

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Giovanna Danielle dos Santos**

**Katherine Cássia De Donato**

**ANÁLISE DO IMPACTO NA LETALIDADE POR SEPSE APÓS A  
IMPLANTAÇÃO DE UM PROTOCOLO GERENCIADO**

**São Paulo**

**2017**

**Giovanna Danielle dos Santos**

**Katherine Cássia De Donato**

**ANÁLISE DO IMPACTO NA LETALIDADE POR SEPSE APÓS A  
IMPLANTAÇÃO DE UM PROTOCOLO GERENCIADO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Dyana Henriques Alves, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2017**

**Giovanna Danielle dos Santos**  
**Katherine Cássia De Donato**

**ANÁLISE DO IMPACTO NA LETALIDADE POR SEPSE APÓS A  
IMPLANTAÇÃO DE UM PROTOCOLO GERENCIADO**

São Paulo, 01 de novembro de 2017.

---

Professor Orientador: Dyana Henriques Alves

---

Professor Examinador: Marjorie Mendes Marini e Souza

## DEDICATÓRIA

*“Dedico este trabalho à minha avó, Marlene Danielle (in memorian), que sempre me ajudou muito e infelizmente não pôde ver o resultado de toda sua dedicação. Espero que esteja orgulhosa de mim aí no céu.”*

***Giovanna Danielle***

*“Dedico este trabalho à minha mãe, Rosângela, que me apoiou emocionalmente em todos os momentos e que acreditou na minha escolha profissional desde o início.”*

***Katherine De Donato***

## AGRADECIMENTOS

*“Gostaria de agradecer a Deus por ter me dado a oportunidade e a força necessária para superar todos os obstáculos que tive ao longo desses 4 anos. Agradeço a todos os professores que me auxiliaram e fizeram parte da minha formação, em especial, quero agradecer a professora Leila Borracha que me ajudou muito em uma fase difícil da minha vida. Além disso, muito obrigada Dyana Henriques por ter aceito nosso trabalho e nos orientar com toda a paciência do mundo. Gostaria também de agradecer à toda a equipe de CCIH que nos auxiliou e estavam dispostos a ajudar em todos os momentos e ao Dr. Ícaro que esteve presente desde o início do projeto e foi uma das pessoas responsáveis para que isso desse certo. Agradeço muito a minha dupla, que apesar de todas as dificuldades que tivemos, fez com que pudéssemos concluir juntas esse trabalho. Por fim, gostaria de agradecer minha família, meu pai por ter proporcionado meus estudos e mesmo sendo difícil, nunca negou nada em relação a isso, minha madrinha Déborah e ao meu avô Paschoal por terem sido responsáveis pela minha escolha profissional, uma área que eu amo e me encontrei. Agradeço minha mãe e minha avó por se preocuparem comigo em relação às noites sem dormir e ao meu cansaço e estarem sempre à disposição para tudo que eu precisasse.”*

**Giovanna Danielle dos Santos**

*“Agradeço primeiramente **à Deus, aos meus pais e avós** que fizeram com que minha graduação fosse possível. Obrigada pelo apoio e palavras de conforto nos momentos difíceis. Agradeço também os meus supervisores de estágio, **Prof. Leila Borracha e Prof. Adriano Pereira**, que durante todo esse ano, estiveram disponíveis para me auxiliar. Um agradecimento especial ao **Dr. Ícaro, Lígia, Márcia, Cristiane, Luciana, Paula e meus colegas de estágio, Ingrid, Marcella, Gustavo e Fernanda** do setor de CCIH do Hospital Alemão Oswaldo Cruz que, contribuíram, cada um, com uma parte valiosa do meu amadurecimento profissional,  muito obrigada! Agradeço também a **Giovanna**, pela parceria nesse projeto e por ter acreditado nele até o fim. Por fim (e não menos importante), agradeço à minha orientadora, **Dyana Henriques Alves**, pela paciência, compreensão e principalmente por ser a responsável por me apresentar a área mais linda do mundo: a **MICROBIOLOGIA.**”*

**Katherine Cássia De Donato**

***“Entrega Teu caminho ao Senhor, confia nele e o mais, Ele fará.” Salmos 37:5.***

SANTOS, G.D; DONATO, K.C.D. **Análise do impacto na letalidade por sepse após a implantação de um protocolo gerenciado.** 2017. 45f. [Trabalho de conclusão de curso] - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

