

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde

ROSANA DE OLIVEIRA SANTOS GUIMARÃES

**ERROS DE PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES  
COM INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA E AVALIAÇÃO DO SEU  
IMPACTO NA MORTALIDADE EM UMA UTI ADULTO**

UBERLÂNDIA - MG

2016

ROSANA DE OLIVEIRA SANTOS GUIMARÃES

**ERROS DE PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES  
COM INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA E AVALIAÇÃO DO SEU  
IMPACTO NA MORTALIDADE EM UMA UTI ADULTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de Concentração:** Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder

**Co-orientador:** Dr. Thúlio Marquez Cunha

UBERLÂNDIA

2016

## FICHA CATALOGRAFICA

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

---

G963e  
2016      Guimarães, Rosana de Oliveira Santos, 1988  
            Erros de prescrição de antimicrobianos em pacientes com infecção  
            de corrente sanguínea e avaliação do seu impacto na mortalidade em  
            uma UTI adulto / Rosana de Oliveira Santos Guimarães. - 2016.  
            77 f.

            Orientadora: Denise Von Dolinger de Brito Röder.  
            Coorientador: Thúlio Marquez Cunha.  
            Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
            Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
            Inclui bibliografia.

            1. Ciências médicas - Teses. 2. Unidade de terapia intensiva - Teses.  
            3. Antibióticos - Teses. 4. Sangue - Doenças - Teses. I. Röder, Denise  
            Von Dolinger de Brito. II. Cunha, Thúlio Marquez. III. Universidade  
            Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da  
            Saúde. IV. Título.

---

CDU: 61

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Santos Guimarães, Rosana de Oliveira. Erros de prescrição de antimicrobianos em pacientes com infecção de corrente sanguínea e avaliação do seu impacto na mortalidade em uma UTI adulto.



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 N° 026/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

LINHA 1 - Epidemiologia da Ocorrência de Doenças e Agravos à Saúde

Projeto de vinculação: Epidemiologia das Infecções Hospitalares

Discente: **ROSANA DE OLIVEIRA SANTOS GUIMARÃES** Matrícula n° 11412CSD029

Título do Trabalho: **"Estudo dos erros de prescrição de antimicrobianos em pacientes com infecção de corrente sanguínea e avaliação do seu impacto na mortalidade em UTI adulto."**

Às 14:30 horas do dia 29 de agosto do ano de 2016, no anfiteatro do Bloco 2H - 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: Profa. Dra. Denise von Dolinger de Brito Röder (Orientadora) (UFU), Prof. Dr. Geraldo Sadoyama Leal (UFG), Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges (UFU). Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa Profa. Dra. Denise von Dolinger de Brito Röder apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu à discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir a presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a arguir a candidata. Ultrapassada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata  aprovada/ ( ) reprovada. Esta defesa Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título 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 17:30 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

PROFA. DRA. DENISE VON DOLINGER DE BRITO RÖDER \_\_\_\_\_

PROF. DR. GERALDO SADOYAMA LEAL \_\_\_\_\_

PROFA. DRA. LIZANDRA FERREIRA DE ALMEIDA E BORGES \_\_\_\_\_

*Dedico a todos que se fizeram presente durante todo o processo de realização deste trabalho, por pensamentos, palavras e ações, que participaram direta ou indiretamente me apoiando, me ajudando e me incentivando a acreditar que tudo daria certo, realmente deu certo, e todos foram parte essencial desta vitória.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar forças para vencer mais esta jornada em minha vida, por sempre guiar meu caminho, a Nossa Senhora Aparecida, por sempre me conceder sabedoria nas escolhas dos melhores caminhos, coragem para acreditar, força para não desistir e proteção para me amparar.

A minha orientadora Denise Von Dolinger de Brito Röder pela oportunidade e disponibilidade na concretização desta conquista, pelo aprendizado, atenção, ensinamentos, orientações e contribuições. Ao meu co-orientador Thulio Marquez Cunha pelo apoio e pelas orientações e contribuições no meu crescimento profissional. Agradeço ao meu esposo Andre Luiz, pelo apoio, companheirismo, paciência, compreensão por minha ausência, motivação incondicional, obrigado pelo incentivo nas horas de desânimo, consolo nos momentos de tristeza e pela presença nas alegrias das conquistas.

Agradeço aos meus pais Onofre e Rosa pela compreensão, pelo amor, apoio, confiança e motivação incondicional pelas diversas vezes em que deixei de visitá-los para prosseguir com meus objetivos, pelo amor que me mostrou a direção correta e me ensinou a ter fé na vida. Meus irmãos Reginaldo e Roseane que sempre acreditaram e torceram por mim, sempre me impulsionam em direção às vitórias dos meus desafios. Aos meus tios, primos, sogros, cunhados e amigos que torceram por mim, que colaboraram de forma direta ou indireta na realização deste sonho. A toda equipe da UTI e do serviço de arquivo médico - SAME pelo apoio no processo de coleta de dados. Agradeço aos professores do programa de pós-graduação, ao Prof. Lúcio Borges de Araújo da Faculdade de Matemática, pelas contribuições nas análises estatísticas. Aos professores Dra Lizandra Ferreira de Almeida e Borges e Prof. Dr. Geraldo Sadoyama Leal que se disponibilizaram a participar da minha avaliação.

*A vitória ou a derrota pertencem a Deus. “A nós cabe a luta”.*

*“Tudo Posso Naquele Que Me Fortalece ”(Fl 4,13)*

## RESUMO

A terapia antimicrobiana inicial inadequada leva a maior mortalidade em pacientes com infecção de corrente sanguínea. Este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre antibioticoterapia inadequada em pacientes com infecção da corrente sanguínea e a mortalidade hospitalar de pacientes críticos. **Métodos:** Estudo retrospectivo, coleta de dados entre janeiro a dezembro de 2015, 167 pacientes com infecção da corrente sanguínea foram avaliados retrospectivamente de acordo com a presença ou ausência de antibioticoterapia inadequada. A mortalidade hospitalar foi a variável principal resultado foi comparado entre os dois grupos de estudo. **Resultados:** pacientes que receberam antibióticoterapia inadequada apresentaram mais diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica que pacientes infectados que inicialmente receberam terapia antibiótica adequada. Erro de dose e atraso no início da administração de antibiótico, foram mais frequentemente detectadas neste estudo e ambos foram fator determinantes relacionadas com aumento da mortalidade. Antibioticoterapia inicial foi mantida, escalonada e descalonada em 67,6%, 22,7% e 9,6% dos casos, respectivamente. Foi estatisticamente significativa correlação entre a morte e casos em que o antimicrobiano foi descalonado ( $p = 0,001$ ), metade dos quais foram consideradas erros de prescrição. Estafilococos coagulase negativa representou o maioria atingindo 40,7% e microrganismos multi-resistentes foram detectados em 27,3% das infecções. Não houve diferença observada nas taxas de mortalidade entre as infecções causadas por microrganismos resistentes ou susceptíveis. **Conclusão:** O erro de dose e erro no início da administração de antibiótico, estava entre os erros mais frequentemente detectadas em nosso estudo e ambos foram fatores determinantes relacionadas para aumento da mortalidade.

**Palavras chave:** Antimicrobiano. Infecção de corrente sanguínea. Mortalidade. Unidade de Terapia Intensiva. Tratamento Inadequado.

## ABSTRACT

**Introduction:** Inappropriate initial antimicrobial therapy leads to higher mortality in patients with bloodstream infection. This study aimed to evaluate the relationship between inappropriate antibiotic therapy of bloodstream infection and hospital mortality for critically ill patients. **Methods:** Between January 2015 to December 2015, 167 patients with bloodstream infection were prospectively evaluated according to the presence or absence of inappropriate antibiotic therapy of infection. Hospital mortality was the main outcome variable compared between the two study groups. **Results:** Infected patients who received inappropriate antibiotic therapy had statistically more diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal disease and death than infected patients who initially received appropriate antibiotic therapy. Loading dose error and error in starting antibiotic administration were the most frequently detected error in our study and both were determinant factors related to increased mortality. Initial antibiotic therapy was maintained, escalation and de-escalation 67.6%, 22.7% and 9.6% of cases, respectively. There was statistically significant correlation between death and cases in which treatment was de-escalation ( $p=0.001$ ), half of these were considered prescription errors. Coagulase negative staphylococci represented the majority reaching 40.7% and multi-drug resistant microorganisms were detected in 27.3% of infections. There was no observed difference in mortality rates among infections caused by resistant or susceptible microorganisms. **Conclusion:** Loading dose error and error in starting antibiotic administration, were the most frequently detected error in our study and both were determinant factors related to increased mortality.

**Key words:** Antimicrobial. Bloodstream infection. Mortality. Intensive Care Unit. Inappropriate treatment.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características clínicas e prognósticas dos pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	35
Tabela 2: Comparação entre os cuidados dos pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea durante sua hospitalização na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	37
Tabela 03. Avaliação dos erros de prescrição de antimicrobianos em pacientes com infecção de corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	39
Tabela 04: Descrição dos erros de prescrição de antibióticos e conduta adotada versus evolução dos pacientes com infecção de corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	41
Tabela 5. Descrição dos micro-organismos isolados dos pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	43
Tabela 6- Descrição dos micro-organismos isolados versus evolução dos pacientes com infecção de corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	45
Tabela 07- Avaliação da ocorrência de micro-organismos isolados de infecção de corrente sanguínea, considerando terapia antimicrobiana apropriada e inapropriada de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS

- APACHE- *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*
- ASHP- *American Society of Health System Phamarmacists*
- ATS- *American Thoracic Society*
- IDSA- *Infectious Diseases Society of America*
- CDC – *Center for Disease Control*
- CVC – Cateter Venoso Central
- CCIH – Comissão de controle de infecção hospitalar
- EUA – Estados Unidos da America
- ESBL- *Extended spectrum beta-lactamase*
- HCU – Hospital de Clínicas de Uberlândia
- HC-UFU – Hospital de Clínicas Universidade Federal de Uberlândia
- ICS – Infecção de Corrente Sanguínea
- IRAS – Infecção Relacionada a Assistência a Saúde
- IMC- Índice de massa corpórea
- KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
- MDR – *Multi Drug Resistance*
- MRSA - *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*
- PDR – *Pand Drug Resistance*
- SLCAC - Infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada associada a cateter
- SLC - Sepsis laboratorialmente confirmada.
- SRC - Sepsis relacionada a cateter
- SIH – sistema de informação hospitalar
- SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*
- SRC- Infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central
- UTI – Unidade de Terapia Intensiva
- XDR *Extensive Drug Resistance*
- GNB - *Gram negative bacteria*

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	13
2 OBJETIVOS .....	22
2.1-Objetivo Geral .....	22
2.2-Objetivos Específicos .....	22
3 METODOLOGIA .....	23
3.1- Local do Estudo .....	23
3.2-Desenho do Estudo .....	23
3.3 - Desenvolvimentos do Estudo .....	23
3.4. Definições: .....	266
3.5- Analise estatística.....	32
3.6 - Comitê de Ética.....	32
4 RESULTADOS.....	33
5 DISCUSSÃO .....	47
6 CONCLUSÃO .....	54
REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICE.....	70
ANEXOS .....	72

## 1 INTRODUÇÃO

As Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são unidades de especial importância; são desenvolvidos para prover dois serviços principais aos pacientes criticamente enfermos: suporte de vida para pacientes com falências orgânicas graves, monitoração intensiva que permita a identificação precoce e o tratamento apropriado das intercorrências clínicas graves. Constituem níveis de atendimento à saúde de alta complexidade, atuando de forma decisiva quando há instabilidade de órgãos e sistemas funcionais com risco de morte. O intervencionismo é máximo nas UTI. As UTIs representam 10 a 15% dos leitos hospitalares, cuja demanda tem crescido em mais de 17% na última década, correspondendo à tendência crescente na complexidade dos pacientes que se internam em hospitais (COSTA; FIGUEIREDO; SCHAURICH, 2009).

Nas UTIs há elevada incidência de novos episódios de infecção, com o surgimento de bactérias multirresistentes com repercussões dentro da unidade e em todo o hospital, já que egressos da UTI se mantêm como reservatório desses germes, disseminando-os intra e interinstitucionalmente (BURNHAM, LANE, KOLLEF, 2015).

O uso de dispositivos invasivos representa um grande avanço na medicina moderna, entretanto, também proporciona aos patógenos um novo habitat a ser colonizado atuando em alguns casos como fontes de infecções (SCHOENFELDER, et al., 2010), representam importante fator de risco para o surgimento de infecções hospitalares, e estas principalmente pneumonia e infecções de corrente sanguínea, estão associadas ao aumento na morbidade e mortalidade dos pacientes (KLEVENS et al., 2008).

A assistência intensiva utiliza medidas extremas, como medicações e dispositivos invasivos, que paradoxalmente, podem desencadear complicações e efeitos colaterais. Entre essas complicações, a infecção hospitalar se destaca pela sua frequência e importância (CASTILHO et al., 2009).

Infecções da corrente sanguínea estão entre as mais graves infecções adquiridas pelos pacientes hospitalizados que requerem terapia intensiva (IBRAIM et al., 2000; DIAMANTIS et al., 2012). Nas infecções por patógenos multirresistentes é comum a administração de terapia antimicrobiana inadequada, representando um fator de risco para a mortalidade dos pacientes (VOGELAERS et al., 2010).

A infecção representa um importante risco ao paciente hospitalizado, principalmente daqueles internados na Unidade Terapia Intensiva (UTI), sendo um fator desfavorável no desfecho dos pacientes gravemente enfermos, aumentando os custos e prolongando o tempo de internação hospitalar (BURKE, 2003; ANGUS et al., 2001).

Cerca de 5-30% dos pacientes desenvolvem infecção hospitalar (SINGH, 2000), e dentre os principais fatores de risco estão: a gravidade da doença, as comorbidades, o estado nutricional e imunológico do paciente, o tempo de internação e a natureza dos procedimentos diagnósticos e/ou terapêutico (EMMERSON, 2000; DETTENKOFER, 2001).

Métodos invasivos, como cateterização urinária, cateteres intravasculares, intubação endotraqueal e ventilação mecânica rompem a barreira de defesa do hospedeiro se tornado fatores predisponentes para infecções. As principais infecções encontradas na UTI são infecção urinária, infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter central e pneumonia associada à ventilação mecânica (BARBAS, 2006).

### **Infecção de corrente sanguínea**

O sistema vascular constitui um dos acessos mais importantes para a realização de procedimentos invasivos, sejam eles diagnósticos ou terapêuticos, principalmente, por se tratar de um acesso direto à corrente sanguínea (YAMAUSHI; MUNHÓZ; FERREIRA, 2000). Algumas complicações podem ocorrer no local de inserção do cateter, tais como hiperemia, edema, dor, presença de secreção purulenta e outras, como trombose, obstrução ou a colonização do cateter, além das infecções de corrente sanguínea. As infecções relacionadas ao uso de cateter vascular são frequentes, onerosas e algumas vezes fatais (SANTOS; RODRIGUES, 2008; WOLF et al., 2008).

Os micro-organismos representam um risco de diversas maneiras: no momento da inserção do cateter vascular central (CVC), por meio da colonização da pele ao redor do orifício de inserção; por contaminação da conexão entre o sistema de infusão e o acesso vascular; por infusão de soluções contaminadas, por via hematogênica a partir de um foco infeccioso à distância; ou, no caso de monitorização hemodinâmica, pela utilização de transdutores contaminados (FERNANDES; FERNANDES; RIBEIRO FILHO, 2005).

