de infecção embora sua incidência possa ser inferior em alguns países (VALLÉS et al., 2003).

A importância destas infecções foi evidenciada em publicações realizadas recentemente no país, resultantes de inquéritos que incluiu hospitais de diversos tamanhos e localizados em todas as macrorregiões do país (FORTALEZA et al., 2017; PADOVEZE; FORTALEZA, 2014). Nos EUA, 20,0% a 40,0% das IRAS são adquiridas nas UTIs e contribuem substancialmente com a morbidade e mortalidade, representando uma das principais causas de morte nas unidades de cuidados críticos, não cardíacas, contribuindo com 40,0% dos custos hospitalares (FRIDKIN; WELBEL; WEINSTEIN, 1997; VINCENT et al., 2009).

As Infecções mais graves e com pior prognóstico em pacientes de UTIs são as de corrente sanguínea e as pneumonias associadas aos procedimentos invasivos (ARABI et al., 2008; MEHTA et al., 2016; RICHARD; THURSKY; BUISING, 2003; ROSENTHAL et al., 2014; ZANON et al., 2008). Os indicadores epidemiológicos destas infecções também são mais elevados (ROSENTHAL et al., 2014), como evidenciado em estudos multicêntricos realizados no Brasil ((FORTALEZA et al., 2017; PADOVEZE; FORTALEZA, 2014) e em outros países com poucos recursos (ROSENTHAL et al., 2014). Embora a mortalidade atribuída a estas duas síndromes infecciosas seja ainda mais difícil de estimar há evidências que mostram que essas infecções são causas importantes de morte em países em

desenvolvimento (COMPTE-VILAR; CAMACHO; PONCE-DE-LEON et al., 2017). Na nossa investigação a maioria destas infecções foram da corrente sanguínea, com hemocultura positiva agravadas pela presença de bactérias pertencentes a fenótipos de resistência epidemiologicamente importantes, com frequências muito elevadas nas IRAS em geral (66,7%) e nas infecções de corrente sanguínea (72,0%). Adicionalmente a incidência de mortalidade total foi de 26,4% e, a de pacientes com IRAS foi de 38,0%.

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre infecções em UTIs foram realizados nos Estados Unidos e Europa, com taxas de prevalência de 20,6% (RICHARD; THURSKY; BUISING, 2003) e 37,4% respectivamente, (VINCENT et al., 2009) sendo que, nestes últimos, um quarto das infecções já estavam presentes quando da internação, frequência superior àquela verificada em nosso estudo de 18,8%. No Brasil, nestas unidades foram realizados três estudos multicêntricos abordando as ICS se destacam (SALES et al., 2006; SILVA et al., 2004; SILVA et al., 2012); com taxas de prevalência de infecção e de mortalidade mais elevadas do que as relatadas na literatura, variando de 21,1 %, 44,5% e, 30,0%, respectivamente (SILVA et al., 2012).

Além da existência de variações importantes no que se refere aos recursos humanos e financeiros disponíveis para o controle e vigilância destas infecções, ainda há diferenças quanto as definições, metodologias utilizadas em publicações sobre o tema, poucos trabalhos multicêntricos, o que dificulta a obtenção de dados confiáveis nos países com recursos limitados (COMPTE-VILAR; CAMACHO; PONCE-DE-LEON et al., 2017).

A utilização de critérios microbiológicos é importante na definição de infecção hospitalar, particularmente nas ICS (VINCENT et al., 2009). Nos países com poucos recursos como o Brasil a situação é ainda pior pela ausência de laboratórios bem como da qualidade daqueles existentes. (ALLEGIANZI et al., 2011). Entretanto, os nossos dados, são resultados apenas de pacientes nos quais o diagnóstico de IRAS/ICS com o registro de cultura microbiológica foram incluídos justificando a maior frequência de ICS.

Aproximadamente 30,0% das ICS em UTIs nos EUA são devido aos BGNs, enquanto que na Europa, os CG+ são mais prevalentes nas ICS associadas ao uso de cateteres com predominância de SCoN, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* spp (GAYNES; EDWARDS, 2005; HIDRON et al., 2008; PELEG; HOOPER, 2010, WEINER et al., 2016). Em se tratando de ICS secundárias, os BGNs são mais frequentes entre os quais os mais comuns incluem a *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp e, *Pseudomonas aeruginosa* (PELEG; HOOPER, 2010).

Em nossa série foram incluídos tanto pacientes com ICS primária quanto secundária. Embora os Bacilos Gram-negativos tenham predominado na etiologia das IRAS 56,1%, no que se refere as causas de sepse, os Cocos Gram-positivos responderam pela maioria dos episódios 55,0%, reflexo da possibilidade da associação com ICS primárias. Em nossa pesquisa, a maioria dos pacientes 94,5% entre aqueles incluídos epidemiologicamente importantes estavam em uso de Cateter Venoso Central.

Em estudos multicêntricos (FRIEDMAN; SILVA; VINCENT, 1998), assim como em outros estudos, (SILVA., 2012; VINCENT et al., 2009) evidenciaram que no Brasil observa-se o crescimento de bactérias Gram-positivas, entretanto, este crescimento é ainda menor do que os relatados em estudos internacionais. Estes alertam que há uma tendência de crescimento de bacilo Gram-negativo (SILVA., 2012). Em outra casuística, correspondendo ao período CDC, 2011-2014, (WEINER et al., 2016), os agentes mais frequentes de ICS primárias foram os Cocos Gram-positivos, com destaque para SCoN (16,4%), seguido de *Staphylococcus aureus* (13,2%), enquanto os BGNs como grupo, responderam por cerca de um quarto (23,0%) destas infecções; e, são mais frequentes do que os Cocos Gram-positivos nas ICS secundárias.

Nossos dados mostraram uma diversidade muito grande de agentes etiológicos com as espécies/grupos sobressaindo em ordem decrescente: SCoN, *P.aeruginosa*, *A. baumannii*; e, *S.aureus* nas IRAS em geral; e, SCoN, *A. baumannii*, *P.aeruginosa* e *Enterobacter* spp, nas ICS. A proporção de infecções mistas na casuística em estudo do NHSN, no período de 2006-2007 foi de 11,0% (HIDRON et al., 2008). Nós observamos, no total uma frequência semelhante de infecções mistas (13,0%), sendo entretanto mais elevada quando observada nos pacientes com infecção da corrente sanguínea.

Nesta última década a emergência de resistência aos antimicrobianos tanto entre BGNs quanto de Cocos Gram-positivos aumentou consideravelmente, sendo particularmente preocupante, considerando que as opções terapêuticas são poucas ou muitas vezes não disponíveis (BOUCHER et al., 2009). A questão de patógenos multirresistentes em UTIs é mais grave quando relacionado aos BGNs, inclusive nos EUA (HIDRON et al., 2008; NNIS, 2004) com destaque para as espécies de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos e os representantes da família Enterobacteriaceae com resistência as cefalosporinas de terceira e quarta gerações. Já entre os Cocos Gram-positivos o destaque vai para *S. aureus* e SCoN resistentes a Meticilina/Oxacilina e *Enterococcus* resistentes a vancomicina (HIDRON et al., 2008; NNIS, 2004; WEINER et al., 2016).

