

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**AVALIAÇÃO DE HEMOCULTURAS POSITIVAS DE  
PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Roberta Filipini Rampelotto**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2015**

**AVALIAÇÃO DE HEMOCULTURAS POSITIVAS DE  
PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
DE SANTA MARIA**

**Roberta Filipini Rampelotto**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração em Análises Clínicas e Toxicológicas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Farmacêuticas.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosmari Hörner**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2015**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Filipini Rampelotto, Roberta  
Avaliação de hemoculturas positivas de pacientes  
atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria /  
Roberta Filipini Rampelotto.-2015.  
58 p.; 30cm

Orientador: Rosmari Hörner  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Farmacêuticas, RS, 2015

1. Infecções da corrente sanguínea 2. Hemocultura 3.  
Perfil de sensibilidade 4. Staphylococcus I. Hörner,  
Rosmari II. Título.

---

© 2015

Todos os direitos autorais reservados a Roberta Filipini Rampelotto. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: robertarampelotto@gmail.com

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

**AVALIAÇÃO DE HEMOCULTURAS POSITIVAS DE PACIENTES  
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA**

elaborada por  
**Roberta Filipini Rampelotto**

como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências Farmacêuticas**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**Rosmari Hörner, Dr<sup>a</sup>. (UFSM)**  
(Presidente/Orientadora)

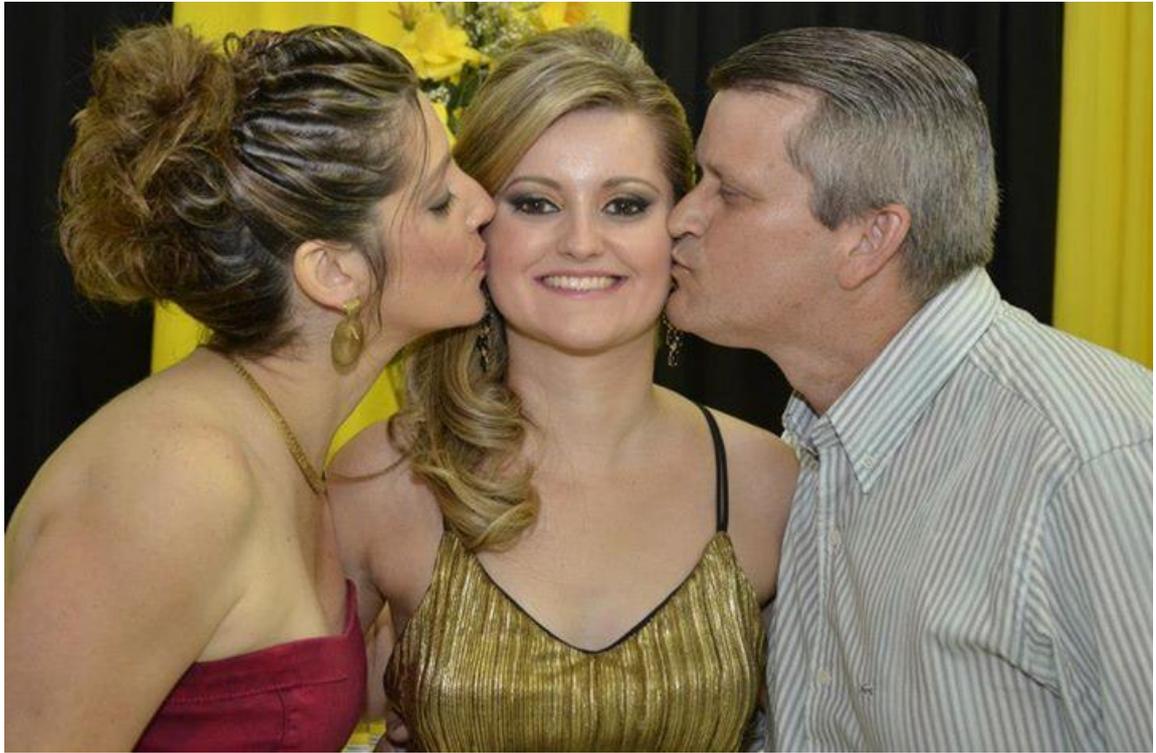
---

**Luciana Maria Fontanari Krause, PhD. (UNIFRA)**

---

**Margarete Dulce Bagatini, Dr<sup>a</sup>. (UFFS)**

Santa Maria, 26 de fevereiro de 2015.



*Dedico este trabalho aos meus pais, por todo apoio, amor e incentivo a mim dedicados.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela vida e pelas oportunidades a mim confiadas.

Aos meus pais, Ana e Geraldo, pelo incentivo, compreensão e auxílio, sempre me proporcionando sorrisos ao longo de minha vida.

A todos os meus familiares, por toda torcida e interesse em ajudar.

Aos meus amigos, pelos momentos de companheirismo e apoio.

À minha orientadora, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação, obrigada por me conceder a oportunidade.

A todas as colegas e amigas do Laboratório de Bacteriologia pelo convívio e ajuda.

À Universidade Federal de Santa Maria, que me possibilitou a realização de diversos sonhos ao longo desses anos.

Ao Hospital Universitário de Santa Maria e aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas, que possibilitaram a realização deste trabalho.

A Capes pelo suporte financeiro.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.”*

*Martin Luther King*

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas  
Universidade Federal de Santa Maria

### HEMOCULTURAS POSITIVAS DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL ESCOLA

AUTORA: ROBERTA FILIPINI RAMPELOTTO  
ORIENTADORA: ROSMARI HÖRNER

Local e Data da Defesa: Santa Maria, 26 de fevereiro de 2015.

Infecções hospitalares constituem um sério problema de saúde pública. Nos últimos anos, as infecções de corrente sanguínea (ICS) vem aumentando significativamente nos hospitais, sendo responsáveis por elevadas taxas de morbi-mortalidade. Estas, majoritariamente são ocasionadas por bactérias, as quais são detectadas pela realização de hemoculturas. Atualmente, devido a frequência e a gravidade das ICS no ambiente hospitalar, torna-se necessário a avaliação de dados de importância epidemiológica, melhorando o controle e prevenção destas infecções. Dessa forma, este estudo teve como objetivo analisar os microrganismos relacionados à ICS, de pacientes admitidos no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), no período de um ano (2012-2013). Foi realizada a avaliação do perfil epidemiológico e de sensibilidade das hemoculturas positivas dos pacientes admitidos no HUSM entre abril de 2012 a março de 2013. No período de estudo, 1080 amostras foram consideradas positivas, sendo 69,3% causadas por microrganismos gram-positivos (GP), 22,9% por gram-negativos (GN) e 7,9% fungos. O microrganismo mais frequente foi o *Staphylococcus epidermidis* (24%), seguido pelo *Staphylococcus hominis* (6,8%), *Staphylococcus haemolyticus* (6,8%) e *Pseudomonas aeruginosa* (6%). Os isolamentos predominaram em pacientes do sexo masculino (50,6%) e na faixa etária compreendida entre 0-20 anos, sendo a Pediatria/Unidade de terapia intensiva neonatal, o setor com maior número de isolamentos, 24,3% (10,3%/14%). A avaliação do perfil de sensibilidade evidenciou 100% de sensibilidade a daptomicina, linezolid, tigeciclina e vancomicina frente aos microrganismos GP, sendo que uma taxa de 42,31% dos isolados do gênero *Staphylococcus* foram caracterizados fenotipicamente como *Staphylococcus* coagulase negativa resistentes à metilina (MRSCoN). Já, entre os GN, todos os microrganismos em estudo apresentaram 100% de resistência frente a ampicilina, e a *Pseudomonas aeruginosa* 100% de resistência a cefalotina e cefoxitina, e 1,57% destes isolados apresentaram mecanismo de resistência ESBL. Através deste estudo foi possível observar que houve o predomínio de bactérias GP, sendo que aproximadamente 50% dos isolamentos foram causados por *Staphylococcus* spp. e 42,31% destas cepas foram resistentes a metilina. Esse fato deve ser reconsiderado quando da instituição da antibioticoterapia empírica, principalmente nos pacientes admitidos em unidades críticas. Estudos de avaliação da incidência de ICS apresentam impacto significativo na mortalidade, principalmente dos pacientes com sistema imune debilitado, uma vez que propiciam o início imediato da efetiva terapia antimicrobiana empírica. Estas infecções devem ser investigadas juntamente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar para que novas medidas sejam adotadas, reduzindo a incidência das ICS, os custos hospitalares e também as taxas de mortalidade.

**Palavras-chave:** Infecções da corrente sanguínea. Hemocultura. Perfil de sensibilidade. *Staphylococcus*.

## ABSTRACT

Master Course Dissertation  
Posgraduate Program in Pharmaceutical Sciences  
Federal University of Santa Maria

### POSITIVE BLOOD CULTURES OF PATIENTS TREATED AT A HOSPITAL SCHOOL

AUTHOR: ROBERTA FILIPINI RAMPELOTTO  
ADVISER: ROSMARI HÖRNER

Defense Place and Date: Santa Maria, February 26<sup>th</sup>, 2015.

Nosocomial infections are a serious public health problem. In recent years, bloodstream infections (BSI) has increased significantly in hospitals, accounting for high morbidity and mortality rates. These, mostly are caused by bacteria, which are detected by performing blood cultures. Currently, due to the frequency and severity of BSI in the hospital environment, it is necessary to evaluate the epidemiological importance data, improving the control and prevention of these infections. Thus, this study aimed to analyze the microorganisms related to BSI from patients admitted to the University Hospital of Santa Maria (HUSM) in the one-year period (2012-2013). We analyzed the epidemiological profile and sensitivity of positive blood cultures of patients admitted at HUSM from April 2012 to March 2013. During the study period, 1080 samples were positive, 69.3% caused by gram-positive organisms (GP), 22.9% by Gram-negative (GN) and 7.9% by fungus. The most common organism was *Staphylococcus epidermidis* (24%), followed by *Staphylococcus hominis* (6.8%), *Staphylococcus haemolyticus* (6.8%) and *Pseudomonas aeruginosa* (6%). The isolates predominated in male patients (50.6%) and aged between 0-20 years, and the Pediatric/Neonatal Intensive Care Unit was the sector with the highest number of insulation, 24.3% (10.3%/14%). The evaluation of the sensitivity profile showed 100% sensitivity daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin front of GP microorganisms, and a rate of 42.31% of *Staphylococcus* were characterized phenotypically as coagulase negative *Staphylococcus* resistant to methicillin (MRSCoN). Already, between the GN, all microorganisms in study showed 100% of resistance to ampicillin, and *Pseudomonas aeruginosa* 100% of resistance to cephalothin and cefoxitin, and 1.57% of these isolates showed ESBL mechanism resistance. Impact assessment studies of BSI have significant impact in reducing mortality, especially in patients with weakened immune system, since that provide an immediate start of effective empirical antimicrobial therapy, also decreasing hospital costs. Through this study it was observed that there was a predominance of GP bacteria, and approximately 50% of the isolates were caused by *Staphylococcus* spp. and 42.31% of strains were resistant to methicillin. This fact should be reconsidered when the empirical antibiotic therapy institution, especially in patients admitted to critical care units. ICS impact assessment studies have significant impact on mortality, especially in patients with weakened immune system, since provide immediate onset of effective empiric antibiotic therapy. These infections should be investigated along the Hospital Infection Control Commission for further steps to be taken, reducing the incidence of ICS, hospital costs and also mortality rates.