A infecção de corrente sanguínea é a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva (UTI) e está entre as principais causas de mortes hospitalares nos EUA (MARTIN et al., 2000). Em torno de 2% a 11% das internações hospitalares nas UTI são por esta síndrome

(ANGUS; WAX, 2001). A mortalidade varia na maioria dos estudos entre 20% e 80% (FRIEDMAN et al., 1998). A mortalidade global dos pacientes sépticos é alta cerca de 50% dos pacientes (SALES JUNIOR et al., 2006).

A identificação de bactérias em amostras de sangue representa importante recurso diagnóstico em doenças infecciosas. A infecção de corrente sanguínea pode indicar a disseminação de infecção, cuja expressão clínica pode variar desde quadros leves e autolimitados até o óbito (WEINSTEIN et al., 1997). Pode ter origem primária entrada direta na corrente sanguínea via agulhas, infusões contaminadas, cateter, etc., ou secundária a partir de um foco primário de infecção, que dissemina via sistema hematogênico ou linfática (OSORNIO e RAMIREZ, 2000; OLIVER et al., 2002).

O uso hospitalar do cateter venoso central foi introduzido desde 1945, e amplamente aceito em todas as áreas da medicina clínica (JANSEN, 1992). É utilizado na terapia intravenosa prolongada para administração de medicamentos, hemoderivados, nutrição parenteral, acompanhamento da condição hemodinâmica do paciente e acesso vascular para hemodiálise (ONCU et al., 2004). Os micro-organismos podem disseminar-se da ponta do cateter para a corrente sanguínea por meio das infusões, manipulações e movimentos fisiológicos do cateter e desta forma, causar infecção sistêmica, conforme relatado por Raad (1998).

As infecções da corrente sanguínea relacionada a cateter são as principais causas de infecções sanguíneas hospitalares (CHATZINIKOLAOU et al., 2004). É a principal causa de infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva (UTI), aumentando o tempo de internação, custos adicionais e com morbidade significativa (FRASCA et al., 2010).

É importante notar que a incidência de infecção de corrente sanguínea está aumentando, assim como o número de mortes em sua consequência (HARRISON et al., 2006). Entre os principais fatores de risco associados a infecções de corrente sanguínea por gram-negativos, destacam-se: uso de ventilação mecânica, de sonda nasogástrica, cateter arterial e urinário e permanência prolongada em UTI (ZAKUAN et al., 2009).

Polderman e Girbes, (2002) mostraram que há uma forte correlação entre o tempo de permanência do dispositivo e o risco de infecção. Se o tempo de permanência é menor do que três dias o risco de infecção de corrente sanguínea é praticamente zero. Se o tempo de permanência for de 3 a 7 dias o risco aumenta entre 3 a 5% e se o for mais do que 7 dias, o risco acumulativo aumenta de 5 a 10%.

Em um recente estudo brasileiro realizado em diversos hospitais, Marra et al. (2010) mostraram que aproximadamente metade (49%) das infecções de corrente sanguínea hospitalares foram adquiridas na UTI, e os micro-organismos mais isolados foram as bactérias gram-negativas, assim com outro estudo, em que os bacilos gram-negativos representaram mais de 50% de todos os micro-organismos causadores de infecção de corrente sanguínea, sendo o *Acinetobacter baumannii* o quarto micro-organismo mais isolado (ANDRADE et al., 2008).

A infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter é a maior complicação devido ao uso do CVC, afetando de 4,0 a 14,0% dos cateteres em uso (CHATZINIKOLAOU et al., 2004). A cada ano mais de 6000 pacientes desenvolvem esta intercorrência nos hospitais ingleses (DIAMENT, 2003).

A taxa de mortalidade devido a infecções de corrente sanguínea relacionadas a CVC é estimada em 12-25%, com os custos de saúde adicionais da ordem de US\$ 33.000 a US \$ 35.000 por evento (CRNICHE; MAKI, 2002).

Somente nos estados Unidos estima-se que cerca de 7 milhões de CVC sejam utilizados anualmente (ROGERS et al., 2009). Estima-se aproximadamente 250.000 novos casos de ICS anualmente neste mesmo país (WISPLINGHOFF et al., 2004). A incidência de infecção da corrente sanguínea relacionada aos cateteres nos EUA varia de 2,9 a 11,3 por 1.000 cateteres/dia nas UTI, com mortalidade de 12% a 25% com altos custos ao sistema de saúde (DIAMENT, 2003).

Infecção de corrente sanguínea, relacionada a cateter é a principal causa de morte em UTI não cardíaca, com taxas de mortalidade que atingem 60% e representam cerca de 40% do total das despesas de UTI (VINCENT, 2002). Infecções associadas a cuidados em saúde, como de corrente sanguínea e pneumonia aumentam muito a mortalidade e esta aumenta o tempo de permanência em UTI (LAMBERT et al., 2011). As fontes mais comuns de infecções de corrente sanguínea por *A. baumannii* são infecções do trato respiratório e dispositivos intravasculares (JANG et al., 2009, JUNG et al., 2010).

O surgimento de bactérias pan-resistentes (pandrug-resistentes - PDR), resistentes a todas as classes de agentes antimicrobianos disponíveis, representa um ponto extremamente preocupante no desenvolvimento de resistência antimicrobiana (MAGIORAKOS, et al., 2011).

Vitkauskienė et al. (2010), encontrou o uso de cateter venoso central e a ventilação mecânica como fatores de risco significante para risco de morte, para pacientes com infecção de corrente sanguínea. Kanji e Kanafani (2011) encontraram como as fontes de infecção de corrente sanguínea

mais frequentemente, o sistema respiratório e os cateteres venosos, o trato urinário e as feridas foram menos comuns.

Munoz-Price et al. (2010) encontrou uma taxa de mortalidade de 41% dos pacientes com infecção de corrente sanguínea. Lee et al. (2007) relataram que a bacteremia causada por cepas MDR exige cerca de NT\$ 3.758 em custos médicos adicionais e 13,4 dias adicionais de hospitalização por paciente em comparação com bacteremia com estirpes sensíveis em um hospital de atenção terciária em Taiwan.

Na Europa 3,0% de pacientes que permanece mais de dois dias, em unidades de cuidados intensivos adquirem infecções na corrente sanguínea e 6,2% adquirem pneumonia (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2009).

A vigilância de infecções nosocomiais associadas a dispositivos em UTIs é uma ferramenta importante no controle de infecção hospitalar e uma forma de garantia de qualidade em muitos países desenvolvidos inclusive nos EUA (EDWARDS et al., 2008).

A resistência bacteriana é um problema importante no ambiente hospitalar e várias bactérias apresentam habilidade de desenvolver mecanismos de resistência enzimáticos. Entre as enterobactérias, a produção de KPC é um mecanismo emergente, o que justifica sua vigilância constante (DIENSTMANN et al., 2010).

As infecções associadas a cateteres venosos centrais são muito prevalentes nos hospitais em todo o mundo. No geral, há uma estimativa de 250.000 infecções da corrente sanguínea (ICS) nos hospitais dos Estados Unidos a cada ano (WEBER; RUTALA, 2011). Entre os principais fatores predisponentes, o mais frequente foi a utilização de cateter intravascular (MARRA et al., 2010).

### **Antibioticoterapia**

O consumo total de antibióticos é de aproximadamente 10 vezes maior em unidades de terapia intensiva do que nas enfermarias, o que indica que existe uma grande necessidade de controlar a prescrição dos mesmos (BERGMANS et al., 1997).

Devem ser considerados alguns aspectos na escolha do antibiótico inicial, como: conhecer a microbiota do hospital local, assim como o perfil de resistência, avaliar os fatores de risco para aquisição de infecção e considerar as comorbidades do paciente (BARBAS, 2006).

A terapia antimicrobiana é considerada adequada quando o antibiótico escolhido tem atividade “in vitro” contra determinado micro-organismo, além de ser prescrito corretamente. A

estratégia terapêutica deve empregar inicialmente antimicrobiano que cubra os principais micro-organismos potenciais, seguido de reavaliação e modificação, se necessário, do esquema inicial após resultado das culturas com antibiograma. Em estudo realizado na Turquia, em que foi avaliada a adequação do uso de antibióticos em relação ao diagnóstico e resultados bacteriológicos em Unidade de terapia intensiva (UTI), foi detectado inadequação do uso de antibióticos em 47,3% dos casos avaliados (ERBAY; BODUR; AKINCI; ÇOLPAN, 2005).

A utilização de antibióticos de amplo espectro pode favorecer emergência de agentes multirresistentes. Diante disso, de acordo com a resposta clínica e dos resultados microbiológicos é indicado a descalonação dos antibióticos com objetivo de evitar a seleção de micro-organismos resistentes, reduzir toxicidade e custos (HEENEN; JACOBS; VINCENT, 2012).

A descalonação é definida pela interrupção do uso do antimicrobiano ou mudança do antibiótico para outro com cobertura de menor espectro e a escalonação ocorre quando é realizada a adição de um novo antibiótico ou mudança do antibiótico para outro com cobertura de maior espectro (EACHEMPATI et al., 2009; SILVA et al., 2010; RELLO et al., 2004; MOREL et al., 2010 ).

Estudos na Europa (RELLO et al., 2004; ALVAREZ-LERMA, et al., 2006 ) e Estados Unidos (KOLLEF et al., 2006), concluíram que a descalonação foi realizada em 22 a 51% dos pacientes e naqueles em que ela foi empregada a mortalidade foi significativamente menor em relação aos que mantiveram o emprego do mesmo antibiótico.

Heenen e colaboradores (2012) avaliaram a descalonação de antibióticos em pacientes com diagnóstico de sepse grave por um período de 1 ano, incluindo um total de 167 pacientes e 216 episódios de sepse, encontraram as principais infecções de foco pulmonares (44%) e abdominais (38%), na conduta da antibioticoterapia verificaram que a descalonação foi realizada em 43%, a escalonação em 10% e não foram modificados os antibióticos em 36%, mostrando que a descalonação foi elevada e que é uma conduta que se destaca (HEENEN; JACOBS; VINCENT, 2012).

### **Erros de prescrição/administração**

Eventos que ocorrem durante a assistência prestada ao paciente, tem recebido diferentes nomes na literatura: erros médicos, eventos adversos, erros de medicação entre outros (ROSA e PERINI, 2003). Estes erros são um serio problema de saúde pública que trazem grandes repercussões assistencial, social e econômica (OTERO; DOMINGUEZ-GIL, 2000).

No tratamento de infecções bacterianas graves, o início da terapia antimicrobiana o mais rápido possível é eficiente e muitos pacientes necessitam começar o tratamento antes mesmo da identificação do micro-organismo (KOLLEF, 2005).

O *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* utiliza como padrões para decisões sobre como iniciar tempo; indicação de dose e a dose; e ajustes, quando necessário, para o peso e função renal (GILBERT et al., 2014). Erro no início da antibioticoterapia foi definida por ter mais de uma hora entre a prescrição da primeira dose de antibiótico pelo médico assistente e administração ao paciente, de acordo com o *Surviving Sepsis Campaign* (DELLINGER et al., 2013).

A classificação adotada pelo guideline da *American Society of Health System Pharmacists* (ASHP, 1993) categoriza os erros de prescrição e/ou administração de medicamentos de acordo com os seguintes itens:

- 1- Erros de prescrição: escolha incorreta do medicamento (baseado nas indicações da literatura do medicamento), dose prescrita, velocidade de infusão, elegibilidade da prescrição, instruções de administração incorretas ou ausentes;
- 2- Omissão de dose: não administração da dose de medicação prescrita;
- 3- Erros de horário na administração: medicação administrada fora do horário pré-definido na prescrição com adiantamento ou atraso maior que 1 hora;
- 4- Administração de medicação não autorizada pelo médico responsável pelo paciente;
- 5- Erros de dosagem: dosagem maior ou menor que a prescrita administradas ou doses prescritas e administradas em duplicidade;
- 6- Erros de apresentação: medicação administrada em uma apresentação diferente da prescrita pelo médico;
- 7- Erros de posologia: medicação administrada entre intervalos inadequados e em doses diferentes das recomendadas
- 8- Erros nas técnicas de administração do medicamento: uso de técnica inapropriada ou técnicas inadequadas na administração de medicamentos, via de administração incorreta;

- 9- Administração de medicamentos deteriorados: com prazo de validade expirado, ou integridade física ou química comprometida;
- 10- Erro no monitoramento do medicamento: falha ao rever um esquema prescrito para a devida adequação ou detecção de problema, ou falha em usar apropriadamente dados clínicos ou laboratoriais para avaliar a resposta do paciente à terapia prescrita;
- 11- Erros em razão de aderência do paciente: comportamento inadequado do paciente, quanto à proposta terapêutica;

O Guia de Terapêutica Antimicrobiana – SANFORD GUIDE 2014 acrescenta que há ainda: erros de ajuste de dose de acordo com o peso do paciente; ajuste de dose de acordo com a função renal do paciente; duração do tratamento com prolongamento e diminuição nos dias de tratamento, de acordo com o recomendado na literatura (GILBERT et al., 2014).

### **Descalonamento de antimicrobianos**

O descalonamento de antimicrobianos é uma estratégia que promove vantagens potenciais para o paciente e para a comunidade hospitalar, garantindo uma cobertura adequada do agente infeccioso e visam limitar a pressão de seleção para bactérias multirresistentes (HEENEN, JACOBS, VINCENT, 2012).

Heenen et al., 2012 encontraram em seu estudo realizado em uma UTI médico cirúrgica em Bruxelas a presença de terapia antimicrobiana inicial inadequada em 16% dos episódios de culturas positivas. O descalonamento ocorreu em 43%, a escalonamento em 10% dos casos e não houve mudança na antibioticoterapia empírica em 36% episódios.

A introdução precoce e adequada de antimicrobianos melhora a sobrevida de paciente com sepse grave e choque séptico. Sendo assim, a terapia tais como antimicrobianos de largo espectro e/ou uma combinação de antibióticos devem ser iniciado empiricamente o quanto antes. Diretrizes recomendam que os médicos devem primeiro combinar antibióticos de largo espectro seguido por uma reavaliação da terapia logo que os testes microbiológicos estiverem disponíveis, a fim de reduzir, eventualmente, a quantidade e o espectro dos antibióticos (NIEDERMAN 2006; DELLINGER et al., 2008).

O uso de antimicrobianos em UTI é elevado, devido ao fato de que paciente criticamente doentes estão mais propensos a infecções e em uso de diferentes dispositivos invasivos. Esta

elevada densidade de utilização de antimicrobianos favorece o desenvolvimento de múltiplos patógenos resistentes (MDR), seja selecionando uma mutante resistente ou permitindo o surgimento de um MDR à partir da microbiota do paciente (IOSIFIDIS, 2008; FUJIMURA, 2007).

As infecções associadas a dispositivos invasivos são muito comuns devido ao seu uso prolongado e sua importância na terapêutica dos pacientes, especialmente naqueles internados em unidades críticas. Os erros de prescrição causam danos aos pacientes podendo levá-lo a sofrer graves consequências, tais como tratamento inadequado do quadro clínico, prolongamento de internação e aumento da morbi-mortalidade. A infecção de corrente sanguínea é uma importante causa de óbitos em unidades de terapia intensiva (UTI), assim a investigação da ocorrência de terapêutica inadequada nestes quadros clínicos é importante para conhecer as medidas terapêuticas adotadas, podendo sugerir o estabelecimento de novos protocolos de prescrição de antibióticos, promovendo a melhoria da qualidade da assistência, que consequentemente impactará nas taxas de mortalidade dos pacientes críticos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1-Objetivo Geral**

Avaliar os erros de prescrição e/ou administração de antimicrobianos e seu impacto na mortalidade de pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea na Unidade de Terapia Intensiva adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

### **2.2-Objetivos Específicos**

- Taxa de prevalência dos micro-organismos responsáveis pela infecção de corrente sanguínea, e sua multirresistência;
- Avaliar dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes com infecção de corrente sanguínea assim como a sua evolução.
- Avaliar os erros de prescrição e administração de antimicrobianos em pacientes com infecção de corrente sanguínea

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1- Local do Estudo**

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). O HC-UFU é um hospital universitário, com assistência a nível terciário constituído de 530 leitos vinculado ao Sistema Único de Saúde. A Unidade de Terapia Intensiva Adulto é de nível de complexidade III composta de 30 leitos.