Resultados semelhantes com taxas elevadas de bactérias resistentes aos antimicrobianos também foram relatadas em países da Europa (SOULI; GALANI; GIAMARELLOU, 2008). Embora o aumento da resistência seja generalizado, particularmente em pacientes com infecções adquiridas nas UTIs, aquelas devido a BGNs resistentes tem um duplo significado clínico: a existência de poucas opções terapêuticas e uma mortalidade associada mais elevada (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014).

As infecções por bactérias resistentes aos antimicrobianos representam um desafio ainda maior nos hospitais, particularmente nas UTIs em países com poucos recursos como o Brasil. (COMPTE-VILAR; CAMACHO; PONCE-DE- LEON, 2017; EMINE; DAMANI, 2015; ROSENTHAL et al., 2014). Há relatos significantes e importantes sobre predominância de amostras de BGNs não fermentadores, com resistência aos carbapenêmicos, bem como, de Enterobacteriaceae resistentes a cefalosporinas de amplo espectro no país (GALES et al., 2012; ROSSI., 2011). Esta situação é ratificada na nossa investigação, considerando-se que tanto nas IRAS quanto aquelas de corrente sanguínea, as frequências de amostras resistentes foram extremamente elevadas.

Em relação aos fenótipos de resistência mais frequentes em nossos dados, houve participação importante e significativa de *A. baumannii* e *Klebsiella spp* resistentes bem como SCoN nas IRAS como um todo. A participação destas amostras como causa de ICS foi semelhante, também com predomínio de patógenos resistentes pertencentes aos dois grupos de bactérias, mas com uma presença ainda mais expressiva de *Staphylococcus spp* resistentes a Oxacilina nos pacientes com sepse, ao contrário do relatado nos EUA onde a sua frequência é pouco significativa (HIDRON et al., 2008; WEINER et al., 2016). A participação de *Enterococcus spp* resistente a vancomicina (VRE) foi baixa (13,2%) no período investigado, tanto nas IRAS em geral quanto nas ICS (16,7%). Os isolados de *Klebsiella pneumoniae* de hospitais americanos apresentaram aproximadamente 30,0 % de resistência a cefalosporinas de amplo espectro (HIDRON et al., 2008; LEWIS et al., 2007).

O desafio observado em relação ao controle de infecção no que se refere a resistência aos antimicrobianos, embora seja global, é particularmente preocupante em países com poucos recursos como foi anteriormente mencionado, em função de sua maior prevalência, uso mais frequente e pouco judicioso de antimicrobianos, limitações nas estratégias de prevenção e controle de infecções, programas de vigilância pouco efetivos, falta de laboratórios e ausência de planos táticos de controle de infecção nos hospitais, entre outros (ANVISA, 2016; ANVISA, 2017; BARDOSSY; ZERVOS; ZERVOS, 2016; DUDEK et al., 2013; ALP; DAMANI, 2015; HINRICHSSEN, 2017; MCNEIL JR, 2018).

Estudos epidemiológicos evidenciam que, a terapia antimicrobiana inapropriada tanto inicial, quanto definitiva está associada com alta mortalidade entre os pacientes com sepse grave (FERRER et al., 2009; SHORR., 2011; ZILBERBERG et al, 2014) e as infecções por micro-organismos resistentes/multirresistentes (R/MDR) são um determinante importante nesta terapia e está associado a um maior risco de morte (FERRER et al., 2009; MICEK et al., 2007; SHORR., 2011; ZILBERBERG et al, 2014;).

Ao contrário dos EUA onde a terapia inadequada e a alta prevalência de fenótipos R / MDR entre pacientes com bacteremia são mais raras, (ZILBERBERG et al., 2014) nossos dados apesar de limitados, sugerem que patógenos resistentes (74,3%) e terapia a inapropriada (72,2%) exercem impacto na mortalidade. A alta frequência de pacientes com infecção devido a amostras resistentes mostraram que a maioria dos pacientes que não sobreviveram receberam terapia antimicrobiana inapropriada ($P < 0,05$).

Devido ao aumento da disseminação de micro-organismos multirresistentes é necessário uma ação urgente e efetiva, sobretudo quanto a implantação de protocolos de prevenção e controle das infecções adquiridas por estes patógenos, para evitar uma possível elevação nas taxas de mortalidade por sepse em pacientes assistidos nas UTIs brasileiras.

No estudo caso vs caso vs controle analisado nesta casuística verificou-se que apenas o trauma, além dos pacientes com ICS adquiridas na unidade foram preditores de mortalidade em 30 dias. No geral, é importante enfatizar a presença de micro-organismos resistentes aos antimicrobianos como causa de infecção da corrente sanguínea.

Atualmente, observa-se em UTIs de hospitais de países desenvolvidos a ICS/sepse como um preditor independente de mortalidade (VINCENT et al., 2009) e que os micro-organismos resistentes são isolados em frequência crescente nestas unidades (HIDRON et al., 2008; NNIS, 2004) desafio ainda mais expressivo em países como o Brasil (COMPTE-VILAR; CAMACHO; PONCE-DE- LEON et al., 2017; ALP; DAMANI., 2015). As infecções causadas por estes micro-organismos são mais difíceis de tratar e estão associadas com maior morbidade, mortalidade e custos (GISKE et al., 2008; SCHAWER; CARMELI., 2009). Estas infecções aliadas a escassez de opções terapêuticas para cobertura de ICS, particularmente aquelas causadas por BGNs, estão associadas a chance de terapêutica inapropriada, com maior risco de evolução para o óbito (ZILBERBERG, et al., 2014).

A nossa casuística caracterizou-se pela coexistência de micro-organismos resistentes e terapêutica inapropriada, como foi mostrado no estudo anterior. Os nossos dados obtiveram como o modelo caso 1 vs caso 2 vs controle e evidencia de que independente da

resistência/susceptibilidade do agente etiológico a mortalidade foi maior e estatisticamente significativa na análise multivariada.

As Infecções da Corrente Sanguínea são classificadas como primárias e secundárias, as primárias são aquelas diagnosticadas na presença de uma fonte de infecção, as secundárias são aquelas relacionadas ao uso de Cateter Venoso Central - CVC (RENAUD; BRUN-BUISSON, 2001; ROSE et al., 2015; SINGER et al., 2016). Estas últimas estão usualmente associadas a uma etiologia por SCoN, nos quais é conhecido seu foco fora do sistema vascular. As secundárias são causadas predominantemente por BGNs (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014) e estão mais associadas ao risco de morte do que as primárias. (RENAUD; BRUN-BUISSON, 2001; ROSE et al., 2015.; SINGER et al., 2016).

Na nossa investigação, estão incluídos casos de sepse pertencentes a dois grupos de micro-organismos, com predominância de etiologia de SCoN (53,5%) possivelmente agentes etiológicos de infecção da corrente sanguínea primária e, BGNs (38,2%) possivelmente recuperados sobretudo das infecções secundárias, justificando o que foi referido anteriormente, indicando a heterogeneidade dos pacientes incluídos no estudo. No total, quando do estudo modelo coorte a mortalidade foi elevada no grupo com ICS por BGNs, ao contrario do observado naqueles pacientes com ICS por Cocos Gram-positivos onde a frequência de sobreviventes foi mais alta.