A sepse pode ser definida como uma disfunção potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro e associada a uma infecção, sendo uma síndrome e não uma doença. É considerada como uma ativação precoce de resposta pró e anti-inflamatórias. No decorrer dos anos houve um aumento da incidência da sepse, relacionado, possivelmente, ao aumento do número de pacientes de risco. A síndrome pode ser classificada em sepse e choque séptico, dependendo do grau de evolução e sintomas apresentados. As chances de óbito aumentam de forma diretamente proporcional à demora no diagnóstico. Pacientes apresentam perfis clínicos bastante variados, portanto, existem pesquisas com o intuito de estabelecer protocolos auxiliares e facilitadores do trabalho dos profissionais da saúde capazes de definir estratégias de monitoramento e cuidados intensivos. Objetivos: Avaliar o impacto na redução da letalidade por sepse após implantação de um protocolo gerenciado de sepse no Hospital Alemão Oswaldo Cruz no período de outubro de 2011 a setembro de 2016 e descrever o perfil microbiológico dos casos de sepse com etiologia definida. Métodos: estudo do tipo *quasiexperimental*, cujas intervenções foram: 1) implantação de um protocolo de reconhecimento e tratamento inicial de sepse; 2) criação de um time de resposta rápida (código amarelo) para atendimento de pacientes com sepse. De acordo com os tempos de intervenções, a população foi dividida em A, B e C. Foram incluídos todos os pacientes admitidos por sepse dentro do período estudado. Foram descritas as seguintes variáveis clínicas e demográficas de cada população e realizada uma análise descritiva dos micro-organismos envolvidos e seu perfil de sensibilidade. Os testes estatísticos foram bicaudais e  $p < 0,05$  foi considerado significativo. As análises dos dados foram realizadas utilizando o software Epi Info™ versão 7. Resultados: Foram incluídos ao estudo 961 pacientes. Entre o período B e C, no qual houve a implantação do código amarelo, foi vista uma queda significativa na letalidade por sepse em 30 dias, com as taxas de 36,6% e 29%, respectivamente. Os micro-organismos mais frequentes nos três períodos foram *Staphylococcus coagulase negativo*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Conclusão: A sepse na maioria das vezes, está relacionada com alterações do sistema respiratório e os micro-organismos mais isolados nos casos são cocos Gram positivos e bacilos Gram negativos. A grande taxa de óbito dessa síndrome está relacionada, entre outros fatores, à demora do diagnóstico. Por isso, a criação de protocolos e times de resposta rápida, que tem como intuito a diminuição do tempo entre entrada hospitalar e diagnóstico é muito importante.

**Palavras-chave:** Sepse. Protocolo gerenciado. Letalidade por sepse. Código amarelo.

SANTOS, G.D; DONATO, K.C.D. **Analysis of the impact on sepsis lethality after the implementations of a managed protocol**. 2017. 45f. [Completion of course work] - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

Sepsis can be defined as a potentially fatal dysfunction caused by a dysregulated host response and associated with an infection, being a syndrome rather than a disease. It is considered as an early activation of pro and anti-inflammatory responses. Over the years there was an increase in the incidence of sepsis, possibly related to an increase in the number of patients at risk. The syndrome can be classified into sepsis and septic shock, depending on the degree of evolution and symptoms presented. The chances of death increase directly proportional to the delay in diagnosis. Patients present very varied clinical profiles, therefore, there are researches with the intention of establishing protocols that are supportive and facilitate the work of health professionals capable of defining strategies for monitoring and intensive care. Objectives: To evaluate the impact on the reduction of sepsis lethality after implantation of a managed sepsis protocol at the Hospital Alemão Oswaldo Cruz from October 2011 to September 2016 and to describe the microbiological profile of sepsis cases with defined etiology. Methods: A *quasiexperimental* type study whose interventions were: 1) implantation of a protocol for recognition and initial treatment of sepsis; 2) Creation of a rapid response team (yellow code) to care for patients with sepsis. According to intervention times, the population was divided into A, B and C. All patients admitted for sepsis within the study period were included. The following clinical and demographic variables of each population were described and a descriptive analysis of the microorganisms involved and their sensitivity profile were performed. The statistical tests were two-tailed and  $p < 0.05$  was considered significant. Data analyzes were performed using Epi Info™ version 7 software. Results: A total of 961 patients were included in the study. Between period B and C, in which the yellow code was implanted, a significant drop in 30-day sepsis lethality was observed, with rates of 36.6% and 29%, respectively. The most frequent microorganisms in the three periods were *Staphylococcus coagulase negative*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Conclusion: Sepsis in most cases is related to the respiratory system and the most isolated microorganisms in the cases are Gram positive cocci and Gram negative bacilli. The large death rate of this syndrome is related, among other factors, the delay of diagnosis. Therefore, the creation of protocols and teams of rapid response that has the intention to decrease the time between hospital arrival and diagnosis is very important.