#### **3.2-Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo em que foi realizada revisão de 650 prontuários referentes a todos pacientes internados na UTI Adulto do HC-UFU durante o período de Janeiro a Dezembro de 2015. Foram incluídos no estudo pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada. Foram excluídos os pacientes menores de 18 anos, aqueles em que o óbito ocorreu dentro de 48 horas de internação na UTI, os pacientes cujos dados do prontuário estavam incompletos e pacientes com isolados em hemoculturas de contaminantes de pele ou somente 1 hemocultura positiva coletada de sangue periférico.

#### **3.3 - Desenvolvimentos do Estudo**

O estudo avaliou as características clínicas, epidemiológicas, fatores de risco e procurou a relação destes fatores com evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea. Os pacientes foram identificados através da internação na UTI adulto do HC com pesquisa no Sistema de Informação Hospitalar - SIH e os arquivos médicos dos pacientes disponibilizados pelo SAME. Os dados foram coletados através de vigilância no sistema SIH. Quanto aos casos de infecção de corrente sanguínea, foi realizada a análise do antibiograma para verificar os micro-organismos isolados e seu respectivo perfil de resistência, analisamos também dados clínicos epidemiológico dos pacientes.

Os dados foram coletados com preenchimento de uma ficha individual (APÊNDICE) contendo os seguintes dados de cada paciente: idade, gênero, diagnóstico de admissão, comorbidades, fatores de risco para infecção de corrente sanguínea, tempo de internação em terapia

intensiva e hospitalar, APACHE II, bactéria causadora e seu perfil de sensibilidade, características do antimicrobiano empírico inicial e do novo antimicrobiano conduta (permanência ou troca mantido- escalonado, descalonado) em relação ao antibiótico após resultado microbiológico, desfecho do caso e complicações.

O diagnóstico de infecção de corrente sanguínea foi realizado pela equipe médica da UTI, de acordo com os critérios clínicos da unidade. Embasados nos critérios CDC: Critério 1- Paciente com uma ou mais hemoculturas positivas coletadas preferencialmente de sangue periférico, e o patógeno não está relacionado com infecção em outro sítio. Critério 2: Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), tremores, oligúria (volume urinário  $<20\text{ ml/h}$ ), hipotensão (pressão sistólica  $> 90\text{mmHg}$ ), e esses sintomas não estão relacionados com infecção em outro sítio; e duas ou mais hemoculturas (em diferentes punções com intervalo máximo de 48h) com contaminante comum de pele (ex.: difteróides, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp*, *Staphylococcus coagulase negativo*, *Micrococcus*).

Após o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, realizado conforme descrito acima, foi avaliado o antibiótico inicialmente prescrito empiricamente e qual a conduta adotada após o resultado das culturas. As condutas avaliadas quanto foram descalonamento (interrupção do uso do antimicrobiano ou mudança para outro com cobertura de menor espectro); escalonamento (adição de novo antimicrobiano ou mudança para outro com cobertura de maior espectro); ou manutenção (mantido o antimicrobiano inicialmente prescrito ou substituição por outro com o mesmo perfil de cobertura) (RELLO et al., 2004, EACHEMPATI et al., 2009; SILVA et al., 2010; MOREL et al., 2010 ). Os erros de prescrição avaliados nesta pesquisa foram selecionados com base na vivência da unidade, pelas características gerais da população estudada e através de discussão com a equipe médica a respeito das principais falhas ocorridas na prescrição de antimicrobianos. Os erros de prescrição de antibióticos avaliados foram os seguintes:

**Quadro 1: Definição dos erros de prescrição**

<b>Item</b>	<b>Definição</b>	<b>Erro</b>
Dose	Quantidade do medicamento	Prescrição de uma dose maior ou menor
Posologia	Intervalo entre as doses	Numero de horários menores ou maiores ou numero de horas diferente entre as doses
Tempo de inicio do Antimicrobiano	Intervalo de tempo entre a prescrição e a administração da primeira dose do antimicrobiano	Intervalo de tempo superior a uma hora entre a prescrição e administração da primeira dose do antimicrobiano
Orientação literatura	Baseado nas indicações da literatura	Prescrição de antimicrobiano não orientado pela literatura
Ajuste da dose pelo Peso	Quantidade a ser prescrita de acordo com o peso do paciente	Não correção da dose prescrita pelo peso, com administração de uma dose maior ou menor
Ajuste pela função renal	Quantidade a ser prescrita de acordo com a função renal atual do paciente	Não correção da dose prescrita pelo pela função renal, com administração de uma dose maior ou menor.
Duração do tratamento	Numero de dias de uso do antimicrobiano	Número de dias maior ou menor que o indicado

Fonte: Souza-Oliveira, 2015 (adpatado).

A definição de adequação ou inadequação do uso do antimicrobiano foi definida de acordo com a literatura, para avaliação das doses e ajustes de posologia pelo peso e função renal foram seguidas as orientações do *The Sanford guide to antimicrobial therapy* (GILBERT et al., 2014). Na avaliação do erro de atraso no inicio do antimicrobiano seguimos a definição do *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* (DELLINGER et al., 2013) considerando um erro quando o intervalo de tempo entre a prescrição da primeira dose do antimicrobiano pelo médico assistente e administração da mesma ao paciente foi superior a uma hora.

Foi considerado um erro quando a conduta adotada foi diferente do recomendado pela literatura e/ou pelo protocolo clínico da unidade. Foi considerada terapia antimicrobiana inadequada quando foi detectado pelo menos um erro de prescrição.

Os pacientes foram agrupados em uso adequado e não adequado do antimicrobiano e sobreviventes e não sobreviventes, e definidos os fatores que influenciaram no óbito do paciente.

O perfil de sensibilidade dos micro-organismos foi realizado com análise dos resultados das culturas de sangue dos pacientes registrados através do sistema de informação hospitalar – SIH, com análise individual de cada caso. Foram considerados micro-organismos multirresistentes avaliando a literatura indicada juntamente com as características da unidade: *Staphylococcus aureus* (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* sensíveis ou não a oxacilina (MRSE), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* resistentes aos carbapenêmicos (imipenem ou meropenem), enterobactérias (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.* produtoras de beta-lactamases de espectro estendido).

### 3.4. Definições:

#### **Definições de Infecção de corrente sanguínea**

Diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, foi estabelecido conforme critérios do Center for Disease Control (CDC) e National Healthcare Safety Network (NHSN).

**Infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada** é o isolamento de micro-organismo em, pelo menos, uma hemocultura periférica e em caso de micro-organismo contaminante de pele, em pelo menos, duas culturas de sangue, sem o paciente apresentar sinais de infecção em outro local (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008).

**Infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada associada a cateter venoso central** é considerada quando há diagnóstico de SLC, sem outro foco definido, e o paciente encontra-se com CVC ou fez uso do dispositivo até 48 horas antes do diagnóstico da infecção, independentemente do tempo de duração do procedimento invasivo conforme CDC (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008).

**Infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central (SRC)** é considerada quando há infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada e presença de cultura semi-quantitativa de ponta de CVC com crescimento > 15 unidades formadoras de colônias e hemocultura de vaso periférico, com crescimento do mesmo micro-organismo. O intervalo máximo entre coleta da hemocultura e a retirada do cateter deve ser de até dois dias. Outro critério que pode ser utilizado quando o cateter não é removido é a identificação do mesmo micro-organismo em hemocultura de refluído de cateter e de sangue periférico, sendo o primeiro crescimento observado pelo menos duas horas antes da segunda (MERMEL et al., 2009; NICOLETTI, 2005; O'GRADY et al., 2011).

### **Descalonamento de antimicrobiano**

A escalonação é definida quando é realizada a adição de um novo antimicrobiano ou mudança do antimicrobiano para outro com cobertura de maior espectro e a descalonação é definida pela interrupção do uso do antimicrobiano ou mudança do antimicrobiano para outro com cobertura de menor espectro (SILVA et al., 2010; MOREL et al., 2010).

### **Adequação do antimicrobiano conforme orientação da literatura:**

As recomendações contidas nas guias de prática clínica, desperta várias contradições; de modo que deve ser tomado com reservas e tem que ser testado em cada hospital, por meio de culturas e antibiogramas em praticamente todos os casos de infecção nosocomial (SALAZAR-HOLGUÍN, CISNEROS-ROBLEDO, 2016).

### **Adequação do antimicrobiano quanto a duração do tratamento:**

Foi considerado tempo de tratamento correto, quando a duração do antimicrobiano seguiu as orientações da literatura, se não foi usado por mais ou menos dias e também se estavam de acordo com as orientações da Comissão de Infecção Hospitalar (CCIH) da UTI Adulto/HC-UFU. A presença de melhora dos sintomas clínicos também foi considerado na análise de antibioticoterapia adequada assim como melhora dos parâmetros de infecção.

### Adequação do antimicrobiano quanto dose de ataque, manutenção, posologia e ajuste da dose pelo peso e função renal:

Foram consideradas as orientações do Guideline *Surviving sepsis campaign* (DELLINGER et al., 2013) e do *The Sanford guide to antimicrobial therapy* (GILBERT et al., 2014).

A fim de evitar uma lesão renal no paciente, o ajuste do antimicrobiano é realizado pelo cálculo do IMC (Índice de massa corpórea - calculado pela fórmula: peso/(altura<sup>2</sup>/peso) e clearance de creatinina do paciente, as alterações na taxa de filtração glomerular são estimadas pelo clearance de creatinina (CrCl) calculado pela fórmula de Cockcroft e Gault (GILBERT et al., 2014) conforme abaixo:

#### Quadro 2: Índice de massa corpórea (IMC )

Definição do Peso	Homem	Mulher
Paciente não obeso	Homens: $CrCl \text{ (ml/min)} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso(kg)} / (72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)})$ .	Mulheres: $CrCl \text{ (ml/min)} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso(kg)} \times 0,85 / (72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)})$ .
Paciente obeso (IMC>30):	Homens: $(137 - \text{idade}) \times [(0,285 \times \text{peso em kg}) + (12,1 \times \text{altura em metros}^2)] / 51 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$ .	Mulheres: $(140 - \text{idade}) \times [(0,285 \times \text{peso em kg}) + (9,74 \times \text{altura em metros}^2)] / 60 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$ .

Fonte: Souza-Oliveira, 2015.

O Clearance de creatinina permite a correção da dose e a posologia dos antimicrobianos indicadas para indivíduos com peso normal, ou seja com IMC de 18 a 25, como estão detalhados no quadro 02, são divididas considerando função renal normal, clearance de creatinina entre 10 e 50 mL/min e menor que 10 mL/min. A terapia renal substitutiva (diálise) é geralmente indicada quando o clearance de creatinina encontra-se entre 10 a 15mL/min.

Quando o paciente necessita de diálise é preciso também repor o antimicrobiano com prescrição e administração de dose pós hemodiálise para manter seu efeito terapêutico (DESSEN, 2001; BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Quadro 03: Ajuste de dose e posologia de antimicrobianos pela função renal

Antimicrobiano	Dose função renal normal	Dose insuficiência renal			Dose extra após hemodiálise
		Cr Cl - 10-50	Cr Cl < 10	Hemodiálise	
Ampicilina (AM) + Sulbactam (SB)	2g AM +1g de SB 6/6hs	2g AM +1g 8/8 hs a 12/12 hs	2g AM +1g 24/24 hs	1,5g AM + 0,75g SB de 12/12 hs	1,5g AM + 0,75g
Cefepime	1 a 2g 8/8 hs ou 12/12hs	2g de 12/12 hs a 24/24 hs	2g de 24/24 hs	2g de 12/12 hs a 24/24 hs	1g
Ceftriaxone	1g 12/12hs	1g 12/12hs	1g 12/12hs	1g 12/12hs	
Ciprofloxacina	0,4 g 12/12 hs ou de 8/8hs	0,4g 24/24 hs	0,2g 24/24 hs	0,2g 24/24 hs	
Clindamicina	0,6 a 0,9g 8/8hs	0,6 a 0,9g 8/8hs	0,6 a 0,9g 8/8hs	0,6 a 0,9g 8/8hs	
Ertapenem	1g 24/24 hs	0,5g 24/24 hs	0,5g 24/24 hs	0,5g 24/24 hs	dose < 6h da hemodiálise - 150 mg extra
Imipenem	0,5 g 6/6 hs ou 1g de 8/8hs	0,25g 6/6 hs ou 12/12 hs	0,125 a 0,25g 12/12 hs	0,5 a 1g 12/12 hs	0,5 a 1g
Levofloxacina	0,75 g 24/24 hs	Cr Cl 20-49: 0,75g 48/48hs	Cr Cl < 20: 0,75g (ataque)/ 0,5g 48/48hs	0,75g (ataque)/ 0,5g de 48/48hs	
Meropenem	1g 8/8 hs	1g 12/12 hs	0,5g 24/24 hs	1g 12/12 hs	1g
Moxifloxacina	0,4g 24/24 hs	0,4g 24/24 hs	0,4g 24/24 hs	0,4g 24/24 hs	
Oxacilina	2g 4/4 hs	2g 4/4 hs	2g 4/4 hs	2g 4/4 hs	
Piperacilina Tazobactam	3,375 a 4,5g 6/6 a 8/8 hs	2,25g 6/6hs	2,25g 8/8hs	2,25g 8/8hs	0,75g
Polimixina	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	
Sulfametazol (SMX)+Trime-toprima (TMP)	5 a 20mg/kg/dia (TMP) dividido em 6/6hs ou 12/12hs	Cr Cl < 20: 2,5 a 10mg/kg/dia dividido em 6/6hs ou 12/12hs	Não é recomendado mas se usado: 5 a 10mg/kg 24/24 hs	Não é recomendado mas se usado: 5 a 7,5 mg/kg 8/8hs	
Teicoplanina	6mg/kg/dia	6mg/kg 48/48 hs	6mg/kg 72/72hs	6mg/kg 48/48 hs	
Tigeciclina	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	02,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	

Fonte: Souza-Oliveira, 2015 - Cr Cl: Clearance de creatinina

Pacientes com IMC maior que 30 apresentam orientações de ajuste posológico diferentes daqueles com IMC 18-25, o quadro 4 mostra os valores pelo peso para os antimicrobianos com informações pertinentes na literatura publicada.

**Quadro 04: Ajuste de dose e posologia de antimicrobianos pelo peso (IMC maior que 30)**

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Dose ajustada para o peso</b>
Cefepime	2g de 8/8hs
Levofloxacina	Não é necessário ajuste posológico
Moxifloxacina	Não é necessário ajuste posológico
Piperacilina Tazobactam	6,75g de 8/8hs
Vancomicina	Usar o peso real. 25 a 30mg/kg (ataque em pacientes instáveis)/ 15 a 20mg/kg de 8/8hs a 12/12hs.

Fonte: Souza-Oliveira, 2015.