Nosso estudo também evidenciou fatores de risco comuns às infecções por micro-organismos resistentes e susceptíveis com status *clínico* de gravidade (ASIS ≥ 4), comorbidades diversas e procedimentos invasivos semelhantes aos dados encontrados na literatura (BEN-AMI et al., 2009; KAYE et al., 2001; PELEG; HOOPER, 2010; VINCENT et al., 2009). Entre os fatores de risco intrínsecos (idade, comorbidades, etc...) e extrínsecos (procedimentos invasivos, medicamentos, traumatismos etc...) associados as ICS, sobressaíram o uso de CVCs nas infecções primárias (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014). A presença de comorbidades e procedimentos invasivos foram fatores associados às ICS em nosso estudo, quando da análise univariada, em relação aos dois grupos de casos, verificando-se naqueles pacientes infectados por amostras resistentes, uma relação estatisticamente significativa com cirurgia.

Entretanto, na análise multivariada os únicos fatores comuns aos dois grupos analisados foram o trauma, e o prognóstico para o óbito. Mas houve diferenças entre os mesmos. A hemodiálise e as comorbidades (vascular e nefropatias) foram respectivamente preditores para os pacientes infectados por amostras resistentes e susceptíveis aos

antimicrobianos. Em investigação multicêntrica realizada no Brasil, (SILVA et al., 2012) relataram apenas como fatores preditores de infecção: cirurgia de emergência e ventilação.

O custo financeiro da hospitalização foi avaliado pela multiplicação dos dias adicionais de internação do paciente na unidade (CHEN; CHOU; CHOU, 2005). As metodologias utilizadas para esta avaliação variam, e uma das disponíveis é a análise comparativa pareada (casos vs controles) cuja principal vantagem é a sua relativa simplicidade (FUKUDA; LEE; IMANAKA, 2011). Há uma correlação direta do tempo de permanência hospitalar tanto antes como depois do evento (infecção) e os custos (DASTA et al., 2005; GRAF; GRAF; JANSSENS, 2002) através do pareamento de casos vs controles (COSGROVE; CARMELLI, 2003; COSGROVE et al., 2006; LAUPLAND et al., 2006).

Embora as infecções causadas por micro-organismos resistentes, estejam associadas com mortalidade, tempo de internação e custos hospitalares maiores (KOLLEF et al., 2000; NEIDEL et al., 2012) em nossos dados comparando os dois grupos de pacientes com ICS por bactérias susceptíveis (15,6 dias de internação) ou resistentes (15,4 dias de internação) foi encontrado tempos de internação semelhantes ($P > 0,05$). Por outro lado, os resultados observados evidenciaram uma diferença significativa entre o tempo médio de internação dos pacientes com ICS (15,5 dias) e os controles não infectados (9,7 dias) ($P < 0,0001$).

Há informação limitada sobre os custos hospitalares associadas com o cuidado aos pacientes com ICS (ANGUS et al., 2001) com estimativas de uma variação considerável nos estudos publicados em função do método utilizado para o cálculo e as características do hospital (AREFIAN et al., 2017). A maioria destes dados são provenientes de avaliações em hospitais de ensino onde os custos são mais elevados (ANGUS et al., 2001; COMPTE-VILAR; CAMACHO; PONCE-DE- LEON et al., 2017; MOERER et al., 2007).

Numa revisão ampla sobre os custos de paciente com ICS, em que foram incluídos trinta e sete trabalhos, o valor médio de cada paciente foi de US\$ 27, 461, com um custo diário de US\$586,00 (AREFIAN et al., 2017). Estudos sobre custo financeiro diário de pacientes com ICS relataram valores de US\$ 1,519,46 na Alemanha, e US\$ 2,229,84,00 no Reino Unido, valores corrigidos para julho, 2017 (MOERER et al., 2007). Considerando a situação em países em desenvolvimento, como no México por exemplo, o custo de um episódio de ICS em pacientes internados em UTIs foi de US\$ 11, 591 e, seis dias de permanência extra no hospital (COMPTE-VILAR; CAMACHO; PONCE-DE-LEON et al., 2017), como foi observado em nossa investigação (6 dias).

Ao nosso conhecimento, no Brasil este tipo de infecção acarreta uma internação extra de 23,63 dias, com um custo de US\$ 9,843.35 ou seja, um custo médio diário quando

comparado ao dos controles de US\$ 334,6/dia. Em estudo multicêntrico prospectivo realizado por (SALOMÃO et al., 2006; SOGAYAR et al., 2008) mostrou que o custo diário por paciente com ICS foi superior a US\$ 934,00, incluindo pacientes admitidos tanto em hospital público quanto privado, com um tempo de permanência hospitalar semelhante, respectivamente, de dez e nove dias, concluindo que, o custo de tratamento deste paciente é elevado.

De acordo com o *Brazilian Healthcare Database*, (BRASIL, 2017) com um tempo médio de internação de 12,1 dias o custo médio da diária é de aproximadamente US\$ 600,00. Neste contexto, os custos financeiros observados na nossa investigação (valores diários), foram avaliados observando-se os valores para IRAS em geral e para ICS com base nas diárias (US\$) estimadas para hospitais nos Estados Unidos e no Brasil, disponíveis na literatura atualizados quanto a inflação, para os valores de Julho, 2017. Com este critério os custos dos pacientes com IRAS e ICS seriam US\$ 18,668,40 e US\$ 46,924,00 segundo hospitais americanos e, US\$ 1,485,20 e US\$ 2,782,40, respectivamente, quando da utilização das diárias definidas para os hospitais do Brasil.

6 CONCLUSÕES

Este estudo enfatiza a necessidade urgente de estratégias de saúde pública visando a prevenção e controle de infecções em UTIs de hospitais de ensino. Alerta também para os indicadores epidemiológicos elevados para estas infecções, o predomínio de pior prognóstico nos pacientes com ICS causados em sua maioria por bactérias resistentes pertencentes aos fenótipos epidemiologicamente importantes. O tempo de internação extra destes pacientes foi mais prolongado (6 dias) resultando em custos financeiros mais elevados.

As taxas de incidência de pacientes infectados e de episódios de IH foram de (55,1% e 91,2%) respectivamente, e a de mortalidade hospitalar total foi (26,4%) . A proporção de ICS, foi mais frequentes (33,4%). Os principais agentes de ICS, foram os SCoN (89,9 %), com os BGNs respondendo por (56,1 %), com predomínio dos não fermentadores (51,8%).

Verificou-se que a maioria das bactérias eram resistentes aos antimicrobianos, destacando-se *Staphylococcus* spp resistentes a oxacilina (41,2 %), BGNs não fermentadores resistentes aos carbapenêmicos (52,9 %) e amostras de Enterobacteriaceae resistentes a cefalosporinas de amplo espectro (47,1%).

“A mortalidade foi estatisticamente significativa nos pacientes com *score* clínico (ASIS ≥ 4) e com ICS mas, mais frequentes na presença dos seguintes fatores: infecções por BGNs, etiologia mista, patógenos resistentes e terapia inadequada.”

Os fatores de risco preditores para estas infecções foram: a) **Pacientes infectados por micro-organismos resistentes**: comorbidades (vascular e renal), trauma, terapia definitiva inadequada, bem como a mortalidade; e, b) **Pacientes infectados por micro-organismos susceptíveis**: hemodiálise, trauma, bem como a mortalidade. Em síntese os preditores comuns aos dois grupos de pacientes foram: trauma e o prognóstico (mortalidade).