**Keywords:** Bloodstream infections. Blood culture. Sensitivity profile. *Staphylococcus*.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Frasco de hemocultura utilizado para pacientes adultos.....	19
Figura 2 – Frasco de hemocultura utilizado para pacientes pediátricos .....	20
Figura 3 – Distribuição mensal das hemoculturas positivas dos pacientes admitidos no HUSM, no período de um ano (2012-2013), Santa Maria, RS .....	43
Figura 4 – Bactérias Gram-Positivas isoladas nas hemoculturas dos pacientes admitidos no HUSM, no período de um ano (2012-2013), Santa Maria, RS .....	44
Figura 5 – Microrganismos Gram-Negativos isolados nas hemoculturas dos pacientes admitidos no HUSM, no período de um ano (2012-2013), Santa Maria, RS.....	45

## LISTA DE TABELAS

### Introdução

Tabela 1 – Critérios adotados para definição da síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave e choque séptico .....	18
--	----

### Artigo

Tabela 1 – Microrganismos prevalentes isolados nas hemoculturas positivas de pacientes atendidos no HUSM e respectivos setores de internação no período de 1 ano (2012-2013), SM/RS .....	35
Tabela 2 – Perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos testados em relação aos principais microrganismos isolados das hemoculturas positivas dos pacientes atendidos no HUSM pelo período de 1 ano (2012-2013), SM/RS.....	36

### Resultados e Discussão Adicionais

Tabela 2 – Faixa etária dos pacientes admitidos no HUSM, no período de um ano (2012-2013), Santa Maria, RS.....	46
---	----

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo A - Carta de aceite da Revista Cubana de Farmácia .....	58
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C	Graus Celsius
ACCP/SCCM	<i>American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine</i>
BASES	<i>Brazilian Sepsis Epidemiological Study</i>
BGP	Bacilo Gram-Positivo
bpm	Batimentos por minuto
CC	Clínica Cirúrgica
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CM	Clínica Médica
CO	Centro Obstétrico
CTCriaC	Centro de Tratamento da Criança com Câncer
CTMO	Centro de Transplante de Medula Óssea
DMOS	Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
ESBL	Beta-lactamases de espectro ampliado
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GN	Gram-Negativa
GP	Gram-Positiva
h	Horas
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
irpm	Movimentos respiratórios por minuto
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
mL	Mililitros
mm <sup>3</sup>	Milímetros cúbicos
mmHg	Milímetros de mercúrio
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilicina
MRSCoN	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i> resistentes à metilicina
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
PA	Pronto Atendimento
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de dióxido de carbono

PED	Pediatria
PED/UTI-RN	Pediatria/Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
POP	Procedimento Operacional Padrão
RN	Recém-nascido
RS	Rio Grande do Sul
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. haemolyticus</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>S. hominis</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
SCoN	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
TG	Unidade Toco-Ginecológica
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
UTI	Unidade de Terapia Intensiva Adulto
UTI-RN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VRE	<i>Enterococcus sp.</i> vancomicina resistente

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>1.1 Infecções de Corrente Sanguínea</b> .....	15
<b>1.2 Critérios e Definições</b> .....	17
<b>1.3 Hemoculturas</b> .....	18
<b>1.4 Procedimentos para Coleta de Hemoculturas</b> .....	19
<b>1.5 Perfil Etiológico</b> .....	21
<b>1.6 Perfil de Sensibilidade</b> .....	22
<b>1.7 Tratamento e Antibioticoterapia</b> .....	23
<b>1.8 Resistência Bacteriana</b> .....	24
<b>1.9 Taxas de Mortalidade</b> .....	26
<b>1.10 Justificativa</b> .....	27
<b>1.11 Objetivos</b> .....	28
1.11.1 Objetivo geral .....	28
1.11.2 Objetivos específicos .....	28
<b>2 PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA</b> .....	30
<b>2.1 Artigo – Análise do perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos de bactérias isoladas de bacteremias em um Hospital Universitário</b> .....	30
<b>RESUMO</b> .....	31
<b>RESUMEN</b> .....	31
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	33
<b>MÉTODOS</b> .....	34
<b>RESULTADOS</b> .....	34
<b>DISCUSSÃO</b> .....	37
<b>CONCLUSÃO</b> .....	39
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	39
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	39
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO ADICIONAIS</b> .....	43
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	48
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	49
<b>ANEXOS</b> .....	58

# 1 INTRODUÇÃO

Infecções hospitalares constituem um sério problema de saúde pública em todo o mundo, devido a sua frequência, morbi-mortalidade e custos de tratamento (FERNANDES et al., 2010; DE SOUSA et al., 2014). No Brasil, um estudo realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital universitário do estado de Minas Gerais, identificou que entre as infecções hospitalares, as mais frequentes foram infecção do trato urinário (37,6%), pneumonia (25,6%), bacteremia (15,1%), infecção do sítio cirúrgico (14,1%) e outras infecções (7,7%) (OLIVEIRA et al., 2010).

Infecções de corrente sanguínea (ICS), particularmente as bacteremias, estão entre as complicações infecciosas mais frequentes e graves decorrente de hospitalização (MITT et al., 2009). Estas, estão associadas a altas taxas de mortalidade, prolongando o tempo de hospitalização dos pacientes, principalmente aqueles que se encontram em estado crítico (MICEK et al., 2005; DE SOUSA et al., 2014).

Nos últimos anos, tem sido observado um aumento na incidência dos casos de ICS, refletindo a frequente utilização de procedimentos invasivos (NNIS, 2001; OLSSON et al., 2007), particularmente, ao uso de materiais médicos artificiais, como os cateteres vasculares, os quais são facilmente colonizados por bactérias (DIEKEMA et al., 2003; OLSSON et al., 2007).

Estima-se que, anualmente em todo o mundo, 20 a 30 milhões de pessoas desenvolvem septicemia, as quais são responsáveis por perdas de mais de 8 milhões de vidas (GARROD et al., 2011). Devido a importância das infecções hospitalares, o estudo da epidemiologia é uma ferramenta importante e necessária para um melhor controle e prevenção de infecções graves, especialmente as bacteremias.

## 1.1 Infecções de corrente sanguínea

O sangue circulante é estéril, mas na presença de doenças infecciosas pode haver o aparecimento de microrganismos na corrente sanguínea, caracterizando

assim uma ICS ou uma bacteremia (FERNANDES et al., 2011; ARAÚJO, 2012). Quando esses agentes infecciosos iniciam sua multiplicação, ocorre o que se caracteriza por septicemia, que é o termo clínico usado para designar uma ICS com sinais clínicos mais severos (GOLDMAN; AUSELLO, 2005).

As bacteremias podem ser classificadas em primária e secundária. As primárias são aquelas que tem origem no próprio sistema circulatório ou pela entrada direta dos microrganismos na corrente sanguínea, e normalmente são associadas a presença de dispositivos intravasculares, como os cateteres venosos centrais (VICENT, 2003; ARAÚJO, 2012). Já as secundárias ocorrem através de drenagem de pequenos vasos sanguíneos ou linfáticos, migrando para a corrente sanguínea devido a infecções em outros sistemas, sendo os principais focos primários o pulmão, o trato urinário e a cirurgia abdominal (MUNFORD, 2005; ARAÚJO, 2012).

A sepse consiste em uma resposta inflamatória sistêmica a uma infecção. Esta ocorre quando o microrganismo circulante no sangue multiplica-se numa taxa que excede a eliminação pelos fagócitos, resultando de uma complexa interação entre o microrganismo infectante e a resposta imune do hospedeiro, sendo de etiologia e níveis de comprometimentos bem variados (HOTCHKISS; KARL, 2003; SENTALIN, 2003; RUSSEL, 2006; PINHEIRO, 2008). O conceito de sepse abrange situações estabelecidas como a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (ACCP/SCCM, 1992; LEVY et al., 2003).

A sepse está frequentemente associada a um aumento considerável nas taxas de morbidade e mortalidade, além de representar uma das mais significativas complicações no processo infeccioso, podendo prolongar o tempo de hospitalização dos pacientes (ARAÚJO, 2012; DE SOUSA et al., 2014). Dessa forma, é importante a avaliação clínica do paciente e o apoio laboratorial, incluindo a coleta de culturas de fluidos estéreis, como hemoculturas, melhorando o diagnóstico e a conduta terapêutica dessas infecções (VIANA et al., 2011).

## 1.2 Critérios e definições

Os conceitos em relação a resposta inflamatória da sepse foram propostas no ano de 1991, em uma conferência de consenso entre o *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) (ACCP/SCCM, 1992). Em 2001, ocorreu uma nova conferência, no qual os conceitos frente a SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico foram revistos (LEVY et al., 2003, PEREZ, 2009). Estas definições adotadas podem ser observadas na Tabela 1.

De acordo com esses critérios, quando há a presença de ao menos duas evidências clínicas, como temperatura superior a 38 graus Celsius (°C) ou abaixo de 36°C, taquicardia com frequência cardíaca (FC) acima de 90 batimentos por minuto (bpm), taquipnéia com frequência respiratória (FR) acima de 20 movimentos respiratórios por minuto (irpm) ou hiperventilação com pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) abaixo de 32 milímetros de mercúrio (mmHg), leucocitose acima de 12.000/mm<sup>3</sup>, leucopenia abaixo de 4.000/mm<sup>3</sup> ou mais de 10% de formas jovens de neutrófilos, há a presença da SIRS (ACCP/SCCM, 1992; LEVY et al., 2003).

O paciente que apresentar concomitantemente dois destes critérios, e ainda apresentar um foco infeccioso presumido ou evidente, é caracterizado com septicemia (ACCP/SCCM, 1992; LEVY et al., 2003). Já o choque séptico ocorre quando há hipotensão ou hipoperfusão tecidual ocasionada pela septicemia, podendo causar a disfunção ou falência de um ou mais órgãos, ocasionando até mesmo o óbito do paciente (ACCP/SCCM, 1992; LEVY et al., 2003; GOLDMAN; AUSELLO, 2005).

Entretanto, o uso deste critério para diagnóstico de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico, é pouco específico, uma vez que, a maioria dos pacientes internados em UTI, apresentam pelo menos os dois critérios de SIRS, (VICENT, 1997, SPRUNG et al., 2006) e nem sempre o paciente é identificado com manifestação sistêmica (SPRUNG et al., 2006).

Tabela 1 – Critérios adotados para definição da síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave e choque séptico.

<b>Termo</b>	<b>Conceito</b>
<b>Colonização</b>	Presença de microrganismos em um determinado local, sem que haja dano ao hospedeiro.
<b>Infecção</b>	Presença de um agente que esteja causando dano ao hospedeiro. Presente na resposta inflamatória ao microrganismo.
<b>Bacteremia</b>	Presença de microrganismos viáveis no sangue.
<b>SIRS</b>	Resposta inespecífica do organismo a uma variedade de situações que geram inflamação. Para sua detecção são necessários duas das seguintes condições: Temperatura >38°C ou < 36°C; FC > 90 bpm; FR > 20 irpm ou PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg; Leucócitos > 12.000/mm <sup>3</sup> ou < 4.000/mm <sup>3</sup> ou > 10% de bastões.
<b>Sepse</b>	SIRS desencadeada por infecção bacteriana, viral, fúngica ou parasitária.
<b>Sepse Grave</b>	Associada a disfunção orgânica, hipoperfusão tissular ou hipotensão arterial.
<b>Choque séptico</b>	Hipotensão com hipoperfusão tecidual ocasionada por sepse.

SIRS = Síndrome de resposta inflamatória sistêmica; DMOS = Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas; °C = graus Celsius; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; bpm = batimentos por minuto; irpm = movimentos respiratórios por minuto; PaCO<sub>2</sub> = Pressão parcial de dióxido de carbono; mmHg = milímetros de mercúrio; mm<sup>3</sup> = milímetros cúbicos.

Fonte: Adaptado de Siqueira-Batista et al., 2011.

### 1.3 Hemoculturas

Quando um processo infeccioso se instala na corrente sanguínea, a detecção do agente patogênico ocorre exclusivamente por meio da bacterioscopia e da coleta de hemoculturas, já que estas têm papel primordial no diagnóstico etiológico (DIAMENT et al., 2011; AGUIAR, 2010). A hemocultura é definida como uma amostra de sangue obtida de uma punção venosa que é inoculada em um ou mais frascos de hemoculturas (Figura 1), sendo esse um exame de grande importância em suspeitas clínicas de bacteremia (KONEMAN, 2006).

Seu resultado possibilita a identificação do agente etiológico envolvido e contribui para a determinação da conduta terapêutica específica (KONEMAN, 2006). Estudos demonstram que 20 a 40% dos pacientes com sepse grave têm

hemoculturas positivas, sendo que as taxas variam entre 40 a 70% para pacientes com choque séptico (DEGORICIJA et al., 2006; KASPER; FAUCI, 2015), as quais são predominantemente ocasionadas por bactérias, onde as Gram-positivas (GP) encontram-se entre os principais agentes de choque séptico, seguidas das Gram-negativas (GN) (DELLINGER et al., 2013).



Figura 1 – Frasco de hemocultura utilizado para pacientes adultos.

#### 1.4 Procedimentos para coleta de hemoculturas

Para obtenção de hemoculturas, devem ser utilizadas técnicas padronizadas durante a coleta (ANVISA, 2013). Recomenda-se que seja realizado a assepsia correta da pele, além da coleta anterior ao início da antibioticoterapia, evitando resultados falso-negativos (AGUIAR, 2010).