### **Adequação do antimicrobiano quanto ao início do tratamento**

O *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* (DELLINGER et al., 2013), orienta que a administração de agentes antimicrobianos deva ocorrer o mais precoce possível, sendo preferível que ocorra durante a primeira hora do diagnóstico provável da infecção. Estudos mostram que o atraso na administração de antimicrobiano está diretamente relacionado ao aumento de forma significativa da mortalidade (KUMAR et al., 2006; FERRER et al., 2009; CASTELLANOS-ORTEGA et al., 2010; DELLINGER et al., 2013).

No presente estudo, foi definido como atraso no início do antimicrobiano, quando o mesmo foi administrado em um intervalo de tempo entre a prescrição da primeira dose do antimicrobiano pelo médico assistente e administração da mesma ao paciente foi superior a uma hora.

### **Micro-organismos multirresistentes**

As categorias de antimicrobianos propostas para testes de susceptibilidade foram criados usando documentos e pontos Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), the European

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). MDR (“Multidrug-resistant”) foi considerado quando os micro-organismo são resistentes a um ou mais antimicrobiano de três ou mais classes testadas (MAGIORAKOS; et al., 2012).

### **Micro-organismo sensível**

Foi considerado micro-organismo sensível, aquele em que houve sensibilidade a todos os antimicrobianos testados pelo laboratório de análises clínicas do HCU.

### **3.5. Análise estatística**

Todas as comparações foram não pareadas e todos os testes de significância foram bicaudal. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student para as variáveis com distribuição normal Shapiro Wilk e o teste de soma de postos de Wilcoxon para variáveis não distribuídos normalmente. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student para as variáveis com distribuição normal eo teste de Wilcoxon para variáveis não distribuídas normalmente. O  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher foram utilizados para comparar variáveis categóricas. A análise de dados primários em comparação pacientes infectados que receberam terapia antibiótica inadequada para pacientes infectados que receberam terapia antibiótica adequada

Para determinar a relação entre a mortalidade hospitalar (variável dependente) e a terapia antibiótica inadequada (variável independente), foi utilizado um modelo de regressão logística múltipla, foi usada para controlar os efeitos das variáveis de confusão. Para todos os testes realizados um valor de  $p \leq 0,05$  bilateral, foram considerados estatisticamente significantes, o teste de normalidade usado foi o teste Shapiro-Wilk. Todos os cálculos estatísticos foram realizados utilizando os programas de computador Excel 2010 (Microsoft) e SPSS versão 21 (IBM).

### **3.6 - Comitê de Ética**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia conforme anexo 2.

## 4 RESULTADOS

Foram revisados 650 prontuários, destes 336 prontuários apresentaram pelo menos uma hemocultura positiva, e incluídos aqueles com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, conforme critérios do Center for Disease Control (CDC) e National Healthcare Safety Network (NHSN). Foram excluídos ainda 102 casos de paciente em que o óbito ocorreu dentro das primeiras 48 horas de internação na UTI, 24 prontuários incompletos e 43 que apresentaram hemocultura positiva de contaminantes de pele e/ou apenas uma amostra positiva, o que não preencheu os critérios diagnósticos, sendo 167 prontuários analisados.

Dos 167 pacientes avaliados 67,1% eram do sexo masculino e 32,9% sexo feminino, a média de idade foi de 57 anos e o período médio de internação foi de 28 dias. O principal motivo de internação foi clínico em 49,2% pacientes, seguido por internação neurológica (32,9%) e traumática (17,9%). Quanto ao uso de dispositivos invasivos, o mais utilizado foi o cateter venoso central (99,9%), seguido de ventilação mecânica (87,4%), sonda vesical de demora (85,0%) e drenos (20,9%), com uma taxa de mortalidade de 58,5%. Quanto à antibioticoterapia adequada e inadequada os valores encontrados foram 15,6% e 84,4% respectivamente e 66,5% dos pacientes fizeram uso de antibioticoterapia previa ao diagnóstico de infecção de corrente sanguínea. Os antibióticos mais utilizados foram os Glicopéptidos (75,43%), seguido pelos Beta Lactâmicos (24,55%), com destaque para as Cefalosporinas (41,90%).

Na tabela 1, estão demonstradas as características clínicas e prognósticas dos pacientes incluídos no estudo, em comparação ao tipo de conduta terapêutica adotada e evolução clínica para alta ou óbito. A principal causa de internação foi clínica (51,1%) no grupo com antibioticoterapia inadequada, o escore de gravidade clínica APACHE apresentou pontuação média de 21,7 pontos, sendo mais elevado nos pacientes que foram a óbito com 22,6 pontos. Observou-se que 141 (84,4%) dos pacientes receberam terapia antimicrobiana inadequada durante o período de hospitalização, e 15,6% (26) receberam tratamento adequado. Pacientes infectados que receberam terapia antimicrobiana inapropriada apresentaram mais DM, IRA, DPOC e taxa maior de óbito.

**Tabela 1-** Características clínicas e prognósticas dos pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

<b>Característica</b>	<b>Antibioticoterapia inadequada</b> N=141 N (%)	<b>Antibioticoterapia adequada</b> N= 26 N (%)	<b>P*</b>	<b>Alta</b> N=71 N(%)	<b>Óbito</b> N=96 N(%)	<b>P*</b>
<b>Idade (x)</b>	57,9	58,3	0,915	56,1(18,2)	5,3(18,5)	0,268
<b>Sexo</b>						
Masculino	91(64,5)	21(80,8)	0,113	48(67,6)	64(66,7)	0,898
Feminino	50(35,5)	5(19,2)		23(32,4)	32(33,3)	
<b>Tipo de internação</b>						
Clinica	72(51,1)	10(38,5)	0,241	38(53,5)	44(45,8)	0,326
Cirúrgica	14(9,9)	05(19,9)	0,178	7(9,9)	12(12,5)	0,596
Traumática	24(17,0)	06(23,1)	0,462	9(12,7)	21(21,9)	0,130
Neurológica	31(22,0)	05(19,2)	0,754	17(23,9)	19(19,8)	0,519
APACHE II <sup>a</sup>	21,7(8,3)	21,4(7,8)	0,851	20,3(7,3)	22,6(8,7)	0,076
<b>Comorbidades</b>						
Tabagismo	31(22,0)	8(30,8)	0,152	19(27,5)	20(20,4)	0,548
Alcoolismo	20(14,2)	4(15,4)	0,101	9(13,0)	15(15,3)	0,852
HAS <sup>b</sup>	62(44,0)	11(42,3)	0,890	33(47,8)	40(40,8)	0,478
Diabetes mellitus	41(29,1)	3(11,5)	0,001*	19(27,5)	19(19,4)	0,268
Insuficiência cardíaca	14(9,9)	4(15,4)	0,658	9(13,0)	9(9,2)	0,332
DPOC <sup>c</sup>	14(9,9)	1(3,8)	0,034*	6(8,7)	8(8,2)	0,160
Dislipidemia	6(4,3)	2(7,7)	0,874	4(5,8)	4(4,1)	0,258
Imunossupressão	6(4,2)	1(3,8)	0,126	2(2,9)	4(4,1)	0,269
Insuficiência Renal	40(28,4)	4(15,4)	0,042*	19(27,5)	26(26,5)	0,204
Hepatopatia	15(10,6)	3(11,5)	0,785	9(13,4)	10(10,2)	0,106
<b>Outras<sup>d</sup></b>	29(20,6)	5(19,2)	0,698	17(24,6)	27(27,6)	0,635
<b>Mortalidade</b>	85(60,3)	11(42,3)	0,043*	-	-	-

<sup>a</sup>APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System, <sup>b</sup>Hipertensão Arterial Sistêmica;

<sup>c</sup>DPOC = Doença pulmonar obstrutiva crônica ; <sup>d</sup>Doenças tireoidianas, artrose, doenças degenerativas

\*Valor de P: <0,05 considerado estatisticamente significante.

Fonte: Guimarães (2016)

Na tabela 2, observa-se que não houve diferenças no processo de cuidados médicos entre pacientes infectados recebendo terapia antimicrobiana inadequada e pacientes infectados recebendo terapia antimicrobiana adequada. Entretanto, foi observado, que cerca de 67% dos pacientes infectados que receberam terapia antimicrobiana inadequada usaram antimicrobianos profiláticos, cerca de 50% usaram mais que três antimicrobianos como terapia para a infecção e tiveram hospitalizados em média por 30 dias. No geral, quase 100% dos pacientes usaram cateter venoso central (CVC), 82% usaram ventilação mecânica e usaram CVC em média, mais de 20 dias.

**Tabela 2:** Comparação entre os cuidados dos pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea durante sua hospitalização na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Variável	Antibioticoterapia		P*	Alta N=71 N(%)	Óbito N=96 N(%)	P*
	Inadequada N=141 N(%)	Adequada N= 26 N(%)				
Receberam corticóides	6(4,3)	0(0,0)	0,999	2(2,8)	4(4,2)	0,645
Nutrição Parenteral	13(9,2)	4(15,4)	0,690	8(11,3)	9(9,4)	0,690
Antibiótico profilático <sup>1</sup>	95(67,4)	16(61,5)	0,563	47(66,2)	64(66,7)	0,949
Use de antimicrobiano (>3)	69(48,9)	9(34,6)	0,183	32(45,1)	46(47,9)	0,716
Tempo Hospitalização UTI	29,4(28,9)	23,4(24,7)	0,323	28,8(25,0)	28,2(30,7)	0,896
Uso CVC <sup>2</sup>	141(100)	26(100)	1,000	71(100)	96(100)	1,000
Duração de CVC <sup>2</sup> em dias	21,4(23,8)	20,9(27,4)	0,910	20,7(23,8)	21,8(24,8)	0,761
Sonda vesical de demora	116(82,3)	26(100)	0,998	61(85,9)	81(84,5)	0,783
Sonda Nasoenteral	116(82,3)	24(92,3)	0,216	58(81,7)	82(85,4)	0,519
Ventilação mecânica	121(85,8)	25(96,2)	0,176	64(90,1)	82(85,4)	0,365
Pressão arterial invasiva	54(38,3)	9(34,6)	0,722	23(32,4)	40(41,7)	0,223
Dreno	29(20,6)	6 (23,1)	0,773	15(21,1)	20(20,8)	0,963

<sup>1</sup> Administrados na UTI. <sup>2</sup>CVC- cateter venoso central

\*Valor de P: <0,05 considerado estatisticamente significante

Fonte: Guimarães (2016)

Quando avaliados os erros de prescrição, verificou-se que se destacaram os erros de dose de ataque (72,3%), seguido pelo atraso no início do antimicrobiano (63,1%) e posologia (24,8%) (tabela 3). Encontramos um total de 26 pacientes com antibioticoterapia adequada, aqueles em que não se verificou nenhum erro de prescrição/administração de antimicrobiano e 141 com antibioticoterapia inadequada onde foram verificados erros, e o mesmo paciente apresentou mais de um tipo de erro.

**Tabela 03.** Avaliação dos erros de prescrição de antimicrobianos em pacientes com infecção de corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

<b>Erros de prescrição</b>	<b>N (%)</b>
Dose de ataque	102(72,3)
Atraso no início do antimicrobiano <sup>a</sup>	89(63,1)
Posologia	35(24,8)
Ajuste pela função renal	29(20,6)
Duração do tratamento	14(9,9)
Escolha inapropriada	5(3,5)
Ajuste pelo peso	2(1,4)

<sup>a</sup>atraso superior a 1 hora para o início do antimicrobiano.  
 Fonte: Guimarães (2016)

A análise dos fatores de interferência na evolução dos pacientes com infecção de corrente sanguínea esta demonstrada na tabela 4. Destaca-se que dos 141 pacientes com erros de prescrição na terapia antimicrobiana, 61% foram a óbito ( $P=0,04$ ). A análise dos erros de prescrição revelou significativa correlação entre morte e erro na dose de ataque ( $P=0,001$ ) e atraso no início da terapia antimicrobiana ( $P=0,002$ ). Análise por regressão logística múltipla revelou que o atraso no início da terapia antimicrobiana foi o fator independente correlacionado à mortalidade ( $P=0,021$ ). Terapia antimicrobiana foi mantida, escalonada e descalonada em 67,6; 22,7; e 9,6% dos casos, respectivamente. Surpreendentemente, o grupo de pacientes em que o antimicrobiano foi descalonado houve mais óbitos, com significância estatística ( $P=0,001$ ).

**Tabela 04:** Descrição dos erros de prescrição de antibióticos e conduta adotada versus evolução dos pacientes com infecção de corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Itens avaliados	Alta	Óbito	P
	N= 71 N(%)	N= 96 N(%)	
<b>Erros de Prescrição</b> N=141	55(39,0)	86(61,0)	0,04*
Dose de ataque	20(36,4)	72(83,7)	0,001*
Atraso no início do antimicrobiano	19(34,5)	70(81,4)	0,002*
Posologia	18(32,7)	17(19,8)	0,394
Ajuste incorreto pela função renal	16(29,1)	13(15,1)	0,658
Duração do tratamento	4(7,3)	10(11,6)	0,069
Escolha Inapropriada	2(3,6)	3(3,5)	0,591
Ajuste incorreto pelo peso	1(1,8)	1(1,2)	0,458
<b>Terapia antimicrobiana inicial</b> N=167	69(41,3)	98(58,7)	0,078
Descalonado	3(4,3)	13(13,3)	0,001*
Escalonado	14(20,3)	24(24,5)	0,528
Mantido	52(75,4)	61(62,2)	0,391

\*Valor de P: <0,05 considerado estatisticamente significativo.

Fonte: Guimarães (2016).

Na tabela 5 está demonstrado o perfil dos micro-organismos detectados no estudo. Foram isolados no total de 212 micro-organismos. Tanto sensíveis, quanto nos multirresistentes destacou-se o *Staphylococcus* coagulase negativo (48,8% e 39,3%), seguido por *Acinetobacter baumannii* (9,8% e 21,3%) e *Pseudomonas aeruginosa* (4,9 e 13,5%).

**Tabela 5.** Descrição dos micro-organismos isolados dos pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

<b>Micro-organismos</b>	<b>Sensível</b>	<b>Multirresistente</b>	<b>Total</b>
	N=123	N=89	N=212
	N(%)	N(%)	N(%)
<b>Gram-positivo</b>			
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	60 (48,8)	35 (39,3)	95 (44,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (8,1)	9 (10,1)	19 (8,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0,8)	1 (1,1)	2 (0,9)
<i>Streptococcus</i> beta hemolítico	4 (3,3)	-	4 (1,9)
<b>Gram-negativo</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12 (9,7)	19 (21,3)	31 (14,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (4,9)	12 (13,5)	18 (8,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1,6)	8 (8,9)	10 (4,7)
<i>Escherichia coli</i>	3 (2,4)	4 (4,5)	7 (3,3)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0,8)	1 (1,1)	2 (0,9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (1,6)	-	2 (0,9)
Outros	-	-	22 (10,3)

Fonte: Guimarães (2016)

Com relação aos micro-organismos isolados no sangue, *Staphylococcus* coagulase negativa foi o mais frequente (40,7%) e micro-organismos multirresistentes foram detectados em 27,3% das infecções. Foram isolados no total 212 micro-organismos, e na avaliação do desfecho clínico, no grupo de pacientes que tiveram alta detectou-se 64 (30,1%) micro-organismos sensíveis aos antimicrobianos e 39(18,4%) multirresistentes e no grupo que foram a óbito, 56 (26,41%) dos micro-organismos foram sensíveis aos antimicrobianos e 53(25,0%) multirresistentes (Tabela 6).