**Keywords:** Sepsis. Managed protocol. Lethality due to sepsis. Yellow code.

## LISTA DE SIGLAS

AKIN	Acute Kidney Injury Network
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BGNF	Bacilo Gram negativo fermentador
BGNNF	Bacilo Gram negativo não fermentador
CCI	Índice de Comorbidades Charlson
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
PAM	Pressão arterial média
qSOFA	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
SAPS III	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
2 OBJETIVOS .....	16
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	17
3.1 Estrutura e aspectos morfológicos da célula bacteriana e fúngica.....	17
3.2 Principais micro-organismos envolvidos na sepse .....	18
3.3 Diagnóstico e escores prognósticos.....	21
3.4 Tratamento .....	24
4 MÉTODOS .....	25
5 RESULTADOS .....	28
5.1 Dados demográficos .....	28
5.2 Dados microbiológicos .....	31
6 DISCUSSÃO .....	36
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

# 1 INTRODUÇÃO

A sepse pode ser definida como uma disfunção potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro e associada a uma infecção. É definida como uma síndrome e não como doença, podendo ser identificada por meio de um conjunto de sinais e sintomas clínicos (SINGER *et al*, 2016). Com as novas definições de sepse, o conceito de sepse grave foi abolido (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2017). Os sintomas podem ser iniciados por uma infecção bacteriana, fúngica ou viral e incluem febre, leucocitose ou leucopenia (DELANO; WARD, 2016). Sepse é atualmente considerada como uma ativação precoce de resposta pró e anti-inflamatórias, juntamente com alterações em outras vias não inflamatórias como, cardiovasculares, neuronais, bioenergéticas, metabólicas e de coagulação (SINGER *et al*, 2016).

Com o novo conceito, a síndrome pode ser classificada em sepse e choque séptico, dependendo do grau de evolução e sintomas apresentados (Quadro 1). As chances de óbito aumentam de forma diretamente proporcional à demora no diagnóstico (TIMSIT; PERNER, 2016). A evolução da sepse para choque séptico, por exemplo, pode ocorrer nas primeiras 24 horas de hospitalização e, nesses casos, a taxa de mortalidade é de 65,3% (BERTULLO *et al*, 2016; NETO *et al*, 2015). O diagnóstico precoce do quadro infeccioso diminui consideravelmente a chance da evolução para um quadro de sepse e conseqüentemente, a mortalidade associada a essa condição (WESTPHALL; LINO, 2015).

**Quadro 1 - Comparação entre a nomenclatura antiga de sepse e a nova classificação utilizada.**

<b>Classificação antiga</b>	<b>Classificação atual (a ser usada)</b>	<b>Característica</b>
Sepse	<b>Infecção sem disfunção</b>	Infecção suspeita ou confirmada, sem disfunção orgânica, de forma independente da presença de sinais de SRIS.
Sepse grave	<b>Sepse</b>	Infecção suspeita ou confirmada associada a disfunção orgânica, de forma independente da presença de sinais de SRIS.
Choque séptico	<b>Choque séptico</b>	Sepse que evoluiu com hipotensão não corrigida com reposição volêmica (PAM $\leq$ 65 mmHg), de forma independente de alterações de lactato.

Fonte: (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2017).

No decorrer dos anos houve um aumento da incidência da sepse, relacionado, possivelmente, ao aumento do número de pacientes de risco, como idosos e imunocomprometidos, além do uso de técnicas invasivas como cateteres, tubos endotraqueais, entre outros (TIMSIT; PERNER, 2016; MOREIRA *et al*, 2016). Além disso, a partir dos anos 90, observou-se um aumento na frequência de micro-organismos multirresistentes, característica que contribuiu para a dificuldade no tratamento dos pacientes e piora no prognóstico (ROSA; LEÓN; JAMES, 2016).