Além disso, o número de hemoculturas a serem coletadas devem ser de no mínimo duas e no máximo quatro amostras por episódio infeccioso, coletadas com intervalos de tempo de 30 minutos a uma hora (h) em acessos vasculares periféricos distintos, aumentando a sensibilidade do método, permitindo o isolamento do agente

bacteriano em mais de 99% dos casos quando coletadas quatro amostras (COCKERILL et al., 2004; LEE et al., 2007; ARAÚJO, 2012). Em relação ao volume da amostra, deve ser levado em consideração a recomendação do fabricante e a idade do paciente, sendo que a indicação para pacientes adultos, são de 8 a 10 mililitros (mL) de sangue e para crianças de 1 a 3 mL (Figura 2) (BARON et al., 2005; ARAÚJO, 2012).



Figura 2 – Frasco de hemocultura utilizado para pacientes pediátricos.

A obtenção dessas culturas de sangue deve ser cautelosa, já que, devido a presença de bactérias residentes na pele a interpretação torna-se difícil, pois podem ocorrer contaminações durante a coleta, gerando resultados falso-positivos. Desta forma, a antisepsia da pele é o fator determinante da hemocultura positiva ser considerada uma contaminação ou uma infecção (VIANA et al., 2011; ARAÚJO, 2012).

Idealmente, o diagnóstico de bacteremia deveria ser obtido somente com o isolamento do mesmo microrganismo em duas ou mais amostras de sangue, associados aos dados clínicos apresentados pelo paciente (ANVISA, 2013).

Quando microrganismos habitantes da pele se desenvolvem em apenas uma hemocultura, estima-se que aproximadamente 3% para cada amostra desses sejam

contaminantes. Caso ocorra o crescimento dessas bactérias em duas amostras ou mais, a probabilidade de contaminação oscila para menos de 0,1%. Portanto, a coleta de mais de uma amostra deve ser incentivada, juntamente da avaliação clínica do paciente (DIAMENT et al., 2011).

No entanto, muitas vezes, torna-se difícil a coleta de duas amostras, devido a demanda e custos para o nosocômio, principalmente nos hospitais universitários, sendo assim, quando coletada apenas uma amostra e isoladas bactérias da flora normal do paciente e este estiver com o sistema imune debilitado, o resultado deve ser analisado criteriosamente em cada caso, juntamente com a clínica do paciente (ARAÚJO, 2012).

Todavia, se houver crescimento de microrganismos patogênicos em apenas uma amostra de hemocultura, como os *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* sp., entre outras, que não estejam relacionados com o sítio da infecção, o paciente provavelmente apresenta uma ICS verdadeira (WEINSTEIN, 2003; ANVISA, 2013).

## 1.5 Perfil etiológico

Antes da década de 80, as bactérias GN figuravam entre os principais agentes isolados nas ICS. No entanto, a prevalência destes microrganismos vem se reduzindo ao longo dos anos devido ao uso de dispositivos invasivos e o maior número de pacientes com o sistema imune debilitado nos hospitais. Desta forma, os cocos GP, atualmente encontram-se entre os principais agentes etiológicos destas infecções, sendo que os microrganismos podem variar de acordo com a região (HODGIN; MOSS, 2008; NATOLI et al., 2009; MARTIN, 2012; DE ALMEIDA NETO, 2013; CUNHA; LINARDI, 2013; DELLINGER et al., 2013; GOHEL et al., 2014).

Entre as bactérias GP merecem destaque os *Staphylococcus* coagulase negativos (SCoN), *S. aureus* e *Enterococcus* spp. (DIEKEMA et al., 2003; MUNSON et al., 2003, WISPLINGHOFF et al., 2004; GAYNES E EDWARDS, 2005; NATOLI et al., 2009; FERNANDES et al., 2011). Já entre as GN, estão a *P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp. (VICENT, 2003; AGUIAR, 2010).

Um estudo retrospectivo realizado por Fernandes et al. em 2011, que avaliou hemoculturas de pacientes internados no Hospital das Clínicas Samuel Libânio, em Pouso Alegre, no sul de Minas Gerais, demonstraram um predomínio de bactérias GP, entre elas o *Staphylococcus epidermidis* (22,5%), *S. aureus* (18,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (4,1%), *Enterococcus faecalis* (4,1%), *Staphylococcus hominis* (3,1%) e *Micrococcus* spp. (1%). E entre as GN, *Klebsiella pneumoniae* (17,3%), *Enterobacter cloacae* (10,2%), *E. coli* (5,1%), *Acinetobacter baumannii* (4,1%), *Serratia marcescens* (3,1%), *Citrobacter freundii* (2,0%), *Klebsiella oxytoca* (1%), *Stenotrophomonas maltophilia* (1%), *Burkholderia cepacia* (1%), *Proteus mirabilis* (1%) e *P. aeruginosa* (1%) (FERNANDES et al., 2011).

Cunha e Linardi em 2013, avaliaram retrospectivamente culturas de sangue no período de um ano em um hospital terciário da região leste do estado de Minas Gerais e observaram que 79,7% destas infecções foram causadas por bactérias GP, sendo 40,6% *S. epidermidis*, 17,2% *S. aureus*, 12% *Enterococcus* sp., entre outros (CUNHA; LINARDI et al., 2013). E entre as GN, destacaram-se *Enterobacter* sp. e *Pseudomonas* sp., com taxas de 7,8% e 6,3%, respectivamente. Dados semelhantes foram encontrados por De Sousa et al., 2014, que avaliaram culturas de sangue de pacientes admitidos na UTI de um hospital escola em Goiânia e encontraram predomínio de bactérias GP (52,30%), com destaque para os SCoN (23,50%) e *S. aureus* (21,1%), seguido das GN (47,70%), em que houve o predomínio de *Pseudomonas* sp. (14,3%). Ainda, estes pesquisadores encontraram uma taxa de 0,60% de *Candida* spp. (DE SOUSA et al., 2014).

## 1.6 Perfil de sensibilidade

Após a identificação do agente etiológico causador das ICS, deve-se realizar o perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos, com o objetivo de indicar a sensibilidade ou resistência do microrganismo encontrado frente aos antibióticos disponíveis para o tratamento, promovendo mais brevemente o tratamento adequado, permitindo assim um melhor prognóstico e uma melhor evolução do paciente (HARBARTH et al., 2003, AGUIAR, 2010).

A realização desse teste, juntamente da sua interpretação é uma tarefa difícil, devido suas limitações e principalmente pela crescente descoberta de novos mecanismos de resistência, no entanto, a partir dele torna-se possível o tratamento empírico, além do conhecimento do perfil epidemiológico, fatores de risco e medidas de controle e prevenção dessas infecções (ALVES; GOMES, 2002; BANTAR et al., 2003).

O uso da antibioticoterapia adequada com agentes mais específicos permite uma terapia mais eficaz, de acordo com o perfil de sensibilidade do microrganismo, reduzindo o risco de aparecimento de bactérias resistentes juntamente com o custo da terapia (ROSENTHAL et al., 2003; TURNIDGE, 2003; ALVAREZ-LERMA, et al., 2006; COSGROVE, 2006; GUTIÉRREZ; GARCÍA-RODRÍGUEZ, 2006; NIEDERMAN, 2006).

Além disso, estudos mostram que pacientes que fazem uso de antibióticos inadequados que em seguida trocam o medicamento de acordo com o perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos, possuem melhores chances de reduzir a letalidade, porém, menores do que aqueles que receberam tratamento correto de forma precoce. Ou seja, quanto mais precoce for a antibioticoterapia adequada, melhor será o prognóstico do paciente, levando a redução significativa das taxas de mortalidade nesses pacientes (HARBARTH et al., 2003; FERNANDES et al., 2011).

## **1.7 Tratamento e antibioticoterapia**

O tratamento da sepse passou por profundas e significativas mudanças na última década, devido as novas evidências clínicas causadas pelas ICS, e também a partir do surgimento da campanha mundial *Surviving Sepsis Campaign* (DELLINGER et al., 2013; HENKIN et al., 2009). Esta campanha internacional surgiu em 2003 com o objetivo de aumentar a conscientização e reduzir a mortalidade dos pacientes com sepse, estabelecendo uma rotina padrão para o atendimento destes pacientes (DELLINGER et al., 2004; DELLINGER et al., 2008).

As diretrizes adotadas nessa campanha foram atualizadas em 2008 e 2013 (DELLINGER et al., 2008; DELLINGER et al., 2013). Entre as medidas utilizadas para os pacientes com sepse grave estão ressuscitação inicial, identificação do

agente infeccioso através da coleta de culturas de sangue, antibioticoterapia, controle da origem da infecção e suporte hemodinâmico, sendo outras medidas empregadas em casos selecionados (HENKIN et al., 2009; DELLINGER et al., 2013). Além do mais, a antibioticoterapia intravenosa empírica deve ser iniciada o mais precocemente possível, dentro da primeira hora do diagnóstico, aumentando a sobrevida dos pacientes (DELLINGER et al., 2013).

A escolha do tratamento empírico eficaz depende da história de intolerância a drogas do paciente, doença subjacente e o perfil de sensibilidade dos microrganismos na comunidade ou hospital (RUSSEL, 2006, DELLINGER et al., 2008; DELLINGER et al., 2013). A antibioticoterapia deverá ser reavaliada diariamente, visando otimizar a atividade, prevenir o desenvolvimento de resistência e reduzir toxicidade e custos (DELLINGER et al., 2013). Os desfechos na sepse grave e no choque séptico são piores nos pacientes onde o esquema antibiótico inicial não é efetivo (RUSSEL, 2006, KUMAR et al., 2006). Desta maneira, a antibioticoterapia deverá ser realizada por no máximo 10 dias quando não houver resposta clínica pelo paciente (DELLINGER et al., 2013). Além do mais, sempre que possível, a remoção do foco infeccioso deve ser realizada o mais breve possível (DELLINGER et al., 2008; DELLINGER et al., 2013).

## **1.8 Resistência bacteriana**

Porém, o controle na utilização de agentes de estreito espectro e efetivos pode limitar o aparecimento de cepas multirresistentes. O combate a estes microrganismos em hospitais pode ser realizado através do conhecimento da microbiota local e a atuação das comissões de controle de infecção hospitalar. Uma vez que a resistência bacteriana aos antimicrobianos é extremamente variável deve-se realizar estudos que permitam conhecer a prevalência local dos microrganismos, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, e a origem (hospitalar ou comunitária) das estirpes (KONEMAN, 2006; DA SILVA, 2007; KASPER; FAUCI, 2015).

A resistência antimicrobiana é um reflexo do uso dos antimicrobianos em cada comunidade, constituindo um sério problema de saúde pública em todo o mundo. Para os profissionais de saúde, tem se tornado um desafio constante, já que

as opções terapêuticas para o tratamento de algumas infecções causadas por microrganismos resistentes são cada vez mais restritas (OLIVEIRA E SILVA, 2008; PAIANO; BEDENDO, 2009). Desta forma, é importante conhecer o padrão de resistência de cada um dos grupos de pacientes atendidos em cada hospital, monitorando a evolução da resistência das bactérias (PAIANO E BEDENDO, 2009).

O fenômeno da resistência bacteriana se caracteriza pela capacidade dos microrganismos resistirem à ação inibitória ou bactericida de uma ou mais classes de agentes antimicrobianos. Vários são os fatores que contribuem para esta resistência, entre eles o uso indiscriminado de antibióticos, principalmente os de amplo espectro (CAUMO et al., 2010). Além da liberação nos laudos de bactérias presentes na microbiota normal da pele, podendo conduzir a antibioticoterapia desnecessária, levando ao surgimento de bactérias multirresistentes (WISPLINGHOFF et al., 2004; PANCERA et al., 2004).

Entre as bactérias preocupantes pelo desenvolvimento de alto grau de resistência antimicrobiana, destacam-se os *S. aureus* resistentes à metilicina (MRSA), *Staphylococcus coagulase negativa* resistentes à metilicina (MRSCoN), *Enterococcus sp. vancomicina* resistentes (VRE), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp* e família *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL), AmpC e produtoras de carbapenemases do tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) (GUILARDE et al., 2007).