Não houve diferença significativa entre o tempo de internação dos pacientes com ICS por amostras resistentes e susceptíveis.

Os custos financeiros dos pacientes com IRAS foi de US\$ 1,485.20 enquanto aqueles com ICS US\$ foi de 2,782.40 (US\$, valores de julho, 2017), segundo valores definidos pelo Ministério da Saúde do Brasil.

A implantação de práticas de uma prevenção e controle mais efetivas, bem como uso mais judicioso de antimicrobianos deve ser uma prioridade na agenda de saúde pública de países em desenvolvimento com o Brasil, considerando-se os aspectos de morbidade, mortalidade e custos evidenciados em nosso estudo.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL) - ANVISA. **Investigação e controle de bactérias multirresistentes.** Brasília: ANVISA, 2007.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL) – ANVISA. **NOTA TÉCNICA Nº 01/2013:** Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobacterias Multirresistentes. Brasília:ANVISA, 2013. 22 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 20 dez. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL) - ANVISA. **Programa Nacional de Prevenção de Controle de Infecções Relacionadas à assistência à saúde (2016-2020).** Brasília: ANVISA, 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL) - ANVISA. **Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde.** Brasília: ANVISA, 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL) – ANVISA. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde.** Brasília: ANVISA, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 22 dez. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL) – ANVISA. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.** Brasília: ANVISA, 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL) – ANVISA. Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: **Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.** ANVISA, 2017.

ALLEGIANZI, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, Geneva, v. 377, p. 228-241, jan. 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)

ALP, E. et al. Infection control practice in countries with limited resources. **Annals Of Clinical Microbiology And Antimicrobials**, London, v. 10, n. 36, p. 1-4, oct. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: dez. 2017. <https://doi:10.1186/1476-0711-10-36>

ALP, E.; NIZAN, D. Healthcare-associated infections in Intensive Care Units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. **Journal Of Infection In Developing Countries**, Italy, v. 9, n. 10, p. 1040-1045, out. 2015. <https://doi:10.3855/jidc.6832>

ALP, E.; VOSS, A. Ventilator associated pneumonia and infection control. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, london, v. 5, n. 1, p. 7-11, 2006. <https://doi:10.1186/1476-0711-5-7>

ALVAREZ-LERMA, F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, Berlin; New York, Springer International, v. 22, n. 5, p. 387-394, may 1996. <https://doi:10.1007/bf01712153>

ANDRADE, D.; LEOPOLDO, V. C. HAAS, V. J. Occurrence of multi-resistant bacteria in the Intensive Care unit of a Brazilian hospital of emergencies. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 27-33, mar. 2006. <https://dx.doi.org/10.1590/s0103-507x2006000100006>

ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical Care Medicine**, New York, v. 29, n. 7, p. 1303-1310, jul. 2001. <https://doi:10.1097/00003246-200107000-00002>

ARABI, Y. et al. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. **International Journal Of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 12, n. 5, p. 505-512, set. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.02.010>

AREFIAN, H. et al. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. **Journal Of Infection**, London, v. 74, n. 2, p. 107-117, fev. 2016. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.006>

AZEVEDO, F.M. et al. Micro-organismos multirresistentes. In Oliveira, A.C. **Infecções hospitalares: epidemiologia, prevenção e controle**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

BARDOSSY, A.C.; ZERVOS, J.; ZERVOS, M. Preventing Hospital-acquired Infections in Low-income and Middle-income Countries: impact, gaps, and opportunities. **Infectious Disease Clinics Of North America**, Philadelphia, v. 30, n. 3, p. 805-818, set. 2016. <https://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.04.006>

BEN-AMI, R., et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients.

Clinical Infectious Diseases, Chicago, v. 49, n. 5, p. 682-690, set. 2009.
<https://doi:10.1086/604713>

BENNETT, J. E; DOLIN, R; BLASER, J. M. **Mandell and Bennett's Principles and practice of infections diseases**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.

BOUCHER, H. W., et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, New York, v. 48, n. 1, p. 1-12, jan. 2009. <https://doi: 10.1086/595011>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National and State Health Care Associated Infections Progress Report. Atlanta: CDC, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2017

CINTRA, E. A.; NISHIDE, V. M.; NUNES, W. A. **Assistência de enfermagem ao paciente gravemente enfermo**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2001.

COMPTE-VILAR, D.; CAMACHO, O. A.; PONCE-DE-LEON, S. Infection Control in Limited Resources Countries: challenges and priorities. **Current Infectious Disease Reports**, Philadelphia, v. 19, n. 5, p. 11908-11017, maio 2017.
<https://doi 10.1007/s11908-017-0572-y>

COSGROVE, S. E.; CARMELI, Y.. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 36, n. 11, p.1433-1437, jun. 2003. <https://doi:10.1086/375081>

COSGROVE, S. E. et al. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 42, n. 2, p. S82-S89, jan. 2006. <https://doi:10.1086/499406>

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n.5, p. 373-83, jan. 1987. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

CHEN, Y.Y.; CHOU, Y.C.; CHOU, P. Impact of Nosocomial Infection on Cost of Illness and Length of Stay in Intensive Care Units. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 26, n. 03, p. 281-287, mar. 2005. <https://doi: 10.1086/502540>

CUELLAR, L.E., et al. Device-associated infection rates and mortality in intensive care units of Peruvian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. **Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health**, Washington, v. 24, n. 1, p. 16-24, jul. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18764990>. Acesso em: 20 dez. 2017.

DAIKOS, G.L, et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 58, n. 4, p. 2322–2328, 2014. <https://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>

DAMANI, N. Simple measures save lives: An approach to infection control in countries with limited resources. **Journal Of Hospital Infection**, New York, Academic Press, v. 65, n. 2, p. 151-154, June. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 dez. 2017. [https://doi:10.1016/s0195-6701\(07\)60034-6](https://doi:10.1016/s0195-6701(07)60034-6)

DASTA, J.F., et al. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. **Critical Care Medicine**, New York, v. 33, n. 6, p. 1266-1271, jun. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Política Nacional de Informação Hospitalares do SUS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/sxuf.def>. Acesso em: 12 out. 2017.

DORTCH, M.J. et al. Infection Reduction Strategies Including Antibiotic Stewardship Protocols in Surgical and Trauma Intensive Care Units Are Associated with Reduced Resistant Gram-Negative Healthcare-Associated Infections. **Surgical Infections**, Larchmon, v. 12, n. 1, p. 15-25, fev. 2011. <https://doi:10.1089/sur.2009.059>

DOYLE, J.S, et al. Epidemiology of Infections Acquired in Intensive Care Units. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, New York, v. 32, n. 2, p. 115-138, apr. 2011. <https://doi: 10.1055/s-0031-1275525>

DUDECK, M. A. et al. National Healthcare Safety Network AND (NHSN) AND Report. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. **American Journal of Infection Control**, Atlanta, v. 41 n, 2013, p. 1148-1166, apr, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.09.002>

EMORI, T.G., et al. NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS): Description of surveillance methods. **American Journal of Infection Control**, Atlanta, V. 19 n, 1, p. 19-35, Feb, 1991.