**Tabela 6.** Descrição dos micro-organismos isolados versus evolução dos pacientes com infecção de corrente sanguínea internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

<b>Micro-organismos</b>	<b>Alta</b>	<b>Óbito</b>	<b>Total</b>
	N= 71	N= 96	N= 212
	N(%)	N(%)	N(%)
<b>Gram-positivo</b>			
<i>S. coagulase negativa</i> não MR <sup>a</sup>	35(49,2)	25 (26,0)	60(35,9)
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i> MR <sup>a</sup>	13(18,3)	22(22,9)	35(21,0)
<i>Staphylococcus aureus</i> não MR <sup>a</sup>	2(2,8)	8(8,3)	10(6,0)
<i>Staphylococcus aureus</i> MR <sup>a</sup>	4(5,6)	5(5,2)	9(5,4)
<b>Gram-negativo</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i> não MR <sup>a</sup>	5(7,0)	7(7,2)	12(7,2)
<i>Acinetobacter baumannii</i> MR <sup>a</sup>	9(12,6)	10(10,4)	19(11,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> não MR <sup>a</sup>	1(1,4)	5(5,2)	6(3,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR <sup>a</sup>	6(8,5)	6(6,3)	12(7,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> não MR <sup>a</sup>	2(2,8)	3(3,1)	5(3,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MR <sup>a</sup>	3(4,2)	2(2,1)	5(3,0)
<i>Escherichia coli</i> não MR <sup>a</sup>	-	-	-
<i>Escherichia coli</i> MR <sup>a</sup>	3(4,2)	4(4,2)	7(4,2)
<i>Enterococcus faecalis</i> não MR <sup>a</sup>	1(1,4)	-	1(0,6)
<i>Enterococcus faecalis</i> MR <sup>a</sup>	1(1,4)	-	1(0,6)
<i>Streptococcus β hemolítico</i> não MR <sup>a</sup>	3(100)	-	3(1,8)
<i>Streptococcus β hemolítico</i> MR <sup>a</sup>	-	1(1,0)	1(0,6)
<i>Serratia marscecens</i> não MR <sup>a</sup>	-	1(1,0)	1(0,6)
<i>Serratia marcescens</i> MR <sup>a</sup>	-	1(1,0)	1(0,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> não MR <sup>a</sup>	1(1,4)	-	1(0,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> MR <sup>a</sup>	-	1(1,0)	1(0,6)
<b>Outros</b>	15(21,1)	07(7,3)	22(13,2)

<sup>a</sup>MR= multirresistente;

Fonte: Guimarães (2016)

Na avaliação do perfil de resistência, 50,9% das infecções avaliadas foram multirresistentes, sendo que 74(52,5%) dos pacientes com isolados de micro-organismos multirresistentes receberam antibioticoterapia inadequada, e 14(53,8%) pacientes receberam antibioticoterapia adequada.

Foi detectada maior ocorrência de *Acinetobacter baumannii* multirresistente, *Pseudomonas aeruginosa* sensível, e outros micro-organismos no grupo de pacientes que receberam antibioticoterapia inadequada (Tabela 7).

**Tabela 07-** Avaliação da ocorrência de micro-organismos isolados de infecção de corrente sanguínea, considerando terapia antimicrobiana apropriada e inapropriada de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

<b>Micro-organismos</b>	<b>Antibioticoterapia Inadequada N=141(%)</b>	<b>Antibioticoterapia Adequada N=26 (%)</b>	<b>Total N=212</b>
<b>Gram-positivo</b>			
<i>S.coagulase negativa</i> não MR <sup>a</sup>	50 (35,4)	10(38,4)	60(28,3)
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i> MR <sup>a</sup>	26(18,4)	9(34,6)	35(16,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> não MR <sup>a</sup>	9 (6,3)	1(3,8)	10(4,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> MR <sup>a</sup>	8(5,6)	1(3,8)	9(4,2)
<b>Gram-negativo</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i> não MR <sup>a</sup>	8(5,6)	2(7,6)	12(5,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i> MR <sup>a</sup>	18(12,7)	1(3,8)	19(8,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> não MR <sup>a</sup>	3(2,1)	1(3,8)	6(2,8)
<i>Pseudomonasaeruginosa</i> MR <sup>a</sup>	12(8,5)	1(3,8)	12(5,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> não MR <sup>a</sup>	5(3,5)	1(3,8)	5(2,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MR <sup>a</sup>	4(2,8)	1(3,8)	5(2,3)
<i>Escherichia coli</i> não MR <sup>a</sup>	3(2,1)	-	-
<i>Escherichia coli</i> ESBL +	4(2,8)	-	7(3,3)
<i>Enterococcus faecalis</i> não MR <sup>a</sup>	-	1(3,8)	1(0,4)
<i>Enterococcus faecalis</i> MR <sup>a</sup>	-	1(3,8)	1(0,4)
<i>Streptococcus beta hemolítico</i> não MR <sup>a</sup>	3(2,1)	-	3(1,4)
<i>Streptococcus beta hemolítico</i> MR <sup>a</sup>	0	-	1(0,4)
<i>Serratia marcescens</i> não MR <sup>a</sup>	2(1,4)	-	1(0,4)
<i>Serratia marcescens</i> MR <sup>a</sup>	1(0,7)	-	1(0,4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> não MR <sup>a</sup>	1(0,7)	1(3,8)	1(0,4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> MR <sup>a</sup>	1(0,7)	-	1(0,4)
<b>Outros</b>	20(14,1)	2(7,6)	22(10,3)

<sup>a</sup>MR= multirresistente;

Fonte: Guimarães (2016).

## 5 DISCUSSÃO

As infecções de corrente sanguínea são comuns em unidade de terapia intensiva e uma das principais infecções associadas aos cuidados de saúde em pacientes hospitalizados, caracterizando uma ameaça potencial para a vida do paciente (CHERIFI GERARD; ARIAS; BYL; 2013; SON et al., 2012, KLEVENS et al., 2007). Estudos mostram que a administração de tratamentos antimicrobianos inadequados para pacientes criticamente doentes com infecções de corrente sanguínea está associada a uma maior mortalidade hospitalar em comparação com o tratamento antimicrobiano adequado de infecções da corrente sanguínea (IBRAIM et al., 2000, WONG et al. 2016).

A maioria das características clínicas e epidemiológicas observadas neste estudo foi semelhante às relatadas na literatura. A idade média dos pacientes nesta série foi de aproximadamente 57 anos, com maioria do sexo masculino, semelhante a outros estudos como MITHARWAL, et al.(2016) e IBRAHIM et al.(2000), estes pacientes atingiram o valor de 21,6 pontos no escore APACHE II, considerado valor alto.

Estudos realizados na China (WONG, 2016 e FUZHENG TAO et al., 2015) demonstraram que o escore APACHE II acima de 20 pontos foi fator de risco para óbito em pacientes com infecção de corrente sanguínea.

Assim como neste estudo Soroksky et al. (2014) em seu estudo de vigilância de pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea encontrou como umas das principais comorbidades o diabetes mellitus, uma patologia que leva a uma alteração fisiológica importante no organismo, podendo levar a uma imunossupressão e conseqüentemente a uma condição clínica desfavorável, com maior risco de infecção.

Fuzheng Tao et al. (2015) também encontrou como fator de risco para infecção de corrente sanguínea a existência de comorbidades como DM e IRA também concordando com nossos achados, porém em seu estudo o uso do CVC para nutrição parenteral e a imunossupressão também apresentaram significância estatística como preditor de ocorrência de infecção de corrente sanguínea, o que difere de nosso estudo.

O presente estudo também comprovou que o diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica foram estatisticamente associados com a administração de terapêutica antibiótica inadequada, o que possivelmente agrava ainda mais o quadro clínico. Como também descrito por Wong et al. (2016), o significado destes dados é que eles podem ajudar a

explicar, pelo menos em parte, as diferenças na mortalidade hospitalar observada entre vários grupos de pacientes de UTI.

Estudos estimam que cerca de 20% das infecções que acontecem nas UTI são ICS e que mais de 60% destas estão relacionadas ao uso de algum dispositivo invasivo intravascular, especialmente os cateteres venosos centrais, o alto uso de dispositivos invasivos explica a prevalência destas infecções nas UTI (RITCHIE; ALEXANDER; FINNEGAN et al., 2009, OLIVEIRA et al., 2007).

Wong et al. (2016) em seu estudo, destacou como fatores de risco significativos para aquisição de infecção de corrente sanguínea o uso do CVC e exposição ao cateter por período superior a sete dias, o que concorda com esta pesquisa, nos quais quase todos os pacientes fizeram uso de CVC e por períodos prolongados.

Os pacientes com infecção de corrente sanguínea, muitas vezes recebem antibioticoterapia prévia e tem prolongamento do tempo de permanência no hospital, ambos, fatores predisponentes à colonização e infecção subsequente por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos (WORTH et al., 2015; SAVAGE et al., 2016). Além disso, vários estudos (BURNHAM; LANE; KOLLEF 2015; JAHANI-SHERAFAT et al., 2015; MITHARWAL et al., 2016) sugerem que infecção de corrente sanguínea hospitalar devido a agentes patogênicos resistentes aos antimicrobianos normalmente ocorrem após antibioticoterapia prévia e estão associados a piora nos resultados no tratamento da infecção.

No presente hospital em 2010, Carvalho et al., também encontraram os microrganismos mais importantes foram *Staphylococcus* coagulase-negativa (SCN) representando 30% e *Pseudomonas aeruginosa* (8%), mostrou também elevado uso de CVC e sua relação com a sepse primária. Usualmente (85%) das infecções de corrente sanguínea são relacionada com o cateter venoso central (CVC) e apresenta uma taxa de mortalidade entre 12% e 25%, aumentando o tempo de hospitalização do paciente de 10 para 40 dia (HARBARTH et al., 2002).

Nesta série, embora a profilaxia antimicrobiana, o uso de mais de três antimicrobianos e prolongamento de dias de permanência no hospital ocorreram mais frequentemente em pacientes com terapia antibiótica inapropriada, estatisticamente não foi observada relação com a mortalidade do paciente.

Neste estudo demonstrou-se elevado uso empírico de antimicrobianos, quase 70% dos pacientes usaram antimicrobianos antes do diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, porém apesar deste elevado uso de antimicrobianos, a taxa de óbito foi alta, o que pode ter ocorrido

devido a uma falha na reavaliação paciente e correção de condutas terapêuticas para melhorar o prognóstico do paciente. Estudos referem que a introdução precoce e adequada de antimicrobianos melhoraram a sobrevivência de pacientes com sepse grave e choque séptico (KUMAR et al., 2006; LARCHE et al., 2003).

Portanto, a terapia com antimicrobianos de largo espectro e/ou uma combinação de antimicrobianos devem ser iniciada empiricamente. As diretrizes recomendam que as equipes médicas primeiro devam combinar antimicrobianos de largo espectro seguido por uma reavaliação da terapia, logo que os testes de susceptibilidade aos antimicrobianos estejam disponíveis, a fim de reduzir, eventualmente, o número e o espectro dos antimicrobianos (DELLINGER et al., 2013).

Esta pesquisa encontrou alto uso de antimicrobianos na UTI onde todos os pacientes fizeram uso de pelo menos um antimicrobiano, o uso prévio de 67,4% e cerca de 48% usaram mais de três tipos de antimicrobianos, um estudo recente que mostrou que mais de 96% dos pacientes da UTI estavam recebendo antimicrobianos, os mais usados foram os Glicopetídeos (75,43%),  $\beta$  Lactâmicos (24,55%), especialmente as Cefalosporinas (41,90%) neste mesmo estudo, os agentes antimicrobianos mais comuns utilizados foram inibidores de  $\beta$  lactama-beta lactamase (69%), aminoglicosídeos (39%), quinolonas (34%), e carbapenêmicos (32%) (MITHARWAL et al., 2016).

Nesta série, os antimicrobianos mais utilizados para o tratamento empírico foram os a vancomicina, ertapenem e meropenem, independente do grupo de pacientes avaliados (HERZKE et al 2009). Observa-se que o uso de antimicrobiano de amplo espectro de ação na terapia empírica está relacionado a menores taxas de mortalidade entre pacientes críticos (MARRA et al., 2009).

A taxa maior de uso de antimicrobianos na maioria dos hospitais são nas UTIs, no entanto, ESTUDOS revelaram que 30 a 50% do uso de antimicrobianos na UTI ocorre de modo inadequado ou é desnecessária (HECKER; ARON; PATEL; LEHMANN; DONSKEY, 2003; DELLIT et al., 2007) e leva a efeitos colaterais dos medicamentos evitáveis.

Infecções adquiridas, especialmente aquelas tratada com antibioticoterapia inadequada inicialmente, estão associados a uma maior mortalidade (SHORR, 2011; KOLLEF et al., 1999). A dose de ataque e início da administração de antibiótico, foram os erros mais frequentemente detectados neste estudo, e ambos foram fatores determinantes relacionados ao aumento da mortalidade. A dose inadequada foi provavelmente devido a uma incapacidade de atingir concentrações antimicrobianas suficientes no sítio alvo. A falta de conhecimento e cuidados na administração inicial de doses mais elevadas em intervalos adequados foram determinantes para o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis destes pacientes.

Além disso, o atraso no início da antibioticoterapia provavelmente ocorreu devido a uma falha de comunicação entre equipes multidisciplinares para administrar o antibiótico imediatamente assim que infecção da corrente sanguínea foi diagnosticada. No complexo sistema de prescrição de medicamentos estão incluídas outras circunstâncias que contribuem para os erros, como a falta de cuidado, carga de trabalho excessiva, falta de comunicação entre equipes, e falta de conhecimento e treinamento das equipes médicas (RODRIGUES et al., 2010).

Estudos mostram baixa taxa de prescrição de terapia empírica apropriada (26 a 51,8%), especialmente nos casos de dose, duração do tratamento e orientação da literatura (BERILD; MOHSENI et al., 2006; HERZKE et al., 2009).

Erros na prescrição de antimicrobianos podem levar a consequências a curto prazo, elas podem levar não só a uma resposta clínica inadequada e longo prazo, que não são apenas restrito aos indivíduos como também levar ao aumento da morbimortalidade, contribuindo para o aumento da resistência bacteriana (MARQUES et al., 2008). O aumento de mortalidade em pacientes com antibioticoterapia com início tardio evidencia a relação entre a administração precoce de antimicrobianos e mortalidade reduzida dos pacientes (LEEDAHL et al., 2014).

Alguns autores encontraram erro na duração do tratamento dos antimicrobianos como o maior contribuinte para o uso inapropriado de antimicrobianos nos hospitais de cuidados intensivos e serviços de cuidados de longo prazo (GHOLAMI et al., 2005; DANEMAN et al., 2013).

O guideline *Surviving Sepsis Campaign* enfatiza a importância da reavaliação diária da terapia antimicrobiana com base nos resultados das culturas com o objetivo de descontinuar o tratamento quando possível, para reduzir a resistência antimicrobiana, toxicidade e custos (DELLINGER et al., 2013). Nesta pesquisa, houve uma maior percentagem de antibioticoterapia inicial mantida (67,7%), seguido por um descalonamento do antimicrobiano (22,8%) e de escalonamento com 9,5%. A elevada taxa de manutenção do antibiótico tem sido descrita na literatura, o que vem de acordo com nossos achados, onde encontramos uma taxa de manutenção do antimicrobiano elevada (LEE et al., 2015).

Um estudo mostrou que o descalonamento na antibioticoterapia ocorreu em 45% dos casos. O descalonamento realizado principalmente por uma redução no número de antimicrobianos utilizados, foi observada em 52% dos casos de sepse grave ou do choque séptico que a antibioticoterapia empírica adequada e uso de aminoglicosídeos foram independentemente ligados ao descalonamento, assim como a mortalidade não foi alterada pelo descalonamento do antibiótico (MOREL et al., 2010).