A incidência da resistência bacteriana varia entre os hospitais. Rodrigues em 2013 avaliou amostras de *S. aureus* isolados de diferentes materiais clínicos no período de cinco anos no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), e encontrou 33,3% de MRSA (RODRIGUES, 2013). Já Cunha e Linardi encontraram taxas superiores, 72,7% (CUNHA E LINARDI, 2013). Quanto a cepas MRSCoN, estas possuem taxas crescentes, as quais excedem 40% dos isolamentos (CORDEIRO, 2007). Um estudo realizado por Rigatti et al. no HUSM, encontraram 48,4% de cepas MRSCoN em culturas de sangue (RIGATTI et al., 2010). Dado semelhante detectado por De Almeida Neto, que avaliou hemoculturas de pacientes admitidos em hospital universitário de Salvador (Bahia), e encontrou uma porcentagem de 55% de cepas MRSCoN (DE ALMEIDA NETO, 2013), porém, inferiores ao identificado por Cunha e Linardi (84,6%) (CUNHA; LINARDI, 2013).

Em relação as bactérias produtoras de ESBL, há relatos de taxas que variam entre 50 a 60% em isolados de *K. pneumoniae* e de 10% em *E. coli*

(SEREFHANOGLU et al., 2009). Um estudo realizado por Dantas, em 2011, que avaliou bacilos GN isolados de hemoculturas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, encontrou taxas de 58% e 32% de *K. pneumoniae* e *E. coli* produtores de ESBL, respectivamente (DANTAS, 2011). Ainda, relataram 8,6% de AmpC nos isolados de *K. pneumoniae*, *E. coli* e *Enterobacter* spp. (DANTAS, 2011). Já no que se refere ao mecanismo AmpC, Dos Santos avaliou amostras de diferentes espécimes clínicos do HUSM, e detectou a presença de 68,2% nos isolados de *P. aeruginosa* (DOS SANTOS, 2014).

### 1.9 Taxas de mortalidade

A sepse possui ampla importância em termos de saúde pública, com elevada incidência, promovendo elevadas taxas de mortalidade nas UTI (DIAMENT et al., 2011). Nos Estados Unidos, a sepse está entre as principais causas de morte, sendo que, mundialmente, cerca de oito milhões de pessoas morrem de sepse, sendo responsável por 60 a 80% das vidas perdidas por recém-nascidos (RN) e crianças nos países em desenvolvimento (MARTIN et al., 2003; GARROD et al., 2011).

Um estudo realizado em 847 hospitais de sete estados norte-americanos no período de um ano demonstrou 751.000 de casos de sepse, apresentando taxas de mortalidade de 28,6% para os pacientes com sepse grave (ANGUS et al., 2001). Vicent et al., em 2006, realizaram uma pesquisa na Europa em que foram avaliadas 198 UTI de 24 países europeus e revelaram uma mortalidade de 24,1%, 32,2% e 54,1%, para pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico, respectivamente (VICENT et al., 2006).

No Brasil, estudos epidemiológicos sobre sepse são escassos, sendo que os aspectos epidemiológicos da sepse têm sido investigados. O estudo BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*), um estudo de coorte multicêntrico e observacional realizado em cinco UTI públicas e privadas em São Paulo e Santa Catarina, mostrou uma incidência de sepse, sepse grave e choque séptico de 46,9%, 27,3% e 23%, respectivamente, no qual a mortalidade foi 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente (HENKIN et al., 2009, SILVA et al., 2004). Outras pesquisas descrevem taxas de mortalidade devido à presença de microrganismos na corrente

sanguínea, como o SEPSE Brasil e o COSTS, os quais trazem taxas de letalidade semelhantes ao estudo BASES (SALES et al., 2006, SOGAYAR et al., 2008).

Sales et al. em 2006, realizaram um estudo retrospectivo avaliando 65 hospitais de todas as regiões do Brasil, Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul, e observaram 16,7% de sepse, sepse grave ou choque séptico com índices de mortalidade de 16,7%, 34,4% e 65,3%, respectivamente. Considerando assim, que a mortalidade no choque séptico é uma das mais elevadas no mundo, acometendo pacientes com quadro clínico mais grave e com tempo de internação maior (SALES et al., 2006). Zanon et al., também avaliaram o perfil epidemiológico de pacientes com sepse em UTI na cidade de Passo Fundo, RS e encontraram taxas de mortalidade de 10,1% para sepse, 22,6% para sepse grave e 64,8% para choque séptico (ZANON et al., 2008). Além destes, estudo realizado em Porto Alegre, RS, entre 2003 e 2004 em pacientes com choque séptico internados em UTI, apresentou taxas de 66,5% de mortalidade (DIAS et al., 2007).

Dessa forma, a realidade brasileira mostra taxas de infecção bacteriana em números elevados, apontando para uma morbidade e mortalidade superior a encontrada em outros países, necessitando de uma avaliação mais aprofundada, pois podem prolongar o período de internação dos pacientes, aumentando custos para o hospital (CORDEIRO, 2007, HENKIN et al., 2009).

## **1.10 Justificativa**

Atualmente, a sepse permanece em taxas elevadas, concedendo importância às hemoculturas, as quais constituem o principal meio de diagnóstico das bacteremias (DIAMENT et al., 2011; DE SOUSA et al., 2014). Sabe-se que essas ICS são significantes e de alto risco, sobretudo em pacientes que estão em ambiente hospitalar e com o sistema imune debilitado (ANVISA, 2005; DE SOUSA et al., 2014).

A ocorrência de hemoculturas positivas em área hospitalar vem aumentando significativamente nas diferentes regiões do mundo, especialmente nos hospitais universitários (VELASCO et al., 2004). Estudos relativos a epidemiologia de

infecções hospitalares são difíceis de serem realizados e pouco existentes no país, sendo recomendados pelas agências de fomento e pesquisa (DANTAS, 2011).

Este estudo retrospectivo, realizado no HUSM teve o intuito de obtermos dados de importância epidemiológica no que se refere a identificação dos agentes bacterianos prevalentes em hemoculturas de todos os pacientes atendidos neste nosocômio, juntamente com o conhecimento do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dessas bactérias isoladas. Com isso, tornar-se-á possível a aplicação de um tratamento empírico de forma mais correta e direcionado para as ICS, revertendo em um melhor prognóstico para estes pacientes.

Além disso, possibilitará o controle da disseminação e da resistência desses agentes bacterianos, bem como do uso racional das drogas antimicrobianas, sendo fundamental para a redução da morbidade e mortalidade de pacientes em estado clínico debilitante, a partir da escolha de um tratamento empírico eficaz.

## **1.11 Objetivos**

### **1.11.1 Objetivo geral**

Analisar os microrganismos associados à ICS, juntamente com o perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos, de pacientes admitidos no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria (SM), Rio Grande do Sul (RS), no período de um ano (2012-2013).

### **1.11.2 Objetivos específicos**

- Detectar o número de hemoculturas positivas dos pacientes admitidos no HUSM, a partir da análise dos prontuários;
- Verificar se houve variação no número de amostras durante os meses de estudo;

- Identificar a classificação dos microrganismos isolados nas hemoculturas positivas, de acordo com a coloração de Gram;
- Determinar a prevalência dos microrganismos isolados das hemoculturas realizadas dos pacientes admitidos no HUSM, utilizando a metodologia automatizada MicroScan® (Simens) ou Vitek®;
- Caracterizar o gênero, a faixa etária e as unidades de internação dos pacientes que obtiveram hemoculturas positivas, através da análise dos prontuários;
- Avaliar o perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos das bactérias isoladas das hemoculturas utilizando metodologia automatizada (MicroScan® (Simens) ou Vitek®);
- Determinar fenotipicamente a prevalência de cepas de *Staphylococcus* coagulase negativa resistentes à meticilina (MRSCoN), *P. aeruginosa*, e família *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL) e AmpC, a partir da automação (Vitek®).

## 2 PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA

### 2.1 Artigo

**Análise do perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos de bactérias isoladas de bacteremias em um Hospital Universitário**

**Análisis de sensibilidad perfil antimicrobianos de bacterias aisladas de infecciones del bacteriemia en un Hospital Universitario**

ROBERTA FILIPINI RAMPELOTTO<sup>1</sup>, ROSMARI HÖRNER<sup>2</sup>, ROSIÉLI MARTINI<sup>3</sup>,  
MELISE SILVEIRA NUNES<sup>1</sup>, LITIÉRRRI RAZIA GARZON<sup>1</sup>, SILVANA OLIVEIRA DOS  
SANTOS<sup>3</sup>, ANGELITA BOTTEGA<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Farmacêutica, Graduada pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), UFSM, Santa Maria (SM), Rio Grande do Sul (RS)/Brasil (BR).

<sup>2</sup> Farmacêutica - Análises Clínicas, Graduada pela UFSM, Mestre em Química pela UFSM, Doutora em Química pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Professora Associada do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, UFSM, SM, RS/BR.

<sup>3</sup> Farmacêutica, Graduada pela UFSM, Mestre pelo PPGFC, UFSM, Doutoranda do PPGCF, UFSM, SM, RS/BR.

<sup>4</sup> Biomédica, Graduada pelo Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), UFSM, SM, RS/BR.

---

<sup>1</sup> Artigo aceito para publicação na Revista Cubana de Farmácia em 22 de julho de 2014.

## RESUMO

**Introdução:** Bacteremia é uma das complicações mais frequentes e graves que acometem, principalmente pacientes imunodeprimidos. É responsável por prolongar o período de hospitalização e está associada com elevadas taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes internados. **Objetivo:** Identificar os microrganismos associados à bacteremia e analisar seu perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos em um Hospital Terciário. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo e transversal, no qual foram incluídas todas as hemoculturas em que houve o crescimento de microrganismos viáveis. **Resultados:** Um total de 1080 amostras foram avaliadas neste estudo. O patógeno mais isolado foi o *Staphylococcus epidermidis* (24%/n=259), seguido do *Staphylococcus hominis* (6,8%/n=74). Todas as bactérias Gram-positivas foram sensíveis frente à daptomicina, tigeciclina, linezolida e vancomicina. Além do mais, 42,31% dos isolados do gênero *Staphylococcus* foram caracterizados fenotipicamente como *Staphylococcus* coagulase negativa resistentes à metilina (MRSCoN). **Conclusão:** Neste nosocômio, no período estudado, a maioria das bacteremias foram ocasionadas por *Staphylococcus* coagulase negativos (SCoN). Entre esses, uma taxa considerável foi resistente à metilina. Dessa forma, o uso de determinados antimicrobianos deve ser reconsiderado.

**Palavras-chave:** Bacteremia; *Staphylococcus epidermidis*; Antibacterianos.

## RESUMEN

**Introducción:** La bacteriemia es una de las complicaciones más frecuentes y graves que afectan principalmente a pacientes inmunodeprimidos. Es responsable de la prolongación del período de hospitalización y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados. **Objetivo:** Identificar los microorganismos asociados con bacteremia y analizar su perfil de sensibilidad a antimicrobianos en un hospital de tercer nivel. **Métodos:** Estudio retrospectivo de corte transversal, en el que se incluyó a todos los cultivos de sangre que mostraban crecimiento de microorganismos viables. **Resultados:** Un total de 1080 muestras

se evaluaron en este estudio. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus epidermidis* (24%/n=259) y *Staphylococcus hominis* (6,8%/n=74). Mientras las bacterias Gram-positivas fueron sensibles a daptomicina, tigeciclina, vancomicina y linezolid, 42,31% de estos se caracterizaron fenotípicamente como resistentes a la meticilina (MRSCoN). **Conclusión:** En este nosocomio el período de estudio, la mayoría de las bacteriemias fueron causados por *Staphylococcus coagulasa negativa*. Entre ellas, un percentual considerable era resistente a la meticilina. Por lo tanto, el uso de ciertos antibióticos debe ser reconsiderado.

**Palabras clave:** La bacteriemia; *Staphylococcus epidermidis*; Antibacterial.

## INTRODUÇÃO

Bacteremia ou Infecção da corrente sanguínea (ICS) caracteriza-se pela presença de microrganismos viáveis na corrente sanguínea e está, frequentemente, associada a consideráveis taxas de morbidade e mortalidade<sup>1</sup>. As ICS são responsáveis por complicações graves, especialmente, em pacientes imunodeprimidos, prolongando o tempo de hospitalização<sup>2</sup>.

A hemocultura é um exame específico e de grande importância no diagnóstico das ICS. Essas infecções são predominantemente ocasionadas por bactérias, sendo que as Gram-positivas (GP) encontram-se entre os principais agentes isolados, e as Gram-negativas (GN) associadas a uma maior mortalidade<sup>2,3</sup>. As bacteremias são ocasionadas especialmente por microrganismos de origem hospitalar resistentes a várias classes de antimicrobianos<sup>2</sup>. *Staphylococcus* coagulase negativo (SCoN) figuram entre os mais isolados, sendo o *Staphylococcus epidermidis* o prevalente. *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. também têm grande envolvimento neste tipo de infecção<sup>4,5</sup>.