EVANS, H. L., et al. Cost of Gram-negative resistance. **Critical Care Medicine**, New York, v. 35, n. 1, p. 89-95, jan. 2007. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000251496.61520.75>

FERRER, R., et al. Effectiveness of Treatments for Severe Sepsis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, New York, v. 180, n. 9, p. 861-866, nov. 2009. <https://doi: 10.1164/rccm.200812-1912oc>

FIGUEIREDO, D. A; VIANNA, R. P. T; NASCIMENTO, J. A. Epidemiology of Nosocomial Infections in an Intensive Care Unit of a Public Municipal Hospital in João Pessoa, PB, Brazil. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v. 17, n. 3, p. 233-240, 2013. <https://doi:10.4034/rbcs.2013.17.03.04>

FORTALEZA, C. M. C. B., et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. **Journal Of Hospital Infection**, New York, v. 96, n. 2, p. 139-144, jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.024>

FRIDKIN, S. K.; WELBEL, S. F.; WEINSTEIN, R. A., Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 11, n. 1, p. 479-496, jun. 1997. [https://doi:10.1016/s0891-5520\(05\)70366-4](https://doi:10.1016/s0891-5520(05)70366-4)

FRIEMAN, G.; SILVA, E.; VINCENT, J.L. Has the mortality of septic shock charged with time. **Critical Care Medicine**. Hilversum, v. 26, n. 12, p. 2078-2086, dez. 1998. <https://doi:10.1097/00003246-199812000-00045>

FUKUDA, H.; LEE, J.; IMANAKA, Y.. Variations in analytical methodology for estimating costs of hospital-acquired infections: a systematic review. **Journal Of Hospital Infection**, New York, v. 77, n. 2, p. 93-105, fev. 2011. <https://doi:10.1016/j.jhin.2010.10.00>

GALES, A C et al. Carbapenem-resisant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care unit of a teaching hospital. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 267-271, aug. 2004. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702004000400001>

GALES, A. C et al Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli isolated from latin America: results from SENTRY Antimicrobial Suveillance Program (Latin America, 2008-2010). **Diagnostic Microbiology and Infections Diseases**, New York, v. 73, n. 4, p. 354-360, aug. 2012. <https://doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007>

GAYNES, R.; EDWARDS, J. R.. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 41, n. 6, p. 848-854, set. 2005. <https://doi.org/10.1086/432803>

GISKE, C. G. et al. Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, Washington, v. 52, n. 3, p. 813-821, mar. 2008. <https://doi:10.1128/AAC.01169-07>

GONTIJO, F. et al. Problemas da vigilância epidemiológica de infecções hospitalares sem o uso de critérios microbiológicos no Brasil. **Ciências Farmacêuticas Básicas Aplicadas**, Araraquara, v. 27, p. 97-102, dez, 2006.

GRAF, J.; GRAF, C.; JANSSENS, U. Analysis of resource use and cost-generating factors in a German medical intensive care unit employing the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28). **Intensive Care Medicine**, Berlin, New York, Springer International, v. 28, n. 3, p. 324-331, fev. 2002. <https://doi:10.1007/s00134-001-1201-6>

HAMBRAEUS, A.. Lowbury Lecture 2005: infection control from a global perspective. **Journal Of Hospital Infection**, New York, v. 64, n. 3, p. 217-223, nov. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.07.003>

HIDRON, A.I. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated infections:annual sumary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Diseases Control and Prevention, 2006-2007. **Infection Control Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 29, p. 996-1011, nov. 2008. <https://doi.org/10.1086/591861>

HINRICHSEN, S. L. Programa de Stewardship de Antimicrobianos (ASP): “o que e como”? **Boletim da Sociedade Brasileira de Infectologia**, São Paulo, p. 6-8, nov. 2017. Mensal. Disponível em: https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2017/12/Boletim_novembro_2017.pdf f. Acesso em: 15 jan. 2018.

HORAN, T. C.; ANDRUS, M.; DUDECK, M. A. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. **American Journal Of Infection Control**, [S.l.], v. 36, n. 5, p. 309-332, jun. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>

HUSSEY, P. S.; WERTHEIMER, S; MEHROTRA, A. The Association Between Health Care Quality and Cost: A Systematic Review. **Annals Of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 158, p. 27-34, June 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23277898>>. Acesso em: 21 dez. 2017. <https://doi:10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00006>

JOHON, J.F.; FISHMAN, N.O. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 24, n. 3, p. 471-478, Mar. 1997. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Acesso em: 24 dez. 2017.

KARCHMER, T.B., et al. A randomized crossover study of silver-coated urinary catheters in hospitalized patients. **Archives Of Internal Medicine**, Chicago, v. 160, n. 21, p. 3294-3298, 27 nov. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 23 dez. 2017. <https://doi:10.1001/archinte.160.21.3294>

KEEGAN, M.T; GAJIC, O; AFESSA, B. Severity of illness scoring systems in the intensive care unit. **Critical care medicine**. New York, v. 39, n. 1, p. 163-169, jan. 2011. <https://doi:10.1097/ccm.0b013e3181f96f81>

KOLLEF, M. H. et al. Inadequate treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. **Clinical Investigations in Critical Care**, St. Louis, v. 115 p. 462-474, fev.1999.

KOLLEF, M. H. et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. **Critical Care Medicine**, New York, v. 28, n. 10, p. 3456-3464, out. 2000.

KAYE, K. S. et al. Risk factors for emergence os resistance to broad-spectrum cephalosporins among Enterobacter spp, **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, Washington, v. 45, n. 9, p. 2628-2630, sep. 2001. <https://doi:10.1128/aac.45.9.2628-2630.2001>

LAUPLAND, K.b. et al. Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. **Journal Of Hospital Infection**, New York, v. 63, n. 2, p. 124-132, jun. 2006. <https://doi:10.1016/j.jhin.2005.12.016>

LEÃO, L. S. N. O. et al. Fenotipagem de bactérias isoladas em hemoculturas de pacientes críticos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Goiânia, v. 40, n. 5, p. 537-540, set. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n5/a09v40n5.pdf>>. Acesso em: 24 dez. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822007000500009>

LEBLEBICIOGLU, H. et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). **Journal Of Hospital Infection**, New York, v. 65, n. 3, p.251-257, Mar. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257710>. Acesso em: dez. 2017. <https://doi:10.1016/j.jhin.2006.10.012>

LEBLEBICIOGLU, H. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003–2012. **Annals Of Clinical Microbiology And Antimicrobials**, Buenos Aires, v. 51, n. 13, p.1-13, Nov. 2014. <https://doi.org/10.1186/s12941-014-0051-3>

LEROY, O., et al. Hospital -Acquired Pneumonia: Risk Factors for Antimicrobial-Resistance Causative Pathogens in Critically Ill Patients. **Chest**, v.123, p. 2034-2042, 2003. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.2034>

LEWIS, J. S. et al. First Report of the Emergence of CTX-M-Type Extended-Spectrum - Lactamases (ESBLs) as the Predominant ESBL Isolated in a U.S. Health Care System. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, Washington, v. 51, n. 11, p. 4015-4021, ago. 2007.