Embora destinado para reduzir possível resistência antimicrobiana, toxicidade e custos, o descalonamento do antimicrobiano é menos realizado para infecções causadas por micro-organismos resistentes às drogas, como descrito por Koupetori et al. (2014).

Em alguns estudos (KOUPELORI et al., 2014; GARNACHO-MONTERO et al., 2014), observa-se que as taxas de mortalidade encontradas foram significativamente reduzidas após o descalonamento do antimicrobiano. No entanto, no estudo realizado no HCU não encontramos relação entre descalonamento e mortalidade dos pacientes.

É importante destacar que metade destes antimicrobianos que foram descalonados foram considerados erros de prescrição, isso mostra que o descalonamento quando feito de maneira inapropriada pode levar o paciente a morte. Além disso, um estudo relatou aumento do número de superinfecção e prolongada permanência na UTI quando o descalonamento foi realizado (LEONE et al., 2014).

O surgimento de patógenos multirresistentes (MDR) é um grande desafio para a saúde pública e está diretamente relacionada com a administração de antimicrobianos (KOLLEF; MICEK, 2005).

Avarnitis (2014) observou a ocorrência de micro-organismos resistentes em 25% das infecções, havendo associação estatisticamente significativa com o aumento da idade e tempo de permanência na UTI.

Assim como em vários outros estudos que relatam micro-organismos detectados em infecção de corrente sanguínea ocorridas em paci

entes de UTI adulto, neste estudo os micro-organismos Gram positivos se destacaram representando 53,8% dos isolados em especial os *Staphylococcus* coagulase negativa (44,8%), considerando que o uso de CVC foi alto nestes pacientes (LIPOVÝ, 2016, CASTAGNA et al., 2016, FUZHENG TAO et al., 2015).

Destaca-se que nesta pesquisa, além do *Staphylococcus* coagulase negativa ser o principal agente patogênico detectado, soma-se a isto o fato de todos os pacientes usarem CVC e por longo período, fatores de risco para aquisição de infecção de corrente sanguínea o que possibilita ainda mais o agravamento do quadro. Isto vem de encontro ao estudado por Shen et al (2015), que também encontrou como principal microorganismo isolado os *Staphylococcus* coagulase negativa.

Shorr et al. (2011) documentou que terapia antimicrobiana inadequada em infecções de corrente sanguínea, é fator de interferência para a morte do paciente e terapia antimicrobiana inicial inadequada leva a maior mortalidade naqueles com sepse grave ou choque séptico.

*Staphylococcus* coagulase negativo e bactérias Gram negativas resistentes a antimicrobianos estão entre os patógenos responsáveis por infecções de corrente sanguínea (BASSETTI; RIGHI; CARNELUTTI, 2016). Curiosamente, estes patógenos foram mais comumente associados com a administração inicial de antibioticoterapia inadequada nesta pesquisa. No entanto, nenhuma relação significativa com a ocorrência de óbito foi evidenciada. A não relação entre resistência bacteriana e mortalidade tem sido descrito na literatura (DE SANTIS et al., 2015) e pode ser explicada por estudar diferentes populações, co-morbidades pré-existentes e gravidade da infecção.

Devido a sua ubiquidade natural e sua relativa baixa virulência, os *Staphylococcus* coagulase negativo têm sido considerados, usualmente, como contaminantes de pele e raramente levam o paciente a óbito (SMITH et al., 1958). Estudos mostram que os estafilococos coagulase negativo, não são significativamente associados com risco de morte do paciente (PROWLE et al., 2011).

Neste estudo, foram encontrados cerca de 50% dos pacientes com *Staphylococcus* coagulase negativo isolados e foram a óbito, percentual elevado, porém não associado por significância estatística.

Um estudo examinou a importância da antibioticoterapia inadequada, infecções graves em geral e na sepse especificamente (SHORR et al., 2011). Em uma coorte de aproximadamente 655 pacientes criticamente doentes com uma variedade de infecções, Ibrahim et al., (2000), determinou que um quarto destes indivíduos receberam terapia antibiótica inadequada.

Em 2000, Ibrahim et al., encontrou 29,9% dos pacientes recebendo tratamento antimicrobiano inadequado para infecções da corrente sanguínea, anos depois em 2012, Diamants et al., (2012) encontrou taxa de antibioticoterapia inadequada ainda maior com ocorrência em 57,22% dos casos e agora encontramos taxa acima de 80% de uso inadequado de antibioticoterapia, embora os critérios para avaliação da conduta seja diferente em cada estudo, verifica-se taxas elevadas de erros.

Um estudo recente com 760 pacientes (SHORR et al., 2011), constatou que a terapia antimicrobiana inicialmente inadequada ocorre em um terço das pessoas com sepse grave e choque séptico atribuível aos micro-organismos Gram negativos. Também observou que além de seu impacto sobre a mortalidade, terapia antimicrobiana inicialmente inadequada está associada ao aumento do período de internação visto que os esforços para reduzir as taxas de antibioticoterapia inicialmente inadequada pode servir para melhorar a utilização dos recursos do hospital levando a diminuição dos períodos de internação hospitalar.

A presença de bactérias resistentes a múltiplas drogas não influenciou no resultado do tratamento da infecção e na evolução clínica do paciente, quando a antibioticoterapia inicial foi apropriada, como comprovado também por Burnham, Lane e Koleff (2015).

O tratamento antimicrobiano inadequado para pacientes criticamente doentes com infecções da corrente sanguínea está associado a uma maior mortalidade hospitalar em comparação daqueles que receberam o tratamento antimicrobiano adequado. A administração precoce de antimicrobianos é a chave para uma gestão adequada da terapia antimicrobiana do paciente.

## 6 CONCLUSÃO

Os pacientes incluídos neste estudo apresentaram escore de gravidade clínica elevado e períodos de internação prolongados. Todos usaram cateter venoso central por tempo superior a 20 dias. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e insuficiência renal aguda.

As infecções de corrente sanguínea apresentaram como agente etiológico predominante os *Staphylococcus* coagulase negativos, seguido por *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os microorganismos multirresistentes que se destacaram foram: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*.

No total, 84,4% pacientes receberam antibioticoterapia inadequada. Havendo maior óbito no grupo de pacientes em que o antimicrobiano foi descalonado.

O erro de dose de ataque e atraso no início da administração de antibiótico, foram os erros mais frequentemente detectados e ambos foram fatores determinantes relacionados ao aumento da mortalidade. A análise por regressão logística múltipla revelou que o atraso no início da antibioticoterapia foi um fator independente no aumento da mortalidade.

Estes dados sugerem que os esforços clínicos devem ser destinados a reduzir falhas na administração de antimicrobianos, especialmente em indivíduos infectados com bactérias multirresistentes, o que contribuirá no melhor prognóstico dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

ALEXOPOULOS, E.C et al. Wide range of point prevalence of healthcare associated infections in Western Greece. **Epidemiology and infection**, Cambridge, v. 139, n. 11, p.1734-1739, Nov. 2011.

ALVAREZ-LERMA, F. et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: A prospective observational study. **Critical Care**, London, v.10, n.3, p.01-11, Maio. 2006.

AMERICAN THORACIC SOCIETY / INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.171, n.4, p.388-416, Fev. 2005.

AMMERLAAN, H.S. et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. **Clinical Infectious diseases**, Chicago, v.56, n.6, p.798–805, Mar.2013.

ANDRADE, S.S. et al. Antimicrobial susceptibility of Gram negative bacilli isolate in Brazilian hospitals participating in the SENTRY program (2003-2008). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, v.13, n.2, p.90-98, Abr.2008.

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**, Estados Unidos, v.29, n.7, p.1303-1310, Jul.2001.

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.

AVARNITIS, M. et al. The Impact of Antimicrobial Resistance and Aging in VAP Outcomes: Experience from a Large Tertiary Care Center. **PLOS ONE**, San Francisco, v.9, n.2, p.01-07, Fev.2014.

AVCI, M. et al. Hospital acquired infections (HAI) in the elderly: comparison with the younger patients. **Archives of gerontology and geriatrics**, Amsterdam, v.54, n.1, p. 247-250, Jan.2012.

BARBAS, C.S.V. et al. Principais Infecções Hospitalares em UTI. In: KNOBEL, E. **Condutas no paciente grave**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p.1119-1130.

BASSETTI, M.; RIGHI, E.; CARNELUTTI, A. Bloodstream infections in the intensive care unit. **Virulence**, Austin, v.7, n.3, p.267-279, Set. 2016.

BASTOS, M.G.; BREGMAN, R.; KIRSZTA, J.N. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.56, n.2, p.248-253, Mar. 2010.

BERGMANS, D.C. et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, London, v.39, n.39, p.527-535, Apr.1997.

BERILD, D. et al. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, London, v. 57, n.2, p. 326-330, Fev.2006.

BOUCHER, H.W. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infection Disease**, Chicago, v.48, n.1, p.01–12, Jan.2009.

BURKE, J.P. et al. Infection control- a problem for patient safety. **The New England journal of medicine**, Boston, v.348, n.7, p. 651-656, Fev.2003.

BURNHAM, J.P.; LANE, M.A.; KOLLEF, M.H. Impact of sepsis classification and multidrug-resistance status on outcome among patients treated with appropriate therapy. **Critical Care Medicine**, New York, v.43, n.8, p.1580-1586, Ago.2015.

CARVALHO, R.H. et al. Sepsis, severe sepsis and septic shock: clinical, epidemiological and prognostic characteristics of patients in an intensive care unit in a university hospital. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v.43, n.5, p. 591-593, Out.2010.

CASTAGNA, H.M. et al. Active surveillance and safety organizational goals to reduce central line-associated bloodstream infections outside the intensive care unit: 9 years of experience . **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v.44, n.9, p. 1058-1060, Set.2016.

CASTELLANOS-ORTEGA, A. et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.38, n.4, p.1036–1043, Abr.2010.

CASTILHO, N.C.; RIBEIRO, P.C.; CHIRELLI, M.Q. A implementação da sistematização de enfermagem no serviço de saúde hospitalar do Brasil. **Texto Contexto Enfermagem**, Santa Catarina, v.18, n.2, p. 280-289, Abr.2009.

CHATZINIKOLAOU, I. et al. Differential quantitative blood cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections associated with short- and long-term catheters: a prospective study. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, Estados Unidos, v.50, n.3, p.167-172, Nov.2004.

CHERIFI, S. et al. A multicenter quasi-experimental study: impact of a central line infection control program using auditing and performance feedback in five Belgian intensive care units. **Antimicrobial resistance and infection control**, London, v.2, n.1, p.32-33, Dez.2013.

COSTA, S.C.; FIGUEIREDO, M.R.B.; SCHAURICH, D. Humanização em Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI): compreensões da equipe de enfermagem. **Interface** (Botucatu), 2009, v.13, n.1, p. 571-580, 2009. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/icse/v13s1/a09v13s1.pdf>>. Acesso em: 24 Jan. 2015.

CRNICH, C.J.; MAKI, D.G. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. II. Long-term devices. **Clinical Infection Disease**, Chicago, v.34, n. 10, p. 1362-1368, Maio.2002.

DANEMAN, N. et al. Bacteremia antibiotic length actually needed for clinical effectiveness (BALANCE): study protocol for a pilot randomized controlled trial. **Trials**, London, v.16, n.1, p.173-182, Abr. 2015.

DANEMAN, N. et al. Prolonged antibiotic treatment in long-term care: role of the prescriber. **Journal of the American Medical Association internal medicine**, Chicago, v.173, n. 8, p. 673 - 682, Abr. 2013.

DE SANTIS, V. et al. Bacteremia incidence, causative organisms and resistance patterns, antibiotic strategies and outcomes in a single university hospital ICU: Continuing improvement between 2000 and 2013. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, London, v.70, n.1, p. 273-278, Jan.2015.

DE WAELE, J. J. et al. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: Fiction or reality? **Journal of critical care**, Orlando, v.25, n.4, p.641–646, Dez.2010.

DEAN, B. et al. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. **Lancet**, London, v.359, n. 9315, p.1373-1378, Abr.2002.

DELLINGER, R. P. et al. surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive Care Medicine**, New York, v.39, n. 2, p. 265-228, Fev.2013.

DELLIT, T.H. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. **Clinical Infection Disease**, Chicago, v.44, n. 2, p.159–177, Jan. 2007.

DESSEN, M. Abordagem da insuficiência renal aguda. **Revista Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v.14, n.2, p.74-80, Jun. 2001.

DETTENKOFER, M. et al. Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit. **Journal of neurology**, Berlin, v.248, n.11, p. 959-964, Nov.2001.

DIAMANTIS, S. et al. Suitability of initial antibiotic therapy for the treatment of bloodstream infections and the potential role of antibiotic management teams in improving it. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, Alemanha, v. 31, n.7, p. 1667-1671, Jul.2012.

DIAMENT, D. **Rotinas em Medicina Intensiva Adulto**- São Paulo: AMIB, 2003.164 p.

DIENSTMANN, R. et al. Phenotypic research on *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) enzyme in Enterobacteriaceae from hospitals. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina**, Rio de Janeiro, v.46, n.01, p. 23-27, Fev.2010.

EACHEMPATI, S.R. et al. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? **The Journal of trauma**, Baltimore, v.66, n.5, p.1343–1348, Maio.2009.

EDWARDS, J.R. et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. **American journal of infection control**, St Louis, v.37, n. 10, p. 783-805, Dez.2009.

EMMERSON, M. Antibiotic usage and prescribing policies in the intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, Berlin, v.26, n.1, p. S26-S30, 2000.

ERBAY, A. et al. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. **The Journal of hospital infection**, New York, v.59, n.1, p.53-61, Jan. 2005.

FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.; RIBEIRO FILHO, N. Infecções relacionadas ao acesso vascular. In: OLIVEIRA, A.C. **Infecções hospitalares**. São Paulo: Atheneu; 2005: Cap. 7, p. 189-211.

FERRER, R. et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.180, n.9, p.861–866, Nov.2009.

FRASCA, D.; DAHYOT-FIZELIER, C.; MIMOZ, O. Prevention of central venous catheter related infection in the intensive care unit. **Critical Care**, v.14, n.2, p.212-220, Mar.2010.

FRIEDMAN, G.; SILVA, E.; VINCENT, J.L. Has the mortality of septic shock changed with time? **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.26, n. p.2078-2086, Dez.1998.

FUJIMURA, S. et al. Relationship between the usage of carbapenem antibiotics and the incidence of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of infection and chemotherapy**, Tokyo, v.13, n.3, p.147-150, Jun.2007.

GARNACHO-MONTERO, J. et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 40, n.1, p.23-40, Jan.2014.

GARROUSTE-ORGEAS, M. et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v.42, n. 8, p.1118-1126, Abr.2006.

GHOLAMI, K. et al. Anti-infectives induced adverse drug reactions in hospitalized patients. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, Chichester, v.14, n.7, p. 501–506, Jul. 2005.

GILBERT, D. N. et al. **The Sanford guide to antimicrobial therapy**. 44. ed. Sperryville: Copyright, 2014. 242p.

HARBARTH, S. et al. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. **Archives of surgery**, Chicago, v.137, n.12, p.1353-1359, Dez.2002.

HARRISON, D.A.; WELCH, C.A.; EDDLESTON, J.M. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. **Critical Care**, London, v.10, n.2, p.01-10, Mar.2006.

HECKER, M.T. et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the anti anaerobic spectrum of activity. **Archivos de medicina interna**, Chicago, v.163, n.8, p.972-978, Apr.2003.