Considerada uma grande ameaça para a saúde pública, a sepse ocupa o 11º lugar entre as principais causas de morte, atingindo mais de 1,6 milhões de pessoas por ano nos Estados Unidos (GOODWIN *et al*, 2016). No contexto global, essa condição pode contribuir em até 5,3 milhões de mortes por ano (TIMSIT; PERNER,

2016). Além disso, a presença de comorbidades e o agente etiológico envolvido influenciam no seu prognóstico (SÃO PEDRO; MORCILLO; BARACAT, 2015).

Os quadros de sepse são identificados, na maioria das vezes, em ambientes hospitalares, e passam a ser um fator de preocupação quando se trata de pacientes gravemente doentes, pelas chances de agravamento do quadro clínico. É uma das principais causas de internação nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI's) (TIMSIT; PERNER, 2016; GOODWIN *et al*, 2016). Em pacientes cirúrgicos, por exemplo, o desenvolvimento da sepse está relacionado com o aumento do tempo de permanência hospitalar (WAWROSE *et al*, 2016).

Os pacientes nas UTI's não possuem uma avaliação a todo instante do quadro de sepse. Modelos atuais, utilizados com intuito de diagnosticar a sepse, levam em consideração sinais como, temperatura, função renal e dados laboratoriais. Dessa forma, a identificação do quadro é tardia, permitindo seu avanço e interferindo em um bom prognóstico. Estudos recentes demonstraram que os profissionais utilizam características fisiológicas como frequência cardíaca, taxa de respiração e oximetria, em conjunto com dados do registro médico, para obter um diagnóstico precoce de sepse (GUNNARSDOTTIR *et al*, 2016).

Não existe teste diagnóstico específico para essa condição. Entretanto, o exame considerado padrão-ouro, nos casos de bacteremia, é a hemocultura, a qual permite detectar se há ou não a presença de algum micro-organismo no sangue. As condições que mais evoluem para um quadro de sepse são, geralmente, bacteremias sem foco inicial e meningites (CHAUDHARI; SHAH; GOSAI, 2015). Segundo Rosa; León; James, (2016), os microrganismos mais relacionados com quadros sépticos são os cocos Gram positivos e os bacilos Gram negativos.

Não há uma avaliação adequada da terapia antimicrobiana após a realização das hemoculturas. Os antibióticos corretos, administrados no momento certo, contribuem para uma recuperação eficaz do doente (KORBER *et al*, 2017). O método de cultura é um dos mais importantes para identificação do patógeno em processos infecciosos e, dessa forma permite que haja uma antibioticoterapia adequada, por isso, deve existir rapidez do processo de comunicação entre o laboratório e o médico encarregado (YOKOTA *et al*, 2014; KORBER *et al*, 2017).

Ao contrário de muitas outras síndromes, não há um tratamento específico para sepse. Cuidados de suporte que incluem a utilização de oxigênio, fluidos intravenosos, antibióticos, vasopressores e suporte mecânico de órgãos são as medidas mais utilizadas (BERRY; PATEL; BRETT, 2017). De acordo com as normas internacionais para o tratamento de sepse ou choque séptico, a administração de antibióticos deve ocorrer dentro da primeira hora após a descoberta do quadro, permitindo um impacto na diminuição da mortalidade (YOKOTA *et al*, 2014).

Pacientes apresentam perfis clínicos bastante variados, portanto, existem pesquisas com o intuito de estabelecer protocolos auxiliares e facilitadores do trabalho dos profissionais da saúde capazes de definir estratégias de monitoramento e cuidados intensivos (NETO *et al*, 2015). Esses protocolos têm como intuito reverter às alterações hemodinâmicas como hipovolemia, vasorregulação, supressão miocárdica e aumento das demandas metabólicas. (WAWRZENIAK *et al*, 2015).