LODISE et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington, v. 51, n. 10, p. 3510-3515, Oct.2007. <https://doi.org/10.1128/AAC.00338-07>

LUNA, C. M. et al. Gram-Negative Infections in Adult Intensive Care Units of Latin America and the Caribbean. **Critical Care Research And Practice**, Buenos Aires, v. 2014, p. 1-12, nov. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/480463>

MARÍN, M. et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors:: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. **Medicine: Baltimore**, Hagerstown, v. 93, n. 3, p. 143-149, May 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 23 dez. 2017. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000026>

MAYR, F. B.; YENDE, S.; ANGUS, D. C. Epidemiology of severe sepsis. **Virulence**, Austin, v. 5, n. 1, p. 4-11, jan. 2014. <http://dx.doi.org/10.4161/viru.27372>

MCGOWAN, J.E.J. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? **Bulletin of the New York Academy of Medicine**, New York City, v. 63, n. 3, p. 253-268, apr.1987.

MCNEIL JR, D. G. New index rates drugs companies in fight against “Superbugs”. **The New York Times**, New York. , 23 jan. 2018. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2018/01/23/health/antibiotic-resistance-glaxo-johnson.html>. Acesso em: 23 jan. 2018.

MEHTA, Y., et al. Device-Associated Infection Rates in 20 Cities of India, Data Summary for 2004–2013: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium.

Infection Control Hospital Epidemiology, Thorofare, v. 37, n. 02, p. 172-181, fev. 2016. [https://doi: 10.1017/ice.2015.276](https://doi.org/10.1017/ice.2015.276)

MEYER, E. et al. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in German Intensive Care Units During 2000-2003: Data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units). **Infection Control & Hospital Epidemiology**, Thorofare, v 27, n. 2, p. 146-154, fev. 2006. <https://doi.org/10.1086/500619>

MICEK, S. T. et al. Health Care-Associated Pneumonia and Community-Acquired Pneumonia: a Single-Center Experience. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, Washington, v. 51, n. 10, p. 3568-3573, oct. 2007. <https://doi.org/10.1128/AAC.00851-07>

MOERER, O., et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. **Critical care : the official journal of the Critical Care Forum**, London, v.11, n. 3, p. R69, jun. 2007. [https://doi:10.1186/cc5952](https://doi.org/10.1186/cc5952)

MOREIRA, M.R. et al. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, p. 39-44, jan/feb. 2013. <https://doi.org/10.1590/0037-868216722013>

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 32, n. 8, p. 470-485, set. 2004. Disponível em: [http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(04\)00542-5/fulltext](http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(04)00542-5/fulltext). Acesso em: 12 dec. 2017

NEIDELL, M.J. et al. Costs of healthcare-and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**. Chicago, v. 55, p. 807-815, sept. 2012. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>. Acesso em: 20 sept. 2017. [https://doi:10.1093/cid/cis552](https://doi.org/10.1093/cid/cis552)

NOGUEIRA J. C. et al. Characterization of epidemiological surveillance systems for healthcare-associated infections (HAI) in the world and challenges for Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 11-20, Jan. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: Maio 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00044113>

OLIVEIRA, A. C. Micro-organismos multirresistentes. In: OLIVEIRA, A. C. et al. **Infecções hospitalares: epidemiologia, prevenção e controle**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 710.

OLIVEIRA, A. C; SILVA, R.S. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Minas Gerais, v. 1, n. 10, p.189-197, mar. 2008. Disponível em: https://www.fen.ufg.br/fen_revista/v10/n1/v10n1a17.htm. Acesso em: 20 out. 2017.

OLIVEIRA, A.C. et al. Infecções relacionadas à assistência em saúde e gravidade clínica em uma unidade de terapia intensiva. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Brasil, v. 33, n. 3, p .89-96, set. 2012.

OLIVEIRA, K.R; MUNARETTO, P. Uso Racional de Antibióticos: Responsabilidade de Prescritores, Usuários e Dispensadores. **Revista Contexto & Saúde**, Brasil, v. 9, n. 18, p.43-51, jan/jun, 2010. Disponível em: <https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view>. Acesso em: 26 dez. 2017. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2010.18.43-51>

OLIVEIRA, A.C; KOVNER, C.T; SILVA, R.S. Infecções hospitalares e resistência microbiana em Unidade de cuidados intensivos de um hospital universitário. **Brazilian Journal of Nursing**, Brasil, v. 5, n. 2, p. 1-6, 2006. Disponível em: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/311/67>. Acesso em: 21 dez. 2017.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Doenças transmissíveis e não transmissíveis: OPAS/OMS e Anvisa apresentam estratégias para Segurança do Paciente**. Brasília: OPAS/OMS, [2017]. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=1106:opas-oms-e-anvisa-apresentam-estrategias-para-seguranca-do-paciente&Itemid=463. Acesso em: 27 out. 2017.

ORTEGA, E.M.M. et al. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. **Epidemiology And Infection**, Cambridge Eng: Cambridge University Press, v. 143, n. 4, p. 734-740, march. 2015. <https://doi:10.1017/S0950268814001654>

PADOVEZE, M.C. et al. Surveillance Programme for Healthcare Associated Infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. **Journal of Hospital Infection**, New York, v. 76, p. 311-315, dez. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.07.005>

PADOVEZE, M. C.; FORTALEZA, C.M.C.B. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 996-1001, dez. 2014. <https://doi:10.1016/j.jhin.2007.07.007>

PADRÃO, M. C. et al. Prevalência de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 125-128, março. 2010. [https://doi: 10.5902/2179769211233](https://doi:10.5902/2179769211233)

PELEG, A.Y; HOOPER, D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. **The New England Journal Of Medicine**, Boston, v. 362, n. 19, p. 1804 -1813, maio. 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904124>

PITET, D. et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. **The Journal Of Hospital Infection**, New York, Academic Press, v. 68, n. 4, p. 285-292, abr. 2008. <https://doi:10.1016/j.jhin.2007.12.013>

PITTET, D. et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. **The Lancet. Infectious Diseases**, New York, v. 6, n. 10, p.641-652, oct, 2006. [https://doi: 10.1016/s1473-3099\(06\)70600-4](https://doi:10.1016/s1473-3099(06)70600-4)

RAPPLEYE, E. Average cost per inpatient day across 50 states. **Becker's Hospital CFO Report**, Chicago, 19 May 2015. Disponível em: <https://www.beckershospitalreview.com/finance/average-cost-per-inpatient-day-across-50-states.html>. Acesso em: 2 out. 2017.

RENAUD, B; BRUN-BUISSON, C. Outcomes of Primary and Catheter-related Bacteremia: A cohort and case-control study in critically ill patients. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, New York, v. 163, n. 7, p. 1584-1590, jun. 2001. <https://doi:10.1164/ajrcm.163.7.9912080>

RICHARDS, M; THURSKY, K; BUISING, K. Epidemiology, Prevalence, and Sites of Infections in Intensive Care Units. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, New York, v. 24, n. 1, p 1-22, fev. 2003. <https://doi:10.1055/s-2003-37913>

ROBERTS, R. R. et al. Costs Attributable to Healthcare-Acquired Infection in Hospitalized Adults and a Comparison of Economic Methods. **Medical Care**, Philadelphia, v. 48, n. 11, p. 1026-1035, nov. 2010. <https://doi:10.1097/MLR.0b013e3181ef60a2>

ROSE, D. D. et al. Microbiologic characteristics and predictors of mortality in bloodstream infections in intensive care unit patients: A 1-year, large, prospective surveillance study in 5

Italian hospitals. **American Journal Of Infection Control**, St. Louis, v. 43, n. 11, p. 1178-1183, nov. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2015.06.023>