O número elevado de procedimentos e o tempo de internação realizados no ambiente hospitalar atuam como fatores predisponentes para bacteremias<sup>6</sup>. Nos últimos anos, observou-se um aumento na incidência de casos relacionados ao uso de materiais médicos artificiais, como os cateteres vasculares, que são facilmente colonizados por bactérias<sup>7</sup>. Destacam-se os SCoN como os principais colonizadores e formadores de biofilmes, bem como, algumas cepas resistentes à meticilina<sup>8,9</sup>. A escolha da terapia antimicrobiana empírica representa um fato complexo, relacionado à história do paciente e aos padrões de sensibilidade dos patógenos já relatados<sup>6,10</sup>.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo identificar os microrganismos associados a bacteremia, juntamente com a avaliação dos perfis de sensibilidades frente aos antimicrobianos, em um Hospital Terciário, no período de 1 ano (2012-2013).

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo e transversal com levantamento epidemiológico dos dados, onde se analisaram todas as hemoculturas positivas dos pacientes atendidos no HUSM, no período de abril de 2012 a março de 2013. Todas as culturas de sangue coletadas foram processadas conforme Procedimento Operacional Padrão (POP) do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do HUSM.

As unidades do HUSM, em que se encontravam os pacientes atendidos foram: Clínica Médica (CM), Centro de Tratamento da Criança com Câncer (CTCriaC), Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO), Clínica Cirúrgica (CC), Centro Obstétrico (CO), Pediatria e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (PED/UTI-RN), Pronto Atendimento (PA), Unidade Toco-Ginecológica (TG) e Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI).

As culturas de sangue foram solicitadas quando havia presença de algum sinal clínico, como: aumento da temperatura corporal ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) ou hipotermia ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ), leucocitose ( $>10.000$  leucócitos/ $\text{mm}^3$ , especialmente com desvio à esquerda) ou granulocitopenia absoluta ( $< 1000$  leucócitos/ $\text{mm}^3$ ). Essas amostras foram analisadas através do sistema automatizado BACTEC 9240® (Becton Dickinson, Sparks, MD) e foram consideradas positivas quando houve o crescimento de um ou mais microrganismos em cada amostra. Na sequência foi realizada a bacterioscopia direta do caldo de cultura (coloração pelo método de Gram) e a semeadura em placas contendo ágar chocolate, ágar MacConkey e ágar sangue azida.

Após a semeadura, as placas foram incubadas em estufa bacteriológica a  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , por 18 a 24 horas (h). Os testes de identificação das bactérias isoladas e os perfis de sensibilidade frente aos antimicrobianos foram efetuados utilizando o sistema automatizado MicroScan® (Simens) e Vitek®. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), sob o número 10291913.3.0000.5346.

## RESULTADOS

No período deste estudo foram caracterizadas 1080 hemoculturas positivas realizadas nos pacientes admitidos no HUSM. Dessas culturas, em 69,2% (748/1080) foram isoladas bactérias GP, 22,9% (247/1080) de GN e 7,9% (85/1080)

de fungos. A PED/UTI-RN foi a unidade com a maior porcentagem de isolamento 24,3% (10,3%/14%), seguido da CM com 18,8% (203/1080). *S. epidermidis* (24%/n=259) foi o microrganismo predominante em aproximadamente todos os setores hospitalares, seguido do *Staphylococcus hominis* (6,8%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Microrganismos prevalentes isolados nas hemoculturas positivas de pacientes atendidos no HUSM e respectivos setores de internação no período de 1 ano (2012-2013), SM/RS.

Setor de internação	Microrganismos (%)*							
	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Candida spp.</i>	BGP	<i>S. aureus</i>
CM	10,4	12,2	16,4	15,4	34,4	29	16,4	28,3
CTCriaC	15,4	6,8	1,4	6,2	17,2	4,8	3,3	1,9
CTMO	5,8	-	6,8	-	1,6	-	-	-
CC	5	4	4,1	9,2	12,5	12,9	1,6	7,6
CO	3,1	4	4,1	1,5	-	3,2	19,7	5,7
PED/UTI-RN	36,4	36,5	24,7	17	18,7	21	13,1	17
PA	9,7	14,9	9,6	41,5	9,4	11,4	36,1	32,1
TG	4,6	2,7	5,5	-	-	-	-	-
UTI	9,6	18,9	27,4	9,2	6,2	17,7	9,8	7,4
<b>Total (1080)</b>	24	6,8	6,8	6	5,9	5,7	5,6	4,9

\*= Porcentagem realizada para cada microrganismo. - = Nenhum microrganismo encontrado; CM = Clínica Médica; CTCriaC = Centro de Tratamento da Criança com Câncer; CTMO = Centro de Transplante de Medula Óssea; CC = Clínica Cirúrgica; CO = Centro Obstétrico; PED/UTI-RN = Pediatria/Unidade de Terapia Intensiva de Recém Nascido; PA = Pronto Atendimento; TG = Unidade Toco-Ginecológica e UTI = Unidade de Terapia Intensiva Adulto. *S. epidermidis* = *Staphylococcus epidermidis*; *S. hominis* = *Staphylococcus hominis*; *S. haemolyticus* = *Staphylococcus haemolyticus*; *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*; *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*; BGP = Bacilo Gram-positivo; *S. aureus* = *Staphylococcus aureus*.

Em relação ao gênero dos pacientes envolvidos nesse estudo, não houve grande variação, com leve predomínio do gênero masculino, que apresentou 50,6% (547/1080) das hemoculturas positivas. Na Tabela 2 pode-se observar o perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos testados em relação aos microrganismos prevalentes. Os perfis de sensibilidade seguem as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* vigente de cada ano de estudo<sup>11,12</sup>. Ainda, 42,3% dos isolados do gênero *Staphylococcus* foram caracterizados fenotipicamente como *Staphylococcus* coagulase negativa resistentes à meticilina (MRSCoN).

Tabela 2 – Perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos testados em relação aos principais microrganismos isolados das hemoculturas positivas dos pacientes atendidos no HUSM pelo período de 1 ano (2012-2013), SM/RS.

Antimicrobianos	Microrganismos (%)						
	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	BGP	<i>S. aureus</i>
Ácido Fusídico	88,3	65,4	96,4	-	-	-	100
Amicacina	-	-	-	26,7	96,7	-	-
Amoxicilina/Clavulanato	23,6	5,6	0	-	50	80	60
Ampicilina	0	0	0	0	0	0	0
Ampicilina/Sulbactam	26,8	5,6	11,1	0	46,1	-	70
Benzilpenicilina	2,1	0	7,4	-	-	-	16,2
Cefalotina	-	-	-	0	45,8	-	-
Cefepime	-	-	-	37,9	57,9	-	-
Cefotaxima	-	-	-	6,4	50	-	-
Cefoxitina	-	-	-	0	-	-	-
Ceftazidima	-	-	-	44,4	57,6	-	-
Ceftriaxona	27,3	5,6	11,8	-	40,9	25	70
Ciprofloxacino	47,6	37,9	25	74,6	58,3	75	91,8
Clindamicina	40,6	23	41,4	-	-	16,7	77,3
Colistina	-	-	-	100	94,1	-	-
Daptomicina	100	100	-	-	-	-	100
Eritromicina	20,1	9,4	6,9	-	-	-	65,4
Gentamicina	52,8	71,4	32,9	54,2	58,3	81,8	92,4
Imipenem	-	-	-	32	94,6	-	-
Levofloxacino	55,2	38,9	47,4	100	45,8	-	66,7
Linezolida	100	100	100	-	-	100	100
Meropenem	-	-	-	38,2	96,7	-	-
Moxacilina	47,1	34,5	21,8	-	-	-	95,2
Norfloxacino	43,7	29,1	20	-	-	-	95,1
Oxacilina	22,7	10,9	9,6	-	-	25	82,3
Penicilina	1,8	0	5,6	-	-	-	9,1
Piperacilina/Tazobactam	-	-	-	42,4	-	-	-
Polimixina B	-	-	-	100	-	-	-
Rifampicina	86,9	89,2	78,1	-	-	-	98,1
Teicoplanina	95,9	85,1	96,3	-	-	-	95,4
Tetraciclina	66,1	82,4	-	-	43,7	-	100
Tigeciclina	100	100	100	0	81,1	-	100
Tobramicina	-	-	-	94,4	43,7	-	-
Trimetoprim/Sulfametoxazol	46,7	39,7	54,9	-	25	63,6	96,1
Vancomicina	100	100	100	-	-	-	100

\*Taxa referente à sensibilidade frente aos antimicrobianos. \*\*Para a *Candida* spp. não é realizado o perfil de sensibilidade, pois o tratamento é realizado com antifúngicos. *S. epidermidis* = *Staphylococcus epidermidis*; *S. hominis* = *Staphylococcus hominis*; *S. haemolyticus* = *Staphylococcus haemolyticus*; *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*; *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*; BGP = Bacilo Gram-positivo; *S. aureus* = *Staphylococcus aureus*.

## DISCUSSÃO

De acordo com os dados obtidos neste estudo, verificamos um elevado número de hemoculturas positivas, 1080 em apenas 1 ano. Fernandes et al. (2011) e Cunha e Linardi (2013), realizaram estudos em amostras de hemocultura em hospitais do estado de Minas Gerais durante 1 ano. Os autores descreveram que as análises foram efetuadas em apenas 98 e 64 hemoculturas positivas, respectivamente<sup>13,14</sup>. Cabe ressaltar que estes estudos<sup>13,14</sup> foram realizados por metodologia convencional, que muitas vezes não identifica o patógeno causador da bacteremia, diferentemente do que acontece nas metodologias automatizadas. Observamos ainda, que a alta incidência de ICS, e conseqüentemente de hemoculturas positivas, pode ser justificada, além do método utilizado em estudo, pela grande demanda de atendimentos em nosso hospital, já que o HUSM é referência regional, o qual realiza atendimentos ambulatoriais e internações em diversas especialidades.

Em relação aos diferentes microrganismos isolados foi possível constatar a predominância de bactérias GP. Em um estudo descrito por Cunha e Linardi, também houve prevalência deste grupo de bactérias (79,7%)<sup>14</sup>. Leão et al. (2007), em um hospital universitário de Goiás, reportaram a mesma taxa de isolamento para GP e GN em sua pesquisa avaliando apenas culturas de sangue de pacientes internados em UTI<sup>15</sup>. O predomínio de microrganismos GP em hemoculturas ocorre uma vez que a maioria dessas bactérias faz parte da microbiota normal da pele do ser humano e colonizam os cateteres dos pacientes<sup>16</sup>.

Em relação aos setores hospitalares, a PED/UTI-RN foi a unidade que ocorreu a maior porcentagem de isolamento, seguida da CM. Fernandes et al. reportaram que a UTI-RN juntamente com a PED apresentaram 20% dos isolamentos<sup>13</sup>. Já Cunha e Linardi, encontraram uma porcentagem muito inferior no setor da PED, apenas 4,7%, sendo que a unidade mais frequente de seu estudo foi a CM (56,3%)<sup>14</sup>. No Brasil 60% da mortalidade infantil ocorre no período neonatal e a sepse é a causa mais frequente desses óbitos<sup>17</sup>, dessa forma, podemos sugerir que isso seja a conseqüência do maior número de hemoculturas positivas na pediatria.

Os SCoN (48,2%) foram os microrganismos prevalentes, e entre esses o *S. epidermidis* o mais isolado (24%). Ainda, foram isolados *P. aeruginosa* (6%), *K.*

*pneumoniae* (5,9%) e *S. aureus* (4,9%). Fernandes et al., isolaram 22,5% de *S. epidermidis*<sup>13</sup>, dado semelhante ao de nosso estudo. Porém, estes pesquisadores encontraram uma maior presença de *S. aureus* (18,4%) e de *K. pneumoniae* (17,3%)<sup>13</sup>. Além do mais, Cunha e Linardi também identificaram o *S. epidermidis* como o mais prevalente, no entanto com uma porcentagem maior (40,6%)<sup>14</sup>. Os SCoN com o passar dos anos, passaram a ter um significado importante como agentes etiológicos de bacteremias, tanto em RN como em pacientes com o sistema imune debilitado<sup>18</sup>.

Já no que se refere ao gênero dos pacientes, não foi observado diferença, o masculino teve 50,65% das ICS, dado aproximado ao relatado por Cunha e Linardi (55,74%)<sup>14</sup> e Guilarde et al. (2007), 55,8%<sup>19</sup>. Esse aspecto, normalmente está relacionado à assistência oferecida em cada nosocômio, que por si só faz a seleção dos pacientes atendidos, independentemente do gênero<sup>20</sup>.