HEENEN, S.; JACOBS, F.; VINCENT, J.P. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not de-escalate more often? **Critical Care Medicine**, New York, v.40, n.5, p.1404-1409, Maio.2012.

HERZKE, C.A. et al. Empirical antimicrobial therapy for bloodstream infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: no better than a coin toss. **Infection control and hospital epidemiology**, Therefore, v. 30, n.11, p.1057-1061, Nov.2009.

HOFFKEN, G.; NIEDERMAN, M. S. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. **Chest**, Chicago, v. 122, n.6, p. 2183-2196, Dez. 2002.

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**, St Louis, v. 36, n. 5, p. 309-332, Jun.2008.

IBRAHIM, E.H. et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. **Chest**, Chicago v.118, n.1, p.146-155, Jul. 2000.

IOSIFIDIS, E. et al. Differential correlation between rates of antimicrobial drug consumption and prevalence of antimicrobial resistance in a tertiary care hospital in Greece. **Infection Control Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 29, n.7, p. 615-622, Jul. 2008.

JAHANI-SHERAFAT, S. et al. Device-associated infection rates and bacterial resistance in six academic teaching hospitals of Iran: Findings from the International Nosocomial Control Consortium (INCC). **Journal of infection and public health**, Oxford, v.8, n.6, p. 553-561, Nov-Dez.2015.

JANG, T.N. et al. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. **The Journal of hospital infection**, New York, v.73, n.2, p. 143-150, Out.2009.

JANSEN, B. In-vitro efficacy of a central venous catheter complexed with iodine to prevent bacterial colonization. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, London, v.30, n.2, p.135-139, Ago.1992.

JUNG, J.Y.et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. **BMC Infectious Diseases**, London, v.10, n.228, p. 1-11, Jul. 2010.

KANG, C.I. et al. Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli: Risk Factors for Mortality and Impact of Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy on Outcome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 49, n.2, p. 760-766, Fev. 2005.

KANJ, S.S.; KANAFANI, Z.A. Current Concepts in Antimicrobial Therapy Against Resistant Gram-Negative Organisms: Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, and Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Mayo Clinic proceedings**, Rochester, v.86, n.3, p.250–259, Mar. 2011.

KLEVENS R, M. et al. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. **Public Health Reports**, Washington, v. 122, n.2, p.160-166, Mar-Abr. 2007.

KNAUS, W.A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Critical care medicine**, New York, v.13, n.10, p.818-829, Out.1985.

KOLLEF M.H.; MICEK S.T. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. **Critical care medicine**, New York, v. 33, n.8, p. 1845-1853, Abr. 2005.

KOLLEF, M.H. et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. **Chest**, Chicago, n.129, v.5, p.1210-1218, Maio.2006.

KOLLEF, M.H. et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. **Chest**, Chicago, v.115, n.2, p. 462-474, Fev.1999.

KOLLEF, M.H. The importance of antimicrobial resistance in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. **Current Anaesthesia & Critical Care**, London, v.16, n. 4, p.209-219, 2005.

KOLLEF, M.H.; MICCK, S.T. *Staphylococcus aureus* pneumonia: a “super-bug” infection in the community and hospital settings. **Chest**, Chicago, v.128, n.3, p.1093-1097, Set. 2005.

KOUPETORI, M. et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. **BioMed Central infectious diseases**, London, v.18, n.14, p.272-282, Maio.2014.

KUMAR, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Critical Care Medicine**, New York, v.34, n.6, p.1589-1596, Jun.2006.

LAMBERT, M.L. et al. Preventable proportion of severe infections acquired in intensive care units: case-mix adjusted estimations from patient-based surveillance data. **Infection control and hospital epidemiology**, Thorofare, v.35, n.5, p. 494-501, Maio. 2011.

LARCHE, J. et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. **Intensive Care Medicine**, Berlin, v.29, n. 10, p.1688-1695, Out. 2003.

LAUPLAND, K.B. et al. Cost of intensive care unit acquired bloodstream infections. **The Journal of hospital infection**, New York, v.63, n.2, p.124–132, Jun. 2006.

LEE, C.H., et al. Teicoplanin therapy for MRSA bacteremia: a retrospective study emphasizing the importance of maintenance dosing in improving clinical outcomes. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, London, v.70, n.1, p.257-263, Jan. 2015.

LEE, N.Y. et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. **Infection control and hospital epidemiology**, Thorofare, v.28, n. 6, p. 713–719, Jun. 2007.

LEEDAHL, D.D. et al. Predictors of mortality among bacteremic patients with septic shock receiving appropriate antimicrobial therapy. **BMC Anesthesiology**, London, v.25, n.21, p.14-21, Mar.2014.

LEONE, M. et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: A multicenter non-blinded randomized no inferiority trial. **Intensive Care Medicine**, New York, v.40, n. 10, p. 1399-1408, Out.2014.

LIPOVÝ, B. et al. Prevalence of infectious complications in burn patients requiring intensive care: data from a pan-European study. **Epidemiologie Mikrobiologie Immunologie**, Praha, v.65, n.1, p. 25-32, Mar. 2016.

MACDOUGALL, C.; POLK R.E. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. **Clinical microbiology reviews**, Washington, v.18, n. 4, p.638–656, Out.2005.

MAGIORAKOS, A.P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiological and Infection**, Inglaterra, v. 18, n.3, p. 268–281, Mar.2012.

MARQUES, T.C. et al. Erros de administração de antimicrobianos identificados em um estudo multicêntrico brasileiro. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v.44, n. 2, p. 305-314, Abr-Jun. 2008.

MARRA, A.R. et al. Impact of a program to prevent central line-associated bloodstream infection in the zero tolerance era. **American journal of infection control**, St. Louis, v.38, n. 6, p. 434-439,Ago. 2010.

MARRA, A.R. et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. **American journal of infection control**, St. Louis, v.37, n. 3, p.204-209,Abr. 2009.

MARTIN, G.S.The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **The New England journal of medicine**, Boston, v.348, n. 16, p.1546–1554, Abr.2003.

MERMEL, L.A. et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 49, n.1, p. 01-45, Jul.2009.

MITHARWAL, S.M. et al. Intensive care unit-acquired infections in a tertiary care hospital: An epidemiologic survey and influence on patient outcomes. **American journal of infection control**, St. Louis, v.44, n.7, p.113-117, Jul.2016.

MOREL, J. et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. **Critical Care**, London, v.14, n.6, p.01-07, Dez.2010.

MUNOZ-PRICE, L.S. et al. Clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections: study of a 2-state monoclonal outbreak. **Infection control and hospital epidemiology**, Estados Unidos, v.31, n. 10, p. 1057-1062, Out.2010.

NG, E. et al. The excess financial burden of multidrug resistance in severe gram-negative infections in Singaporean hospitals. **Annals of the Academy of Medicine**, Singapore, v.41, n.5, p. 189–193, Maio.2012.

NICOLETTI, C. Terminologia e Definições In: NICOLETTI, C.; CARRARA, D.; RITMANN, R. **Infecção associada ao uso de cateteres vasculares**. 3. ed. São Paulo: APECIH - Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar, 2005. Cap. 1, p. 1-4.

NIEDERMAN, M.S. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. **Critical Care Medicine**, New York, n.29, n.4, p.114–120, Abr.2001.

NIEDERMAN, M.S.; MICHAEL, S. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. **Current Opinion in Critical Care**, Philadelphia, v.12, n.11, p.452-457, Nov. 2006.

O'GRADY, N. P. et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 52, n.9, p.e162-e193, Abr.2011.

OLIVEIRA, A.D.D. et al. Laboratory detection methods for methicilin resistance in coagulase negative *staphylococcus* isolated from ophthalmic infection. **Arquivos brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 70, n.2, p.667-675, Jul-Ago. 2004.

OLIVER, R. et al. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. **The Cochrane Library (online)**. Inglaterra, v.2. CD003813, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106220>. Acesso em: Outubro 2014.

ONCU,S. et al. Elimination of intraluminal colonation by antibiotic lock in catheter. Toyoku. **The Journal of experimental medicine**, New York, v. 203, n.1, p. 01-08, Maio.2004.

OSORNIO, J.S.; RAMÍREZ, L.E.S. Conceptos actuales de la endocardites infecciosa: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. **Medicina Interna de México**, México, v.16, n.1, p.23-29, Jan-Fev.2000.

OTERO, M. J.; DOMÍNGUEZ-GIL, A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. **Farmacia Hospitalaria**, Madrid, v.24, n.4, p.258-266, 2000.

PARK, D.R. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. **Respiratory care**, Philadelphia, v.50, n.6, p.742-763, Jun. 2005.

PATEL, S.J. et al. Risk factors and outcomes of infections caused by extremely drug-resistant gram-negative bacilli in patients hospitalized in intensive care units. **American journal of infection control**, St Louis, v.42, n.6, p. 626–631, Jun. 2014.

POLDERMAN K.H.; GIRBES, A.J. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. **Intensive Care Medicine**, New York, v.28, n.1, p. 01-17, Jan. 2002.

PROWLE, J. R. et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. **Critical Care Medicine**, New York, v.15, n.2, p. 02-11, Mar. 2011.

Raad, I. Intravascular-catheter-related infections. **Lancet**, Inglaterra, v.21, n.351, p. 893-898, Mar. 1998.

RELLO, J. et al. De-escalation therapy in ventilator associated pneumonia. **Critical Care Medicine**, New York, v.32, n.11, p.2183–2190, Mar.2004.

RELLO, J. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. **Chest**, Chicago, v. 122, n.6, p.2115-2121, Dez.2002.

RITCHIE, D.J.; ALEXANDER, B.T.; FINNEGAN, P. M. New Antimicrobial Agents for Use in the Intensive Care Unit. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 23, n.3, p. 665–681, Set.2009.

ROCHA, L.A. et al. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. **The Brazilian journal of infectious diseases**, Salvador, v. 12, n.1, p. 80-85, Fev.2008.

RODRIGUES, M.C.S.; OLIVEIRA, L.C. Errors in the administration of antibiotics in the intensive care unit of the teaching hospital. **Revista Eletrônica de Enfermagem** Rio de Janeiro, v. 12, n.3,2010. Disponível em: [https://www.fen.ufg.br/fen\\_revista/v12/n3/v12n3a14.htm](https://www.fen.ufg.br/fen_revista/v12/n3/v12n3a14.htm). Acesso out. 2015.

RODRIGUES, P.M.A. et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: epidemiologia e impacto na evolução clínica de pacientes em uma unidade de terapia intensiva. **Jornal brasileiro de pneumologia**, São Paulo, v.35, n.11, p. 01-08, Nov.2009.

ROGERS, M.A. et al. Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study. **BMC medicine**, London, v.7, n.37, p. 01-09, Jul.2009.

ROSA, M.B.; PERINI, E. Erros de medicação: quem foi? **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.49, n.3, p.335-341, Set. 2003.

SAFDAR, N.; CRNICH, C.J.; MAKI, D.G. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia: Its Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention. **Respiratory care**, Philadelphia, v.50, n.6, p.725-739, Jun.2005.

SALAZAR-HOLGUÍN, H.D.; CISNEROS-ROBLEDO, M.E. Antibiotic resistance by nosocomial infections' causal agents. **Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, México, v.54, n.4, p.462-471, Jul-Ago.2016.

SALES JUNIOR, J.A. et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v.18, n.1, p. 9-17, Mar. 2006.

SANTOS, K.B.; RODRIGUES, A.B. A prevenção das complicações relacionadas ao cateter venoso central no transplante de medula óssea. **Revista Mineira de Enfermagem**, Belo Horizonte, v. 12, n. 1, p. 119-126, Dez. 2008.

SAVAGE, R.D. et al. The effect of inadequate initial empiric antimicrobial treatment on mortality in critically ill patients with bloodstream infections: A multi-centre retrospective cohort study. **PLoS One**, San Francisco, v.11, n. 5, p. 789-793, Maio.2016.

SCHOENFELDER, T.; KLEWER, J.; KUGLER J. Factors associated with patient satisfaction in surgery: the role of patient's perceptions of received care, visit characteristics, and demographic variables. **The Journal of surgical research**, Philadelphia, v.164, n. 1, p. e53-e59, Nov. 2010.

SHEN, F. et al. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of severe infectious diseases: an updated meta-analysis of RCTs. **International Journal of Infectious Diseases**, Canada, v. 39, n. 1, p. 25 -33, Out. 2015.

SHORR, A.F. et al. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. **Critical Care Medicine**, New York, v.39, n.1, p. 46-51, Jan.2011.

SILVA, B.N.G. et al. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. **Cochrane Database System Reviews**, Oxford, v.8, n.12, p.01-31, Mar. 2010.

SINGH, N.; VL, Y. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. **Chest**, Chicago, v.117, n.5, p. 1496-1499, Maio. 2000.

SMITH, I.M. et al. Observations on *Staphylococcus albus* septicemia in mice and men. **A.M.A. archives of internal medicine**, Chicago, v. 102, n. 3, p. 375-388, Set.1958.

SOLOMKIN, J.S. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v.50, n.2, p.133-164, Fev. 2010.

SON, C.H. et al. Central line-associated bloodstream infection surveillance outside the intensive care unit: a multicenter survey. **Infection control and hospital epidemiology**, Therefore, v.33, n. 9, p.869-874, Set.2012.

SOROKSKY, A. et al. Active Surveillance Cultures in Critically ill Patients: Pathogens, Patterns, and Correlation with Eventual Bloodstream Infections. **Israel Medicine Association Journal**, Ramat Gan, v.16, n.7, p. 418-422, Jul. 2014.

SOUZA-OLIVEIRA, A.C. **Pneumonia associada à ventilação mecânica: Impacto da resistência bacteriana, dos erros de prescrição e descalonamento de antimicrobianos na mortalidade**. 2015.108f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

TAO, F. et al. Risk Factors for Early Onset of Catheter-Related Bloodstream Infection in an Intensive Care Unit in China: A Retrospective Study. **Medical science monitor**, Warsaw, v.21, n. 1, p.550-556, Fev. 2015.

TEJERINA, E. et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Journal of critical care**, Orlando, v.21, n.1, p. 56-65, Mar. 2006.

VALLES, J. et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. **Intensive care medicine**, Berlin, v.29, n.11, p.1981-1988, Nov.2003.

VICENTE, J.L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. **Lancet**, London, v. 361, n.9374, p.2068-2077, Jun.2003.

VITKAUSKIENĖ, A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. **Medicina**, Holanda, v.46, n.7, p. 490-495, Set.2010.

VOGELAERS, D. et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates: a multicenter, observational survey in critically ill patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v.35, n. 4, p. 375-380, Abr. 2010.

WEBER, D. J.; RUTALA, W.A. Central line-associated bloodstream infections: prevention and management. **Infectious disease clinics of North America**, Philadelphia, v. 25, n.1, p. 77-102, Mar. 2011.

WEINSTEIN, M.P. et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v.24, n.4, p. 584-602, Abr. 1997.

WISPLINGHOFF, H. et al. Nosocomial Bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from prospective nationwide surveillance study. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 39, n. 3, p. 309-317, Ago. 2004.

WOLF, H.H. et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology. **Annals of hematology**, Alemanha, v. 87, n. 11, p. 863-876, Jul.2008.

WONG, S.W. et al. The influence of intensive care unit-acquired central line-associated bloodstream infection on in-hospital mortality: A single-center risk-adjusted analysis. **American journal of infection control**, St Louis, v.44, n.4, p. 587-592, Maio. 2016.

WORTH, L. J. et al. Central line-associated bloodstream infections in Australian intensive care units: Time-trends in infection rates, etiology, and antimicrobial resistance using a comprehensive Victorian surveillance program, 2009-2013. **American journal of infection control**, St Louis, v.43, n. 8, p. 848-852, Ago.2015.