Com o intuito de diagnosticar a sepse, há alguns anos eram utilizados os critérios da Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) baseados na contagem de glóbulos brancos, temperatura e frequência cardíaca. Com o passar dos anos, observou-se que alterações nesses parâmetros eram comuns em muitos pacientes hospitalizados. Dessa forma, sistemas como o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), passaram a ser utilizados. O SOFA analisa seis sistemas orgânicos (respiratório, coagulação, hepático, cardiovascular, nervoso e renal) graduando entre zero e quatro pontos de acordo com o grau de disfunção (SINGER *et al*, 2016). Outro sistema utilizado desenvolvido em coorte mundial é o de prognóstico *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS III) (JUNIOR *et al*, 2010).

Apesar da significativa redução na mortalidade, esses métodos ainda são poucos aplicados e não são adotados de forma sistemática. Por conta disso, há uma escassez de dados, o que leva a necessidade de mais publicações nessa área, já que está em constante mudança e evolução, para que haja um aumento no número de profissionais qualificados e na compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da sepse em suas diferentes formas (KOENIG *et al*, 2010; NETO *et al*, 2015).

Também há uma escassez nos dados epidemiológicos no Brasil, dessa forma, a obtenção de novos dados sobre a incidência, mortalidade, principais

causas, antibioticoterapia utilizada e os microrganismos envolvidos, possibilitaria uma melhor avaliação das condutas frente a essa síndrome, já que com novos dados poderíamos observar se os protocolos existentes estão sendo aplicados de forma eficaz (SANTOS *et al*, 2015).

## **2 OBJETIVOS**

1 Avaliar o impacto na redução da letalidade por sepse após implantação de um protocolo gerenciado no Hospital Alemão Oswaldo Cruz no período de outubro de 2011 a setembro de 2016.

2 Descrever o perfil microbiológico dos casos de sepse com etiologia definida.

## 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1 Estrutura e aspectos morfológicos da célula bacteriana e fúngica

#### 3.1.1 Célula bacteriana

As bactérias são organismos unicelulares e podem se apresentar de formas esféricas, cilíndricas ou espiraladas, denominadas respectivamente de cocos, bacilos e espirais. Não possuem membrana nuclear, mitocôndria, complexo de Golgi e retículo endoplasmático. (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; TRABULSI; ALTERTHUM, 2015). São chamados de procariotos e se reproduzem por fissão binária. Existem milhares de espécies bacterianas, que podem ser diferenciadas além da forma, por fatores como, necessidades nutricionais e fonte de energia (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

As bactérias têm uma parede celular complexa, responsável por classificá-las em Gram positivas, Gram negativas e BAAR (Bacilos álcool-ácido resistentes). O primeiro grupo apresenta uma camada espessa de peptidoglicano, contendo ácidos teicoicos. Esses ácidos podem ser divididos em lipoteicoicos, que atravessam a camada de peptidoglicano e ligam-se a membrana plasmática e ácidos teicoicos da parede, inseridos nessa camada. O peptidoglicano é de grande importância para a estrutura e sobrevivência bacteriana. (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

No caso das bactérias Gram negativas, a camada de peptidoglicano é mais fina e uma membrana externa está sobreposta. A fina camada está ligada a lipoproteínas na membrana externa. A região entre as duas camadas é chamada de espaço periplasmático. Nesse espaço ficam armazenados diversos componentes importantes para a célula bacteriana, como proteínas, açúcares, enzimas e também alguns fatores líticos de virulência (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; TRABULSI; ALTERTHUM, 2015; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). No caso dos BAAR, são um grupo caracterizado por resistir ao descolorimento pelo álcool-ácido devido ao alto teor lipídico de sua parede celular e por isso, não se coram facilmente (BROOKS *et al*, 2014).

### 3.1.2 Célula fúngica

Os fungos são organismos eucariotos, ou seja, apresentam um ou mais núcleos com membrana nuclear, sendo classificados em leveduras (fungos unicelulares) ou fungos filamentosos (pluricelulares). Apresentam uma parede celular rígida, composta por quitina, glicana e uma membrana composta principalmente de ergosterol (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

As leveduras se reproduzem por brotamento, no qual a célula se modifica, forma pequenas protuberâncias na superfície da célula que se desenvolvem e desprendem-se. Essas células podem se alongar e originar pseudo-hifas, que produzem geralmente colônias redondas e pastosas. Em contrapartida, os fungos filamentosos apresentam colônias conhecidas pelo aspecto aveludado, cotonoso e com variedade de cores. São constituídos de micélios, que consiste em uma massa de ramificação formada por um conjunto de hifas. As hifas são divididas em septadas, quando apresentam divisões nas paredes transversais ou cenocíticas, quando não contém septos (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

### 3.2 Principais micro-organismos envolvidos na sepse

Os principais micro-organismos encontrados em casos de sepse são *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (SITNIK *et al*, 2014). Outro estudo mostrou que em casos de sepse neonatal o principal micro-organismo encontrado foi o *Staphylococcus* coagulase negativo (ROMANELLI *et al*, 2016).