Em relação ao perfil de sensibilidade, foi possível observar que os microrganismos foram sensíveis à daptomicina, tigeciclina, linezolida e vancomicina para bactérias GP. Cunha e Linardi, também encontraram alta sensibilidade à vancomicina para o *S. epidermidis* (92,3%) e *S. aureus* (100%)<sup>14</sup>, assim como Leão et al., que relataram 100% de sensibilidade à vancomicina e a linezolida frente aos SCoN<sup>15</sup>. Sendo assim, quando comparados esses estudos frente ao nosso, o HUSM demonstra o uso racional desses antimicrobianos, que se apresentaram 100% sensíveis.

A resistência das bactérias aos agentes antimicrobianos é um problema grave no tratamento de ICS<sup>21</sup>, sendo o seu surgimento inevitável, uma vez que constitui um mecanismo natural de sobrevivência dos microrganismos. Para os profissionais de saúde, tem se tornado um desafio constante, já que as opções terapêuticas para o tratamento de algumas infecções causadas por microrganismos resistentes são cada vez mais restritas<sup>22</sup>.

No que se refere à resistência, todos os microrganismos mostraram-se 100% resistentes a ampicilina e a *P. aeruginosa*, 100% de resistência a cefalotina e cefoxitina. Da mesma forma que Da Silva et al. (2006), que avaliaram hemoculturas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco também descreveram que as bactérias GN apresentaram 94% de resistência à ampicilina<sup>20</sup>. E ainda, a *P. aeruginosa* apresentou índice de 97% de resistência à cefalotina, eritromicina, tetraciclina e sulfametoxazol/trimetoprima<sup>20</sup>.

Este estudo, ainda demonstrou 44% de resistência à metilina para o patógeno prevalente, caracterizados como MRSCoN. Dado semelhante ao reportado por nosso grupo de pesquisa, neste mesmo nosocômio, entre 2008 e 2009, que constatou 48,4% de MRSCoN<sup>24</sup>. Já, Cunha e Linardi<sup>14</sup> e Leão et al.<sup>15</sup>, encontraram uma taxa superior, 84,6% e 66,7%, respectivamente. O tratamento empírico para bacteremias deve levar em conta a presença de cepas MRSCoN, dando preferência para a terapia descalonamento<sup>25</sup>.

## CONCLUSÃO

Através desse estudo foi possível observar que houve o predomínio de bactérias GP em hemoculturas. Ainda, aproximadamente 50% das bacteremias no HUSM ocorreram devido aos *Staphylococcus* spp., sendo que aproximadamente metade dessas apresentaram resistência frente à metilina. Esse fato deve ser reconsiderado quando da instituição da antibioticoterapia empírica, principalmente nos pacientes internados em unidades críticas.

Além disso, estudos de epidemiologia local oferecem importantes subsídios que devem ser explorados e trabalhados junto à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar para a elaboração e implementação de medidas efetivas de prevenção e controle das infecções. Tais medidas visam a diminuição do tempo de internação, dos custos hospitalares, assim como, uma importante redução das taxas de morbidade e mortalidade.

## AGRADECIMENTOS

A toda equipe do Laboratório de Análises Clínicas do HUSM.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 3: Principais síndromes infecciosas. Brasília; 2012.

2. Araújo MRE. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. *J Infect Control*. 2012; 1:08-19.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. *Crit Care Med*. 2013; 41:580-637.
4. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003; 361:2068-77.
5. Munson EL, Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Doern GV. Detection and treatment of bloodstream infection: laboratory reporting and antimicrobial management. *J of Clin Microbiol*. 2003; 41: 495-497.
6. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, et al. A hospital wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: consumption, cost saving and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:180-6.
7. Olsson E, Friberg Ö, Venizelos N, Koskela A, Källman J, Söderquist B. Coagulase-negative staphylococci isolated from sternal wound infections after cardiac surgery: attachment to and accumulation on sternal fixation stainless steel wires. *Apmis*. 2007; 115: 142-51.
8. Oliveira A, Cunha MLRS. Comparasion of methods for the detection of biofilm production in coagulase-negative staphylococci. *Bio Med Central Research Notes*. 2010; 3: 260.
9. Martineau F, Picard FJ, Lansac N, Ménard C, Roy PH, Ouellette M, er al. Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2000; 44 (2): 231-238.

10. Michelim L, Lahude M, Araújo PR, Giovanaz DSH, Müller G, Delamare APL, et al. Pathogenic factors and antimicrobial resistance of *Staphylococcus epidermidis* associated with nosocomial infections occurring in intensive care units. *Braz J Microbiol.* 2005; 36(1): 17-23.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First information supplement, document M100-S21. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, 2012.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement Approved Standard M100-S19. CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, 2013.
13. Fernandes AP, Silva CJ, Costa C, Schreiber AZ, Mello FA, Teixeira-Loyola ABA. Incidência Bacteriana em Hemoculturas no Hospital das Clínicas Samuel Libânio de Pouso Alegre MG. *REAS.* 2011; 2: 122-133.
14. Cunha MN e Linardi VR. Incidência de bacteriemia em um hospital terciário do Leste de Minas Gerais. *Rev Med Minas Gerais.* 2013; 23(2): 149-153.
15. Leão LSNO, Passos XS, Reis C, Valadão LMA, Silva MRR, Pimenta FC. Fenotipagem de bactérias isoladas em hemoculturas de pacientes críticos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40:537-540.
16. Gohel K, Jojera A, Soni S, Gang S, Sabnis R, Desai M. Bacteriological Profile and Drug Resistance Patterns of Blood Culture Isolates in a Tertiary Care Nephrourology Teaching Institute. *BioMed Research International.* 2014; 2014: 1-6.
17. Brasil. Ministério da Saúde: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Infecções neonatais: manual está em consulta [Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008/070408.htm>]; 2008.

18. Isaacs D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed, 88, 89-93, 2003.
19. Guilarde AO, Turchi MD, Martelli CMT, Primo MGB, Batista LJA. Bacteremias em pacientes internados em Hospital Universitário. *Rev Assoc Med Bras*. 2007; 53(1): 34-8.
20. Nogueira PSF, Moura ERF, Costa MMF, Monteiro WMS, Brondi L. Perfil da infecção hospitalar em um Hospital Universitário. *Rev Enferm UERJ*. 2009; 17(1): 96-101.
21. Fayyaz M, Mirza IA, Ikram A, Hussain A, Ghafoor T, Shujat U. Pathogens causing blood stream infections and their drug susceptibility profile in immunocompromised patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013. 23(12): 848-851.
22. Oliveira AC, Silva RC. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: Uma Revisão. *Rev Eletr Enferm*. 2008. 10(1): 189-197.
23. Da Silva CML, Sena KXFR, Chiappeta AA, Queiroz MMO, Villar MCM, Coutinho HM. Incidência Bacteriana em Hemoculturas. *News Lab*. 2006. 77: 132-144.
24. Rigatti F, Tizotti MK, Horner R, Domingues VO, Martini R, Mayer LE, et al. Bacteremias por *Staphylococcus* coagulase negativos oxacilina resistentes em um hospital escola na cidade de Santa Maria, Estado do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(3): 686-90.
25. Kaiser TDL, Pacheco FC, De Lima AA, Pereira EM, Dos Santos KRN, Nunes APF. Avaliação de métodos comumente usados em laboratórios para a determinação da suscetibilidade à oxacilina entre amostras de *Staphylococcus* sp., isoladas de um hospital de Vitória, Estado do Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(3): 298-303.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO ADICIONAIS

No período que compreendeu este estudo pôde-se verificar um aumento na incidência de hemoculturas em fevereiro (10,1%) e março (9,8%) de 2013. A distribuição mensal dessas culturas de sangue positivas pode ser observada na Figura 3.

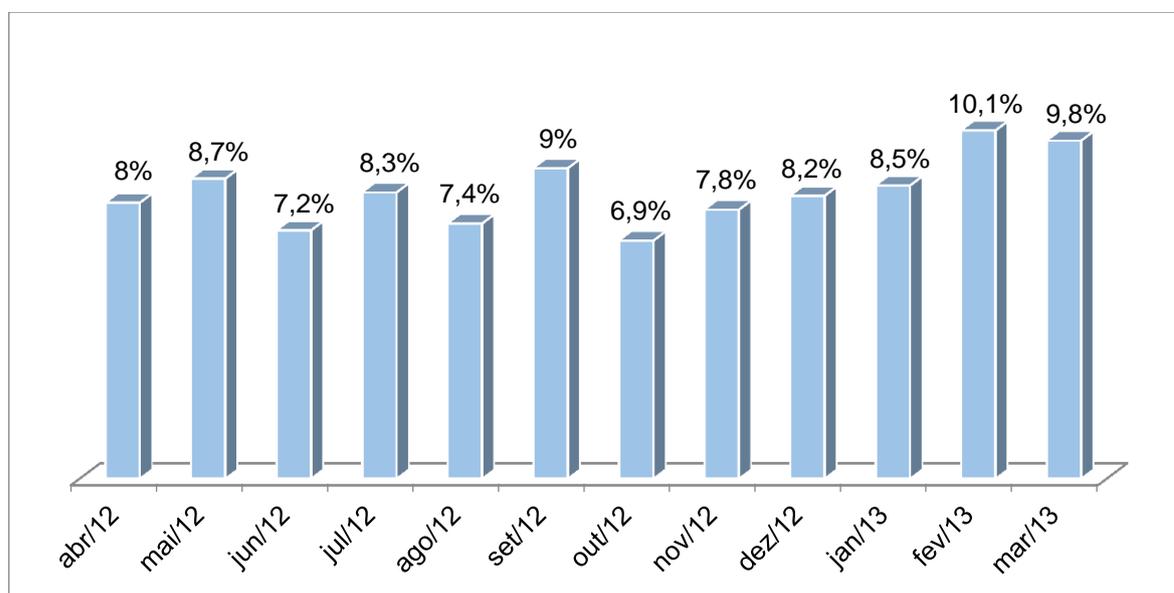


Figura 3 – Distribuição mensal das hemoculturas positivas dos pacientes admitidos no HUSM, no período de um ano (2012-2013), Santa Maria, RS.

No estudo realizado por Fernandes et al. (2011), houve maior prevalência das ICS no meses de maio e março de 2010, com taxas de 9,8% e 9%, respectivamente (FERNANDES et al., 2011). Acredita-se que esta variação ocorre devido a demanda hospitalar, as quais variam entre os nosocômios. Dessa forma, pode-se dizer que o HUSM obteve maior número de atendimentos entre fevereiro e março de 2013.

Ainda, das hemoculturas analisadas, foi possível observar o isolamento de outros microrganismos GP e GN, além de uma porcentagem de 2,1% (23/1080) de *Criptococcus* spp.. As bactérias isoladas estão demonstradas na Figura 4 e 5, classificadas de acordo com a coloração de Gram.