YAMAUSHI, N.I; MUNHÓZ, C.H.F.; FERREIRA, A.M.T.G.B. Procedimentos invasivos. In: Fernandes AT. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000, cap 52:957-997.

ZAKUAN, Z.Z. et al. The prevalence and risk factors of nosocomial Acinetobacter blood stream infections in tertiary teaching hospital in north-eastern Malaysia. **Tropical biomedicine**, Kuala, v.26, n.2, p.123-129; 219-22, Ago. 2009.

## APÊNDICE

### Apêndice A- Ficha para coleta de dados

Ficha Nº: _____		PRT: _____	Leito: _____
IDADE: _____ anos	ALTURA: _____ cm	SEXO: _____	
Data de nascimento: _____/_____/_____	PESO: _____ Kg	FEMININO <input type="checkbox"/>	MASCULINO <input type="checkbox"/>
Tabagismo <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Drogadiç�o <input type="checkbox"/> Etilismo <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM 2 <input type="checkbox"/> Tireoideopatia <input type="checkbox"/> ICC <input type="checkbox"/> DPOC <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Imunossupress�o <input type="checkbox"/> IRA <input type="checkbox"/> Hepatopatia <input type="checkbox"/> Outras <input type="checkbox"/> _____			
Dispositivos: CVC <input type="checkbox"/> SVD <input type="checkbox"/> VM <input type="checkbox"/> SNE <input type="checkbox"/> Dreno <input type="checkbox"/> Outro _____		Uso Do Cateter Para Nutriç�o Parenteral Sim <input type="checkbox"/> N�o <input type="checkbox"/>	
Data da internaç�o hospitalar: ____/____/____		Data da internaç�o na UTI: ____/____/____	
Proced�ncia: PS _____ UFU <input type="checkbox"/> Enfermaria _____ UFU _____ Externos _____			
Diagn�stico da internaç�o: _____		Tipo de internaç�o: Cl�nico <input type="checkbox"/> Cir�rgico <input type="checkbox"/> Trauma <input type="checkbox"/> Neurol�gico <input type="checkbox"/>	
Apache II : _____ Mortalidade: _____ Saps 3 : _____		Local Inserç�o Do Cateter UTI <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> Enfermaria <input type="checkbox"/> Outro _____	
Data Inserç�o CVC ____/____/____ Data Retirada CVC ____/____/____ Sinais de Infecç�o Local: N�o <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual _____		Local Anat�mico Inserç�o: _____ Jugular _____ Subcl�via _____ Femoral Complicaç�es na Inserç�o: Pneumot�rax <input type="checkbox"/> Hemot�rax <input type="checkbox"/> M�ltiplas Punç�es <input type="checkbox"/> Outra ____	
Infecç�o Sist�mica: N�o <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> ICS <input type="checkbox"/> Pnm <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Ics-Rc <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/> Qual : ____ Cultura Positiva: N�o <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual : _____ Hemo <input type="checkbox"/> Agente _____ Uro <input type="checkbox"/> Agente _____		CST <input type="checkbox"/> Agente _____ Outra <input type="checkbox"/> Qual _____ Agente _____ Cultura Positiva do Cateter: N�o <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual: Ponta do Cateter <input type="checkbox"/> Agente ____	

ATB empírico inicial: _____ (____/____/____ - ____/____/____) - Dose _____ _____ (____/____/____ - ____/____/____) - Dose _____ _____ (____/____/____ - ____/____/____) - Dose _____	
Prescrito: na dose correta: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO _____ na posologia correta: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO _____	Antibiótico: indicado pela literatura <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO- MOTIVO : _____
Dose ajustada : para o peso: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO ____ pela função renal : <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO _____ Creatinina _____ Clearance de creatinina _____	Dose extra pós hemodiálise: Prescrita: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Ministrada: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Ministrada : nos horários prescritos: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO ____ nos dias prescritos: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO _____ na dose prescrita: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO _____	Necessidade de troca de ATB <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM - QUAL ATB: _____
Cultura positiva (____/____/____) Agente: _____ Sensibilidade _____ Resistência _____ Descalonamento : <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM - QUAL ATB: _____ Escalonamento : <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM - QUAL ATB: _____ Mantido ATB <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	
Tempo de tratamento: _____ Tempo de internação na UTI: _____ Tempo de internação hospitalar: _____	Desfecho UTI : Alta ____/____/____ Óbito ____/____/____ Hospitalar: Alta ____/____/____ Óbito ____/____/____

## ANEXOS

## Anexo A- APACHE II- ESCORE FISIOLÓGICO AGUDO

<b>Variáveis fisiológicas</b>	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura retal (C)	> 41	39-40,9		38,5-8,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 29,9
Pressão arterial média mmHg	>160	139-159	110-129		70-109		50-69		< 40
Frequência cardíaca bpm	> 180	140-179	110-139		70-109	55-69	40-54	< 39	
Frequência respiratória irpm (ventilados ou não)	> 50	35-49	25-34	12-24	10-11	6-9		< 5	
Oxigenação A-aDO2									
a) FiO2 > 0,5 A-aDO2	>500	350-499	200-349		< 200				
b) FiO2 < 0,5 PaO2					>70	61-70		55-60	< 55
pH Arterial	> 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-4,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Sódio sérico (mEq/L)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potássio sérico (mEq/L)	> 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg/dL) dobrar pontos se IRA	> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematócrito (%)	> 60		50-50,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Número de leucócitos	> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala de Glasgow para o coma Escore = (15-escore atual)									
Total do escore fisiológico agudo									
Bicarbonato sérico (mEq/L) (usar se não coletar gasometria)	> 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15
<b>b) PONTOS PARA A IDADE</b>									
Pontos		0	2	3	5	6			
idade (anos)		< 44	45-54	55-64	65-74	> 75			
<b>C) PONTOS PARA DOENÇA CRÔNICA</b>									
Se o paciente tem uma história de insuficiência grave de órgãos ou é imunocomprometido; assinale pontos como se segue:									
a) Para pacientes não-cirúrgicos ou pós-operatórios de emergência: 5 pontos									
b) Para pacientes de pós-operatórios eletivos: 2 pontos									

<b>Definições:</b> a insuficiência de órgão ou o estado de imunodepressão deve ser evidente antes da admissão hospitalar e deve obedecer ao seguinte critério:	
<b>Fígado:</b> Cirrose comprovada por biópsia, hipertensão portal documentada; episódios passados de hemorragia gastrointestinal atribuídos à hipertensão portal; episódios anteriores de insuficiência hepática, encefalopatia ou coma	
<b>Cardiovascular:</b> New York Association classe IV	
<b>Respiratória:</b> Doença crônica restritiva, obstrutiva ou vascular resultando em grave restrição ao exercício, isto é, incapaz de subir escadas ou fazer serviços domésticos; hipóxia crônica documentada, hipercapnia, policitemia secundária, hipertensão pulmonar grave (> 40 mmHg); dependência de prótese ventilatória	
<b>Renal:</b> Recebendo diálise cronicamente	
<b>Imunocomprometido:</b> Paciente tem recebido terapia que suprime a resistência à infecção, isto é, imunossuppressores, quimioterapia, radioterapia, corticóides cronicamente ou recente em altas doses; doença que é suficientemente avançada para suprimir a resistência à infecção, isto é, leucemia, linfoma, AIDS	
<b>ESCORE APACHE II = A + B + C</b>	
Escore (pontos)	Risco de mortalidade
0-4	Aproximadamente 4 %
5-9	Aproximadamente 8%
10-14	Aproximadamente 15%
15-19	Aproximadamente 25%
20-24	Aproximadamente 40%
25-29	Aproximadamente 55%
30-34	Aproximadamente 75%
> 34	Aproximadamente 85%

## Anexo B- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DOS ERROS DE PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NA INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA E AVALIAÇÃO DO SEU IMPACTO NA MORTALIDADE DOS PACIENTES

**Pesquisador:** Denise Von Dolinger de Brito

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 47077615.8.0000.5152

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências Biomédicas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.227.652

#### Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores, as infecções associadas à assistência em saúde principalmente pneumonia e infecções de corrente sanguínea, estão associadas ao aumento na morbidade e mortalidade (KLEVENS, et al 2008). Objetivo: realizar vigilância dos pacientes da UTI adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) para identificar os pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea e avaliar a prescrição e administração de antibióticos a estes pacientes. Metodologia: estudo de coorte retrospectiva com coleta de dados de pacientes admitidos na UTI adulto no período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2014, serão analisados dados clínicos epidemiológicos, avaliação das prescrições de antibióticos e sua administração, serão incluídos todos os pacientes com infecção de corrente sanguínea, idade maior ou igual a 18 anos, excluídos aqueles em que o óbito ocorrer dentro de 48 horas de internação na UTI, e os pacientes cujos dados do prontuário estejam incompletos, estima-se um número de 170 pacientes considerando um intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 4%. Resultados esperados: Conforme demonstrado na literatura, a infecção de corrente sanguínea é uma das infecções mais comuns dos pacientes internados na UTI, portanto é fundamental que os antibióticos sejam prescritos de maneira apropriada e alterados, se indicado, conforme resultado dos resultados microbiológicos para garantir a qualidade da assistência.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.227.652

Os antibióticos utilizados nos paciente da Unidade de Terapia Intensiva da Universidade Federal de UberLandiana nas infeccoes de corrente sanguineas estao sendo prescritos/ministrados de maneira apropriada?

**Objetivo da Pesquisa:**

Segundo os pesquisadores, avaliar os erros de prescriçao e administracao de antibióticos a pacientes com diagnostico de infeçao de corrente sanguinea, internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto do Hospital de Clinicas de Uberlandia – HCU.

Avaliar ainda a taxa de infeçao de corrente sanguinea em pacientes adultos criticos, internados na UTI do HC- UFU; Avaliar dados clinicos epidemiologicos dos pacientes com infeçao de corrente sanguinea; Identificar os microorganismos responsaveis pela infeçao de corrente sanguinea e avaliar o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos testados; Avaliar se foram prescritos os antibióticos de maneira apropriada na infeçao de corrente sanguinea conforme o resultado das culturas, na UTI de adultos do HC-UFU; Avaliar a evolucao e desfecho dos pacientes com infeçao de corrente sanguinea.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os pesquisadores, quanto aos riscos, a participacao voluntaria dos sujeitos da pesquisa nao lhes acarretara nenhum onus quanto a sua integridade fisica, mental, moral e social. O unico risco, o qual o sujeito esta exposto e sua identificacao, assim a equipe executora se compromete a respeitar a resolucao 466/12 mantendo o sigilo absoluto da identidade dos mesmos.

Segundo os pesquisadores, quanto aos beneficios trazidos por esta pesquisa consistem na reuniao de informacoes indispensaveis para conhecer as infeccoes de corrente sanguinea e permitir melhoria na qualidade da assistencia.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Segundo os pesquisadores, os dados serao coletados pela pesquisadora Rosana de Oliveira Santos, com pesquisa no sistema de Informacao Hospitalar - SIH e no setor de arquivo medico SAME. Na participacao da pesquisa o sujeito nao sera exposto a nenhum risco. Os dados serao coletados com uma vigilancia no sistema SIH (Sistema de Informacao Hospitalar) quanto aos casos de infeçao de corrente sanguinea, analise do antibiograma para verificar os germes isolados e seu respectivo perfil de resistencia, serao analisados tambem dados clinicos epidemiologico dos pacientes, atraves de analise dos prontuarios no setor de arquivo medico SAME do HCU. Sera realizada vigilancia dos pacientes admitidos na UTI adulto no periodo de doze meses, de Janeiro a Dezembro de 2014 no setor de arquivo medico - SAME e serao identificados os pacientes que

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 1.227.652

tiveram o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea e estes serão selecionados para o estudo. Será preenchida uma ficha individual (APENDICE) contendo os seguintes dados de cada paciente: idade, gênero, diagnóstico de admissão, comorbidades, fatores de risco para infecção de corrente sanguínea, tempo de internação em terapia intensiva e hospitalar, APACHE II, conduta (permanência ou troca) em relação ao antibiótico após resultado microbiológico, desfecho do caso e complicações. Após o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea será avaliado o antibiótico inicialmente prescrito empiricamente e qual a conduta adotada após o resultado das culturas (sangue periférico, sangue central, ponta de cateter). Serão analisados os seguintes erros de prescrição de antibióticos: 1- Erros de prescrição: escolha incorreta do medicamento (baseado nas indicações da literatura do medicamento), dose prescrita, velocidade de infusão, ilegibilidades da prescrição, instruções de administração incorretas ou ausentes; 2- Omissão de dose: não administração da dose de medicação prescrita; 3- Erros de horário de administração: medicação administrada fora do horário pre definido na prescrição com adiantamento ou atraso maior que 1 hora; 4- Administração de medicação não autorizada pelo médico responsável pelo paciente; 5- Erros de dosagem: dosagem maior ou menor que a prescrita administradas ou doses prescritas e administradas em duplicidade; 6- Erros de posologia: medicação administrada entre intervalos inadequados e em doses diferentes das recomendadas; 7- Erros de técnicas de administração de medicamento: uso de técnica inadequada ou técnicas inadequadas na administração de medicamentos, via de administração incorreta; 8- Erro no monitoramento do medicamento: falha ao rever um esquema prescrito para a devida adequação ou detecção de problema, ou falha em usar apropriadamente dados clínicos ou laboratoriais para avaliar a resposta do paciente a terapia prescrita (se foi avaliado neurotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade); 9- Erros de ajuste de dose de acordo com o peso do paciente; 10- Erros de ajuste de dose de acordo com a função renal do paciente; 11- Erros na duração do tratamento com prolongamento ou diminuição nos dias de tratamento, de acordo com o recomendado na literatura como desfecho primário terá o número de pacientes com infecção de corrente sanguínea, internados na UTI adulto em uso de antibióticos.

Serão feitos testes estatísticos para confirmação da significância dos principais fatores de risco para infecção utilizando o teste do qui quadrado para comparação entre as variáveis qualitativas, o teste exato de Fisher para analisar as variáveis qualitativas com o n menor ou igual a 5 e o teste t de Student para analisar variáveis quantitativas. Estes dados serão analisados através do programa Epi Info Software versão 2000 (CDC, Atlanta). Os fatores de risco que apresentarem significância ( $p < 0,05$ ) na análise univariada serão reavaliados pelo modelo de regressão logística (análise multivariada) através do programa SPSS PC versão 11.0 (SPSS, Chicago).

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

**Anexo C- Declaração Biblioteca UFU**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

SISBI – Sistema de Bibliotecas

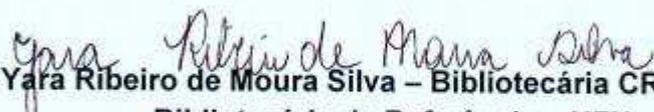
SEREF – Biblioteca Central Campus Santa Mônica

**DECLARAÇÃO**

Declaramos para os devidos fins que Rosana de Oliveira Santos Guimarães, aluna do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia recebeu orientações sobre as normas da ABNT, NBR 6023 referente à elaboração de referências, e NBR 10520 referente a apresentação de citações, para elaboração de sua dissertação de mestrado intitulada: **“ERROS DE PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA E AVALIAÇÃO DO SEU IMPACTO NA MORTALIDADE EM UMA UTI ADULTO”**

Uberlândia, 11 de outubro de 2016.

Atenciosamente,



**Yara Ribeiro de Moura Silva – Bibliotecária CRB-6/2425**  
**Bibliotecária de Referência – UFU**