ROSENTHAL, V. D., et al. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Units of 8 Developing Countries. **Annals of internal medicine**. Philadelphia, V. 145 n. 8 p.582-591, out. 2006. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00007>

ROSENTHAL, V. D., et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. **American Journal Of Infection Control**, St. Louis, Mosby, v. 42, n. 9, p. 942-956, set. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2014.05.029>

ROSSI, F. The Challenges of Antimicrobial Resistance in Brazil. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 52, n. 1, p. 2011-1142, maio. 2011. <https://doi: 10.1093/cid/cir120>

SALES, J. A. L. S. et al. Sepses Brasil: estudo epidemiológico da sepses em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 9-17, jan./mar. 2006. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100003>

SALOMÃO, R. et al. The Attributable Cost, and Length of Hospital Stay of Central Line Associated Blood Stream Infection in Intensive Care Units in Brazil. A Prospective, Matched Analysis. **American Journal Of Infection Control**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 1-1, June 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655306007000>>. Acesso em: 22 dez. 2017. <https://doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.177>

SANTOS, E.F. et al. Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**. Salvador, Bahia, v. 11, n. 3, p. 355-359, jun. 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000300011>

SCHWABER, M.J; CARMELI, Y. The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation in of appropriate therapy. **Critical Care**. London, v. 13, n. 1, p. 106, jan. 2009. <https://doi: 10.1186/cc7136>

SILVA, E. et al. Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: a subanalysis of EPIC II study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva, São Paulo**, v. 24, n. 2, p. 143-150, jun. 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2012000200008>

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical Care**, London, v. 8, n. 4, p. 251-260, ago, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 20 dez. 2017. <https://doi:10.1186/cc2892>

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 315, n. 8, p. 801-810, fev. 2016. [https://doi: 10.1001/jama.2016.0287](https://doi:10.1001/jama.2016.0287)

SHLAES, D. M. Role of Antimicrobial Stewardship in Prevention and Control of Antibiotic Resistance. **Current Infectious Disease Reports**. Philadelphia , v. 1, n. 4, p. 334-337, out. 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 dez. 2017.

SHORR, A.F. et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. **Critical care medicine**, New York Kolen, v. 34, n. 10, p. 2588-2595, oct. 2006. <https://doi:10.1097/01.CCM.0000239121.09533.09>

SHORR, A. F. et al. Inappropriate antibiotic therapy in gram-negative sepsis increases hospital length of stay. **Critical Care Medicine**, New York, Kolen, v. 39, n. 1, p. 46-51, jan. 2011. [https://doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7](https://doi:10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7)

SOGAYAR, A. M C et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 26, n. 5, p. 425-434, 2008.

SOULI, M; GALANI, I; GIAMARELLOU, H. Emergence of extensively drug- resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe, **Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles**, Saint-Maurice, v. 13, n. 47, p. 1-11, nov. 2008.

SYDNOR, E. R. M ; PERL, T. M. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 24, n. 1, p. 141-173, jan. 2011. <https://doi:10.1128/CMR.00027-10>

TOUFEN, J. C. et al. Prevalence rates of infection in intensive care units of a tertiary teaching hospital. **Revista do Hospital das Clínicas** , São Paulo, v. 58, n. 5, 254-259, mar. 2003. <https://doi.org/10.1590/S0041-87812003000500004>

TUON, F.F; GORTZ, L.W; ROCHA, J. L. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases: An Official Publication Of The Brazilian Society Of Infectious Diseases**, Salvador, v. 16, n. 4, p. 351-356, maio. 2012. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 23 dez. 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.06.009>

TROUILLET, J.L. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. **Am J Respir Crit Care Med**. New York, v. 157, p 531-539, feb 1998.
<https://doi.org/10.1164/ajrcm.157.2.9705064>

VALLÉS, J. et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic Therapy on survival. **American College of Chest Physicians**, Chicago, v. 123, n. 5, p. 1615-1624, may. 2003.
<https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1615>

VINCENT, J.L. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 302, n. 21, p. 2323-2329, dez. 2009. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

VINCENT, J. L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. **The Lancet**, London, v. 361, n. 9374, p. 2068-2077, jun. 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 23 dez. 2017. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14080-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14080-9)

YALCIN, A. N. Socioeconomic burden of nosocomial infections. **Indian Journal Of Medical Sciences**, Bombay, v. 57, n. 10, p. 450-456, out. 2003.

WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. Brasília, v. 1 n. 4, p. 1-6. Mar. 2004.

WEINER, L. M. et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. **Infection control and hospital epidemiology**, Thorofare , N.J, v. 37, n. 11, p. 1288-1301, 30 ago. 2016.
<http://dx.doi.org/10.1017/ice.2016.174>

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **The burden of health care-associated infection worldwide**. [S.l.]: WHO, 2010. Disponível em:
http://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/en/. Acesso em: 20 dez. 2017.

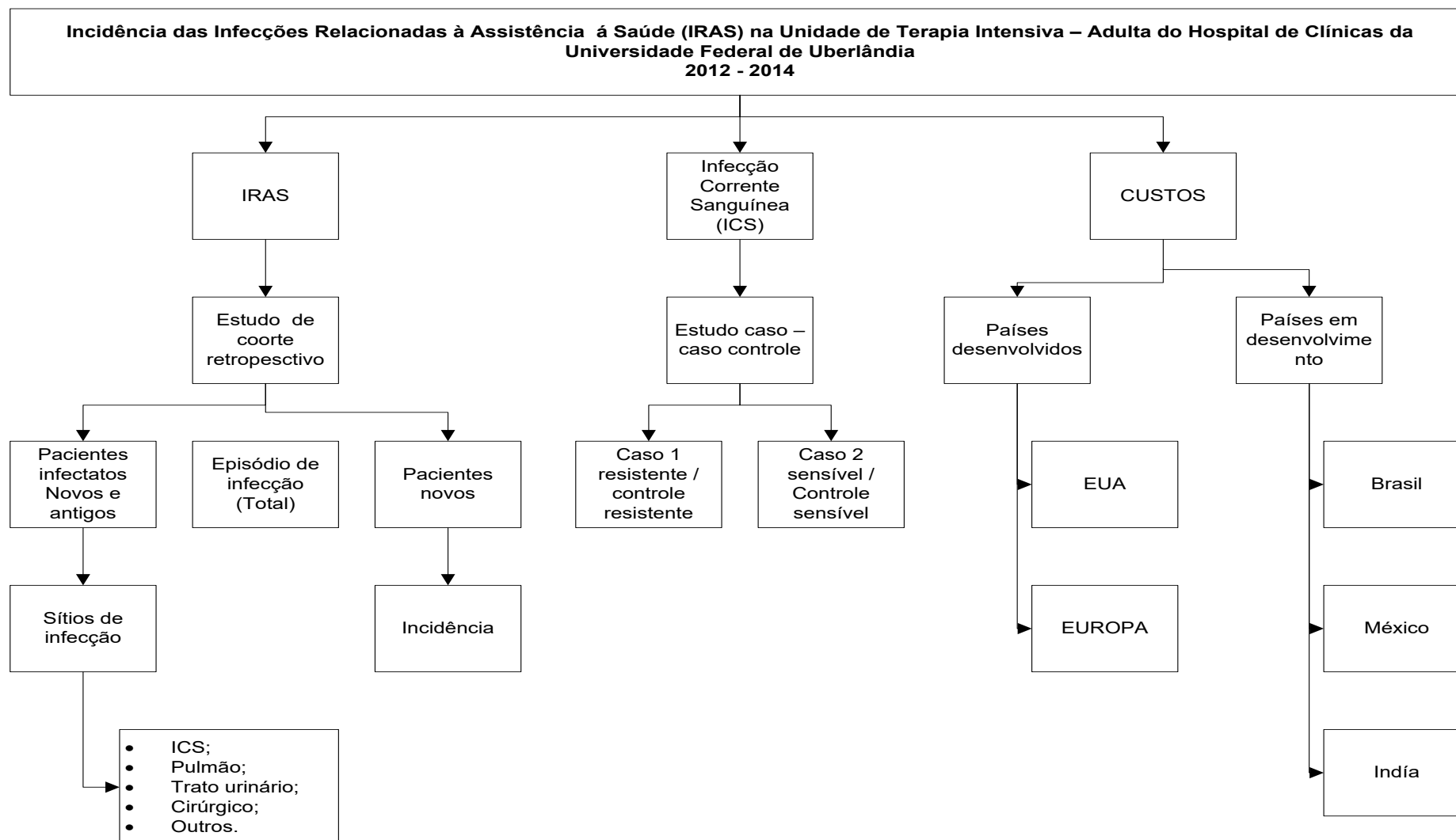
WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Health care-associated infections FACT SHEET**. Genève, WHO, 2017. Disponível em:
http://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf. Acesso em: 20 dez. 2017.