As espécies de *Candida* são patógenos oportunistas e foi estabelecido que colonizam o trato gastrointestinal e por translocação atingem a corrente sanguínea. Outro modo de alcançarem o sangue é por meio da contaminação de cateteres vasculares. Sua patogenicidade se deve aos seus fatores de virulência que incluem transição brotamento-hifa, capacidade de adesão aos tecidos, hidrofobicidade da superfície celular, presença de mananas (polissacarídeo) e secreção de proteases e fosfolipases (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

A transformação de levedura para hifa é uma resposta ao microambiente e mostrou-se ser regulada pelo pH. Elas apresentam um mecanismo chamado de

tigmotropismo, que faz com que ao entrar em contato com uma superfície, a hifa cresça, facilitando sua infiltração em epitélios. Essa capacidade de transformação e conseqüentemente uma facilidade em se adaptar a diferentes microambientes é chamada de mudanças fenotípicas (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

*Streptococcus pneumoniae*, comumente chamado de pneumococo, é um coco Gram positivo disposto em cadeia. Como as demais espécies do gênero, são anaeróbios facultativos e apresentam bom crescimento em ágar sangue (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015). É encontrado principalmente na orofaringe e nasofaringe de crianças e adultos que convivem em ambientes com crianças. A introdução de vacinas anti-pneumocócica reduziu a incidência da doença pneumocócica, porém, ela ainda é uma das principais causas de mortalidade e morbidade e o pneumococo ainda é frequentemente relacionado a casos de pneumonias, meningites, sinusites e bacteremias (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Grande parte dos indivíduos é colonizada por pelo menos um tipo de *Streptococcus pneumoniae*. A colonização da nasofaringe é fator determinante para que haja a infecção, uma vez que, a transmissão ocorre de pessoa para pessoa por meio de gotículas/aerossóis. No entanto, a maioria dos indivíduos colonizados permanece assintomática (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

No gênero *Staphylococcus*, a espécie *Staphylococcus aureus* e o grupo *Staphylococcus* coagulase negativa são as mais comuns na sepse (SITNIK *et al*, 2014; ROMANELLI *et al*, 2016). O nome do gênero refere-se à forma como estão dispostos (semelhante a cachos de uvas), embora, quando vistos em amostras clínicas, possam se apresentar em células únicas ou aos pares (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

*Staphylococcus aureus* é uma das bactérias patogênicas mais importantes, principalmente por estar relacionado com uma grande variedade de infecções e nos últimos anos, ter sido relacionada com infecções hospitalares causadas por linhagens multirresistentes. Pode ser encontrado em várias partes do corpo e o percentual de portadores é em torno de 30% a 50%. Além disso, é uma das principais causas de bacteremias, geralmente relacionadas ao uso de cateteres

venosos e por isso, mais comuns em pacientes internados (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

Dentre a categoria dos *Staphylococcus* coagulase negativa, a espécie *Staphylococcus epidermidis* é a mais comum. É um colonizante natural da pele e mucosas de indivíduos saudáveis e são bactérias com um número reduzido de enzimas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015). Essas infecções ocorrem geralmente em hospitais e estão associadas também a cateteres venosos e *shunts*, produzindo uma camada polissacarídica, chamada de biofilme, que se liga aos dispositivos, facilitando a ocorrência de bacteremias persistentes, já que o micro-organismo tem acesso facilitado à corrente sanguínea (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

A família Enterobacteriaceae engloba bactérias ubiquitárias e bacilos Gram negativos fermentadores de glicose. Estão presentes na microbiota do homem e são comensais. Alguns micro-organismos podem causar infecções oportunistas, dentre eles, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