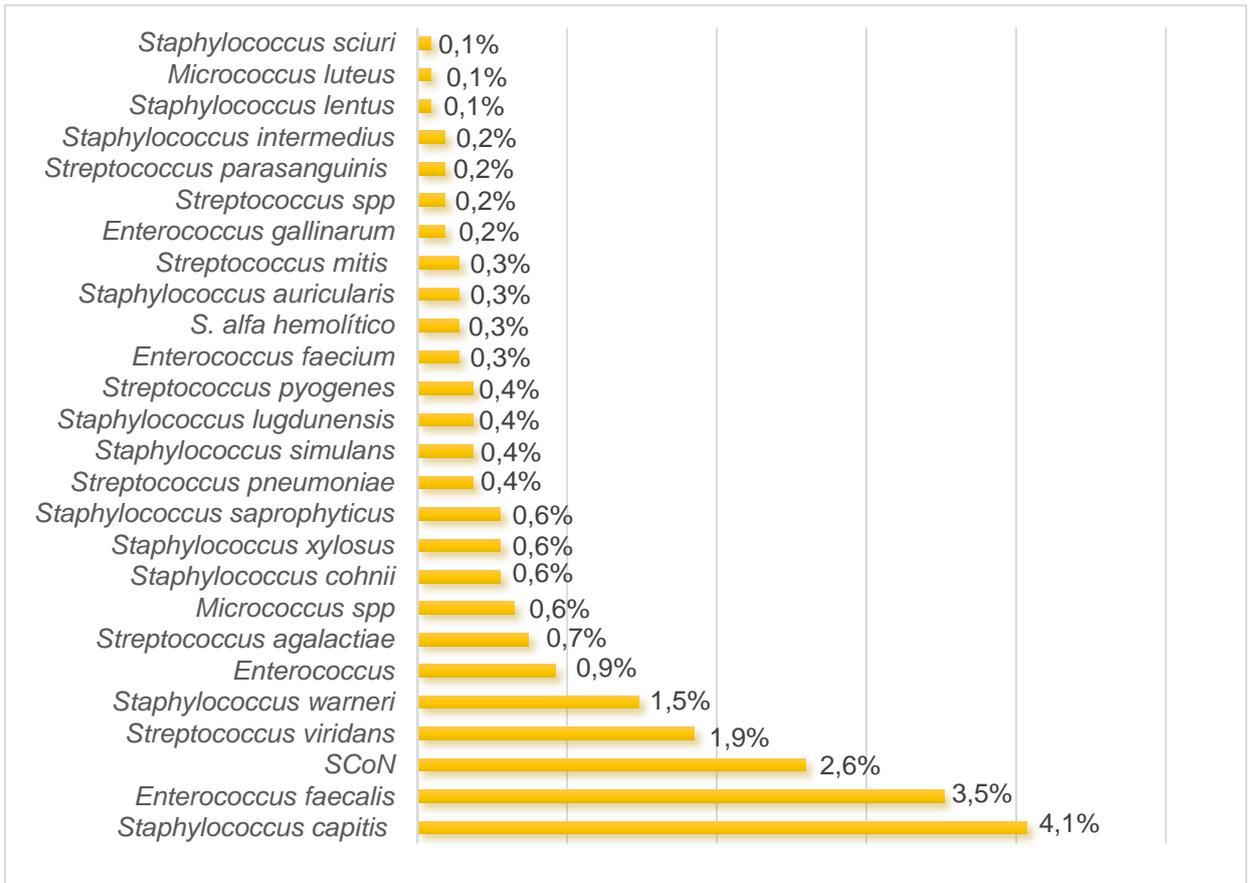


Figura 4 – Bactérias Gram-Positivas isoladas nas hemoculturas dos pacientes admitidos no HUSM, no período de um ano (2012-2013), Santa Maria, RS.

*S. alfa hemolítico* = *Streptococcus* alfa hemolítico; SCoN = *Staphylococcus* coagulase negativo.

Em relação às espécies bacterianas GP isoladas nas culturas de sangue, estudos evidenciam taxas superiores quando comparado a esta pesquisa. Cunha e Linardi revelaram 4,7% de SCoN não identificados, 12,5% de *Enterococcus* spp. e 3,1 % de *Micrococcus* spp. (CUNHA E LINDARDI, 2013), e Fernandes et al., 4,08% e 1,02% de *E. faecalis* e *Micrococcus* spp., respectivamente (FERNANDES et al. , 2011).

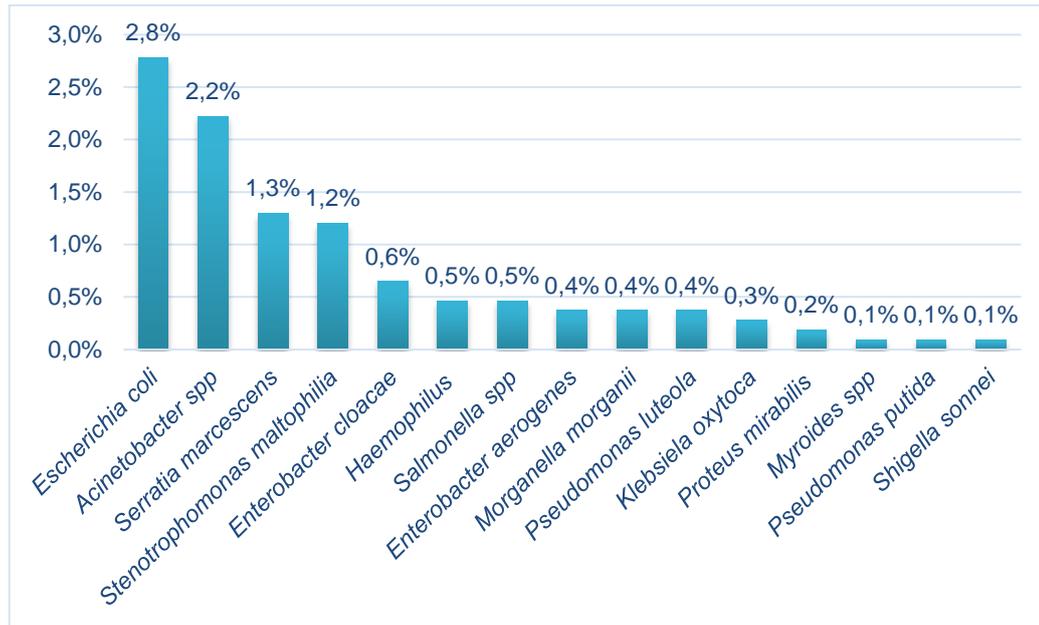


Figura 5 – Microrganismos Gram-Negativos isolados nas hemoculturas dos pacientes admitidos no HUSM, no período de um ano (2012-2013), Santa Maria, RS.

Entre as bactérias GN, resultados semelhantes foram exibidos por Fernandes et al., em 2011 e De Sousa et al., em 2014 quando comparados o número de isolamento de *S. maltophilia* (1,02%) e *E. coli* (2,94%), respectivamente (FERNANDES et al., 2011; DE SOUSA et al., 2014). Já em relação aos demais microrganismos isolados, estes estudos mostraram índices de isolamento maiores, quando comparados ao de nossa pesquisa. Fernandes et al., identificaram entre as demais bactérias *E. cloacae* (10,20%), *E. coli* (5,10%), *Acinetobacter spp.* (4,08%), *S. marcescens* (3,06%), *K. oxytoca* (1,02%), *S. maltophilia* (1,02%) e *P. mirabilis* (1,02%) (FERNANDES et al., 2011), e De Sousa et al. constaram 5,29% de *Enterobacter spp.*, 4,71% de *S. maltophilia*, *Acinetobacter spp.* e *Serratia spp.* e 1,71% de *P. mirabilis* (SOUSA et al., 2014).

Essa diferença encontrada nos diferentes estudos da literatura no que se refere aos microrganismos isolados pode ser explicada, já que estas taxas podem variar entre os hospitais, de acordo com a região geográfica (GOHEL et al., 2014).

Em relação à idade dos pacientes envolvidos neste estudo, 45,9% se encontravam na faixa etária entre 0-20 anos, seguido dos pacientes com idade entre 21-60 anos, conforme a Tabela 2, confirmando o maior número de isolamentos na Pediatria e UTI-RN. De Almeida Neto (2013) identificou a faixa etária adulta como a

frequente, com 44,3% dos isolamentos, seguido dos pacientes com idade entre 0 a 20 anos (30%), diferentemente desta pesquisa (DE ALMEIDA NETO, 2013).

Tabela 2 – Faixa etária dos pacientes admitidos no HUSM, no período de um ano (2012-2013), Santa Maria, RS.

<b>Faixa Etária</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
<b>0 – 20 anos</b>	45,8
<b>21-60 anos</b>	31,9
<b>Maior de 60 anos</b>	22,2

Já no que se refere à resistência, foram detectadas fenotipicamente o mecanismo ESBL em 25,67%, 20%, 7,14% e 1,54% em amostras de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. marcescens* e *P. aeruginosa*, respectivamente. Diferentemente de Dantas, que em sua pesquisa evidenciou taxas superiores, 32% para *E. coli* e 58% para *K. pneumoniae* (DANTAS, 2011). Já um estudo realizado na Turquia, foi detectado 60% e 10% de *K. pneumoniae* e *E. coli* produtoras de ESBL em amostras de sangue, respectivamente (SEREFHANOGLU et al., 2009).

A emergência de amostras produtoras de ESBL em isolados da família *Enterobacteriaceae*, especialmente em cepas de *K. pneumoniae* e *E. coli* vem crescendo nas diversas regiões do mundo e é um problema de grande importância clínica e epidemiológica nos hospitais, podendo variar de entre os nosocômios (SEREFHANOGLU et al., 2009; SHIJU et al., 2010).

Ainda, esta pesquisa demonstrou que, 28,57% e 7,14% dos isolados de *E. cloacae* e *S. marcescens*, respectivamente, foram caracterizados fenotipicamente como produtores do mecanismo de resistência AmpC. Dantas, em 2011 encontrou um total de 74,3% de *K. pneumoniae*, *E. coli* e *Enterobacter* spp. produtoras de AmpC (DANTAS, 2011). Estas diferenças ocorrem, pois, no Brasil, a prevalência de microrganismos produtores dos diferentes tipos de resistência varia entre as diferentes regiões geográficas e entre hospitais (MENDES et al., 2006; GOHEL et al., 2014).

Segundo Taneja et al., as beta-lactamases do tipo AmpC são mais raras que as ESBL (TANEJA et al., 2008), sendo que a incidência e a disseminação de

isolados produtores destes mecanismos de resistência estão diretamente associados a bactérias multiresistentes. Desta forma, as opções terapêuticas são limitadas, aumentando o risco de falha no tratamento nos pacientes infectados por estas cepas (KING-TING et al., 2009; SEREFHANOGLU et al., 2009).

## 4 CONCLUSÃO

- No período em que compreendeu este estudo 1080 amostras de sangue foram positivas, indicando ICS;
- Houve variação nos índices de hemoculturas positivas nos meses de fevereiro e março de 2013;
- Os cocos GP foram os prevalentes, sendo os *Staphylococcus* spp. responsáveis por aproximadamente 50% dos isolamentos;
- O *S. epidermidis* foi a espécie prevalente;
- Verificou-se que as hemoculturas acometem principalmente pacientes do sexo masculino, na faixa etária compreendida entre 0-20 anos, sendo que a unidade de hospitalar onde ocorreu o maior número de isolamento foi a Pediatria, juntamente da UTI-RN;
- Todos os microrganismos GP foram sensíveis frente a daptomicina, teicoplanina, linezolida e vancomicina;
- Todos os microrganismos GN apresentaram 100% de resistência frente a ampicilina;
- Entre os isolados, 42,31% foram cepas MRSCoN, além da presença de bactérias produtoras de ESBL, como *K. pneumoniae* (25,67%), *E. coli* (20%), *S. marcescens* (7,14%) e *P. aeruginosa* (1,54%). Ainda, *E. cloacae* (28,57%) e *S. marcescens* (14%) demonstraram mecanismo de resistência AmpC;
- Desta forma, as ICS devem ser investigadas com auxílio da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HUSM para que medidas sejam adotadas, reduzindo a incidência destas infecções, assim como os custos hospitalares e as taxas de morbi-mortalidade dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, R. E. História natural da sepse: artigo de revisão. **Bras Med.** n. 47, p. 69-76, 2010.

ALVAREZ-LERMA, F. et al. Gram-positive cocci infections in intensive care: guide to antibacterial selection. **Drugs.** v. 66, n. 6, p. 751-68, 2006.

ALVES, C. R. O.; GOMES M. M. F. Prevenção de infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva neonatal. **Rev Enferm UNISA.** n. 3, p. 63-9, 2002.

AMERICAN College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM). Care medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Crit Care Med.** n. 20, p. 864-74, 1992.

ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Crit Care Med.** n. 29, p. 1303-1310, 2001.

ANVISA – Agência Nacional da Vigilância Sanitária. **Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde neonatologia** - Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

ANVISA – Agência Nacional da Vigilância Sanitária. **Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar** - Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

ARAÚJO, M. R. E. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. **J Infect Control.** v. 1, n. 1, p. 08-19, 2012.

BANTAR, C. et al. A hospital wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: consumption, cost saving and bacterial resistance. **Clin Infect Dis.** n. 37, p. 180-6, 2003.

BARON, E. J. et al. **Blood Cultures IV.** Coordinating ed. E. J. Baron. 2005. ASM Press, Washington D.C.

CAUMO, K.; DUARTE, M.; CARGNIN, S. T. Resistência bacteriana no meio ambiente e implicações na clínica hospitalar. **Rev Liberato**. v. 11, n. 16, p. 89-188, 2010.

COCKERILL, F. R. et al. Optimal test parameters for blood cultures. **Clin Infect Dis**. n. 38, p. 1724-1730, 2004.