ZANON, F. et al. Sepsis in the intensive care unit: etiologies, prognostic factors and mortality. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 128-134, abr/jun. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2008000200003>

ZILBERBERG, M.D. et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. **Critical Care**, London, v. 18, p. 1-13, jun. 2014. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>

APÊNDICE I

Organograma



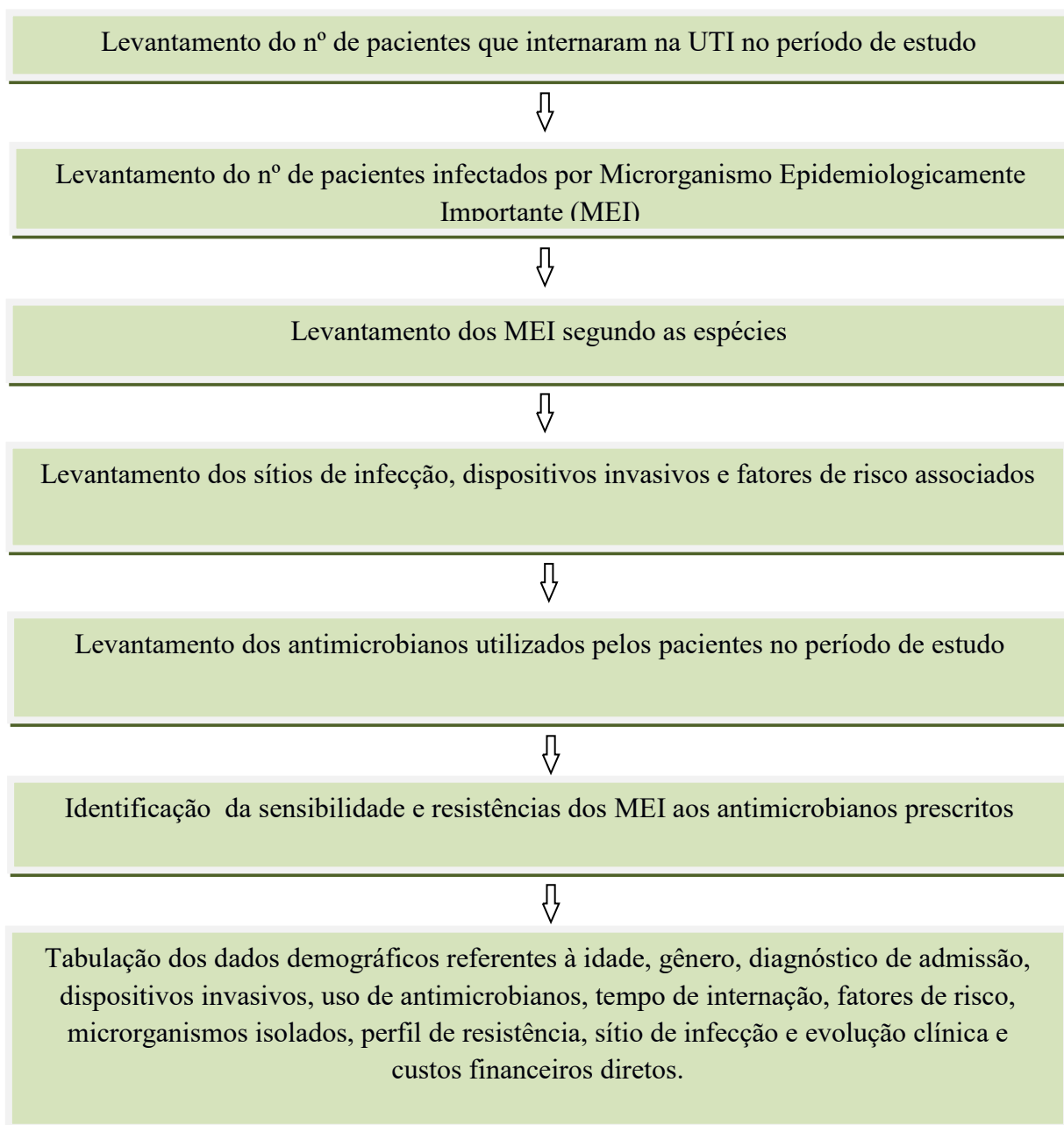
INTRACRANIANO																				
MEDIASTINO																				
PORTOVAK																				
TORÁCICO																				
TRATO GASTRINTESTINAL																				
SONDA ENTERAL																				
SONDA GÁSTRICA																				
OUTROS																				

ANTIMICROBIANOS	INÍCIO	TÉRMINO	ANTIMICROBIANOS	INÍCIO	TÉRMINO

CULTURAS			
DATA COLETA	DATA RESULTADO	SÍTIO DE COLETA	MICRO ORGANISMO ISOLADO

APÊNDICE III

Fluxograma de Coletas de Dados:



APÊNDICE IV

Score de comorbidades – Charlson

Doença crônica	Valor/Pontos
Infarto do miocárdio	1
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Doença vascular periférica	1
Doença cerebrovascular	1
Demência	1
Doença pulmonar crônica	1
Colagenose	
Úlcera cutânea	1
Doença hepática (leve)	1
Diabetes mellitus	1
Neoplasia	
Hemiplegia	2
Doença renal moderada/suave	2
Diabetes Mellitus com comprometimento de órgãos	2
Neoplasia metastática, Leucemia, linfoma	2
Doença hepática moderada/grave	3
AIDS	6

Critério utilizado $+>3$

Score de gravidade clínica – Average Severity of Illness Score (ASIS)

Classificação	Pacientes/Situação clínica
1	Sob observação
2	Monitorado
3	Cirúrgico
4	Hemodinamicamente instável, uso de amins vasoativas
5	Coma, Choque

Critério utilizado= ≥ 4 /+ ventilação mecânica (quando da falta de informações sobre o uso de medicamentos vasopressores).