CORDEIRO, D. N. G. **Significância clínica da presença de *Staphylococcus coagulase negativo* isolados de recém-nascidos de uma unidade de terapia intensiva neonatal em Brasília - DF**. 2007. 143 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade de Brasília, Brasília, 2007.

COSGROVE, S. E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. **Clin Infect Dis**. v. 15, n. 42, p. S82-9, 2006.

CUNHA, M. N.; LINARDI, V. R. Incidência de bacteriemia em um hospital terciário do Leste de Minas Gerais. **Rev Med Minas Gerais**. n. 23, v. 2, p. 149-153, 2013.

DANTAS, R. C. C. **Bacteremia Hospitalar por bacilos Gram-negativos multiresistentes: Fatores de risco e detecção de ESBL, AmpC e metalo- $\beta$ -lactamase**. 2011. 57f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia e Imunologia Aplicada) - Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, 2011.

DA SILVA, I. **Infecção hospitalar: resistência a antibióticos**. 2007. 117f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Universidade de Aveiro, Portugal, 2007.

DE ALMEIDA NETO, J. A. R. **Características das hemoculturas em pacientes internados em um hospital universitário da cidade de Salvador, Bahia, de 2007 a 2011**. 2013. Monografia de Conclusão para conclusão do curso de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Salvador, Bahia, 2013.

DE SOUSA M. A. et al. Microrganismos Prevalentes em Hemoculturas de Pacientes da Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Escola de Goiânia, GO. **NewsLab**. n. 126, p. 88-94, 2014.

DEGORICIJA, W. A. et al. Intensive care units in Croatia: 2001 Survey. **CMJ**. v. 6, n. 43, p. 713-721, 2006.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign guidelines committee including the pediatric subgroup (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Crit Care Med.** n. 41, p. 580-637, 2013.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Crit Care Med.** n. 32, v. 3, p. 858-73, 2004.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive Care Med.** n. 36, p. 296-327, 2008.

DIAMENT, D. et al. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico - abordagem do agente infeccioso – diagnóstico. **Rev Bras Ter Intens.** v. 23, n. 2, p. 134-144, 2011.

DIAS, F. S et al. Clinical factors associated with mortality in septic shock. **Crit Care.** v. 11, n. 3, p. S9, 2007.

DIEKEMA, D. J. et al. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. **J Clin Microb.** v. 41, n. 8, p. 3655-3660, 2003.

DOS SANTOS, S. O. **Estudo de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. Multirresistentes do Hospital Universitário de Santa Maria.** 2014. 70f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2014.

FERNANDES, A. P. et al. Incidência bacteriana em hemoculturas no hospital das clínicas Samuel Libânio, Pouso Alegre, MG. **Rev Eletr Acerv Saud.** v. 2, p. 122-133, 2011.

FERNANDES, T. A. et al. Caracterização molecular de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos e produtoras de metalo- $\beta$ -lactamase isoladas em hemoculturas de crianças e adolescentes com câncer. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 43, n. 4, p. 372-376, 2010.

GARROD, D. et al. Midwifery. **BJOG.** n. 1, p. 149-57, 2011.

GAYNES, R.; EDWARDS, J. R. Nacional nosocomial infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. **Clin Infect Dis.** n. 45, p. 848, 2005.

GOHEL, K. et al. Bacteriological Profile and Drug Resistance Patterns of Blood Culture Isolates in a Tertiary Care Nephrourology Teaching Institute. **BioMed Res Inter.** p. 1-6, 2014.

GOLDMAN, L.; AUSELLO, D. A. Cecil-Tratado de Medicina Interna. 22. ed. São Paulo: Elsevier, 2005.

GUILARDE, A. O. et al. Bacteremias em pacientes internados em hospital universitário. **Rev Assoc Med Bras.** v. 53, n. 1, 2007.

GUTIÉRREZ, Z. M. N.; GARCÍA-RODRÍGUEZ, J. A. National multicenter survey: the use of intravenous antimicrobial agents. **Rev Esp Quimioter.** v. 19, n. 4, p. 349-56, 2006.

HARBARTH, S. et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. **Am J Med.** v. 115, n. 7, p. 529-35, 2003.

HENKIN, C. S. et al. Sepsis: uma visão atual. **Scient Med.** v. 3, n. 19, p. 135-45, 2009.

HODGIN, K. E.; MOSS, M. The epidemiology of sepsis. **Curr Pharm Des.** n. 14, v. 19, p. 1833-9, 2008.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N Engl J Med.** n. 348, p. 138-50, 2003.

KASPER, D. FAUCI, A. **Doenças Infecciosas de Harrison.** 2 ed. Porto Alegre: Ed. AMGH editora LTDA, 2015. 1164p.

KING-TING, L. et al. Characterization of multidrug resistant ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from hospitals in Malaysia. **J Biom Biotech.** v. 2009, p. 1-10, 2009.

KONEMAN, E. W. et al. **Diagnóstico Microbiológico**. 6 ed. Rio de Janeiro: Ed. Médica e Científica, 2006. 1465p.

KUMAR, A. et al. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Crit Care Med**. n. 34, p. 1589-96, 2006.

LEE, A. et al. Detection of bloodstream Infection in adults: How many blood cultures are needed. **J Clin Microbiol**. n. 45, v. 11, p. 3546-3548, 2007.

LEVY, M. M. et al. International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med**. v. 31, n. 4, p. 1250-6, 2003.

MARTIN, G. S. et al. Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N Engl J Med**. n. 348, p. 1546-1554, 2003.

MARTIN, G. S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. **Expert Rev Anti Infect Ther**. n. 10, v. 6, p. 701-6, 2012.

MENDES, R. E. et al. Metallo- $\beta$ -lactamases. **J Path Lab Med**. v. 42, p. 103-113, 2006.

MICEK, S. T. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment. **Antim Agent Chem**. v. 49, n. 4, p. 1306-1311, 2005.

MITT, P. et al. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. **The J Hosp Infect**. v. 71, n. 4, p. 365-370, 2009.

MUNFORD, R. S. **Sepsis, severe sepsis and septic shock**. In: Mendell GL, Bennett GE, Dloin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Elsevier. 2005. p. 906-26.

MUNSON, E. L. et al. Detection and treatment of bloodstream infection: laboratory reporting and antimicrobial management. **J of Clin Microbiol**. n. 41, p. 495-497, 2003.

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION SURVEILLANCE (NNIS) SYSTEM REPORT, Data summary from January 1992 – June 2001, issued August 2001. **Am J Infect Control**. v. 29, p. 404-421, 2001.

NATOLI, S. et al. Characterization of coagulase-negative staphylococcal isolates from blood with reduced susceptibility to glycopeptides and therapeutic options. **BMC Infect Dis**. n. 9, 2009.

NIEDERMAN, M. S. The importance of de-escalating antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. **Semin Respir Crit Care Med**. v. 27, n. 1, p. 45-50, 2006.

OLIVEIRA, A. C.; SILVA, R. C. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: Uma Revisão. **Rev Elet de Enf**. v. 10 n. 1, p. 189-197, 2008.

OLIVEIRA, A. C.; KOVNER, C. T.; SILVA, R. S. Nosocomial Infection in an Intensive Care Unit in a Brazilian University Hospital. **Rev Lat Am Enf**. v. 18, n. 2, p. 233-239, 2010.

OLSSON, E. et al. Coagulase-negative staphylococci isolated from sternal wound infections after cardiac surgery: attachment to and accumulation on sternal fixation stainless steel wires. **Apmis**. n. 115, p. 142-51, 2007.

PAIANO, M.; BEDENDO, J. Resistência antimicrobiana de amostras de *Staphylococcus aureus* isoladas de recém-nascidos saudáveis. **Rev Eletr Enf**. v. 11, n. 4, p. 841-6, 2009.

PANCERA, C. F. et al. Sepsis grave e choque séptico em crianças com câncer: fatores preditores de óbito. **Rev Assoc Med Bras**. v. 50, n. 4, p. 439-43, 2004.

PEREZ, M. C. A. **Epidemiologia, diagnóstico, marcadores de imunocompetência e prognóstico da sepse**. 2009. 99f. Tese - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

PINHEIRO, M. S. B. **Epidemiologia da infecção hospitalar e mortalidade intra-hospitalar de uma unidade de terapia intensiva neonatal em hospital de referência regional de São Paulo**. 2008. 133f. Dissertação - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

RIGATTI, F. et al. Bacteremias por *Staphylococcus* coagulase negativos oxacilina resistentes em um hospital escola na cidade de Santa Maria, Estado do Rio Grande do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 43, n. 4, p. 686-90, 2010.

RODRIGUES, M. R. **Prevalência e perfil de sensibilidade de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) no Hospital Universitário de Santa Maria**. 2013. 66f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2013.

ROSENTHAL, V. D. et al. The attributable cost, length of hospital stay, and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: A prospective, matched analysis. **Am J Infect Control**. v. 8, n. 31, p. 475-80, 2003.

RUSSEL, J. A. Management of sepsis. **N Engl J Med**. v. 13, n. 355, p. 1699-713, 2006.

SALES, J. A. L. et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. **Rev Bras Ter Intensiva**. n. 18, v. 1, p. 9-17, 2006 .

SENTALIN, P. B. R. **Sepse e choque séptico em crianças em unidade de terapia intensiva: epidemiologia e fatores de risco para óbito**. 2003. 108f. Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

SEREFHANOGLU, K. et al. Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: Risk Factors for Multidrug Resistance. **Braz J Infect Dis**. v. 13, n. 6, p. 403-407, 2009.

SHIJU, M. P.; YASHAVANTH, R.; NARENDRA, N. Detection of extended spectrum beta-lactamase production and multidrug resistance in clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* in mangalore. **J Clin Diag Res**. v. 4, n. 3, p. 2442-2445, 2010.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care**. n. 8, v. 4, p. R251-60, 2004.

SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. Sepse: atualidades e perspectivas. **Rev Bras Ter Intensiva**. n. 23, v. 2, p. 207-216, 2011.

SOGAYAR, A. M. et al. Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. COSTS - A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomics**. n. 26, v. 5, p. 425-34, 2008.

SPRUNG, C. I. et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the sepsis occurrence in acutely ill Patients (SOAP) study. **Intensive Care med**. n. 32, p. 421-7, 2006.

TANEJA, N. et al. Occurrence of ESBL & Amp-C b-lactamases & susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated UTI. **Indian J Med Res**. v. 127, p. 85-88, 2008.

TURNIDGE, J. Impact of antibiotic resistance on the treatment of sepsis. **Scand J Infect Dis**. v. 9, n. 35, p. 677-82, 2003.

VELASCO, E. et al. Bloodstream infection surveillance in a cancer center: a prospective look at clinical microbiology aspects. **Clin Microbiol Infect**, v. 6, n. 10, p. 542-549, 2004.

VIANA, P. P. A. et al. Incidência bacteriana em hemoculturas de recém-nascidos e perfil de suscetibilidade frente aos antimicrobianos. **Rev Bio Farm**. v. 1. n. 5, p. 102-110, 2011.

VINCENT, J. I. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. **Crit Care Med**. n. 25, p. 372-4, 1997.

VINCENT, J. I. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. **Crit Care Med**. n. 34, p. 344-53, 2006.

VINCENT, J. L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. **Lancet**. n. 361, p. 2068-77, 2003.

WEINSTEIN, M. P. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. **J Clin Microbiol**. v. 41, n. 6, p. 2275-8, 2003.

WISPLINGHOFF, H. et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Clin Infect Dis**. n. 39, p. 309-317, 2004.

ZANON F. et al. Sepsis na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. **Rev Bras Ter Intens.** v. 2, n. 20, p. 128-34, 2008.

## ANEXOS

### Anexo A - Carta de aceite da Revista Cubana de Farmácia

# revista cubana de FARMACIA

---

La Habana, 22 de julio de 2014

A quién pueda interesar:

Hacemos constar que el artículo **Análise do Perfil de Sensibilidade frente aos antimicrobianos de bactérias isoladas de bacteremias em um Hospital Universitário**, de Roberta Filipini Rampelotto<sup>1</sup>, Rosmari Hörner<sup>2</sup>, Rosiéli Martini<sup>3</sup>, Melise Silveira Nunes<sup>1</sup>, Litiérri Razia Garzon<sup>1</sup>, Silvana Oliveira Dos Santos<sup>3</sup>, Angelita Bottega<sup>4</sup>, de UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil, debe salir publicado en la Revista Cubana de Farmacia Vol. 49, No. 1, ene-mar 2015.

Atentamente,



Manuel Cue Bruguera

Editor

<http://www.sld.cu/sitios/revfarmacia/index.php>