*Escherichia coli* é o micro-organismo mais comum do gênero. Está relacionada a infecções do trato gastrointestinal e urinário, além de casos de meningite e sepse. As infecções do trato urinário e gastrointestinal são origens dos casos de sepse e a mortalidade está relacionada com o comprometimento da imunidade do paciente ou quando a infecção primária tem foco no abdômen e no sistema nervoso central (FRIGATTO; FERNANDES; VAZ, 2008). Alguns sorotipos estão relacionados a fatores de virulência específicos, como adesinas e exotoxinas. Essas linhagens são subdivididas em cinco principais grupos: enterotoxigênica (ETEC), enteropatogênica (EPEC), enteroagregativa (EAEC), enterohemorrágica (EHEC), enteroinvasiva (EIEC), relacionadas com casos de gastroenterites e um grupo de *Escherichia coli* relacionado a infecções extra intestinais (ExPec) (MORENO *et al*, 2010).

O gênero *Klebsiella* possui cinco espécies, *Klebsiella granulomatis*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca* e *Klebsiella pneumoniae*, sendo esta última, a mais isolada em amostras clínicas. A *Klebsiella pneumoniae*, em cerca de 30% dos indivíduos normais, está presente nas fezes e, em menor frequência na nasofaringe. É um importante micro-organismo no âmbito hospitalar,

principalmente em pacientes imunocomprometidos e que são etilistas e diabéticos, pois, nesses casos há uma maior colonização na orofaringe, o que favorece o desenvolvimento de uma pneumonia. Comprometem também o trato urinário levando a casos de sepse com alta taxa de mortalidade (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

*Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo Gram negativo, que pode ser encontrado em diversos ambientes como água e solo. É conhecida por causar infecções em indivíduos imunocomprometidos, como vítimas de queimaduras e pacientes com câncer. É uma bactéria toxigênica, invasiva e mesmo em ambientes desfavoráveis, cresce com facilidade. Essas bactérias podem infectar vários sítios e são comuns em ambientes hospitalares, devido ao alto uso de dispositivos como cateteres, tubos de respiração e ventiladores mecânicos (GARCIA; LEITE, 2008).

### **3.3 Diagnóstico e escores prognósticos**

O diagnóstico de sepse é considerado um desafio e quanto mais precoce, maiores são as chances de sobrevivência do paciente. Sabe-se que as primeiras seis horas são cruciais e se tomadas no tempo certo, às medidas intensivas têm impacto direto na redução da mortalidade (RIVERS *et al*, 2005).

Em razão disso, o uso de protocolos clínicos gerenciados que auxiliem no diagnóstico e também no tratamento, têm sido cada vez mais uma opção positiva para as instituições (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2017).

A atual definição de sepse pressupõe uma condição infecciosa na qual há disfunção de órgãos presente. Entre essas disfunções, estão: hipotensão, oligúria, elevação da creatinina, plaquetopenia, acidose metabólica (*deficit* de bases e/ou lactato alterado), rebaixamento do nível de consciência e aumento considerável de bilirrubinas. A identificação desses sinais é um ponto fundamental e quando não houver outro quadro que possa explicar essa condição, o ideal é que se presuma o quadro séptico, iniciando de forma imediata as ações contidas no protocolo da instituição (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2017).

As seis primeiras horas de atendimento envolvem o reconhecimento de um possível paciente de risco. Esse reconhecimento é feito a partir da análise dos sinais

e sintomas apresentados e sua iminente chance de evolução para disfunção orgânica. Há três recomendações básicas nesse momento: coleta de hemoculturas, lactato e início imediato da antibioticoterapia – recomenda-se que seja realizada na primeira hora. Além disso, deve haver o chamado “pacote de manutenção”, em que o cuidado com o paciente é contínuo, ou seja, todo paciente com o diagnóstico de sepse, enquanto internado, precisa de monitoramento e avaliações constantes (BOECHAT; BOECHAT, 2010).

Com o intuito de quantificar a gravidade de cada caso, avaliando os prognósticos de forma a melhorar as ações terapêuticas, foram desenvolvidos sistemas de escores. Esses sistemas podem ser específicos para algum tipo de doença ou abrangentes, podendo ser utilizados em diversas condições. Ainda sobre classificação, esses sistemas podem ser categorizados pela disfunção orgânica ou pela gravidade da doença (KEEGAN; SOARES, 2016).

Em relação aos escores de disfunção orgânica, o SOFA é um dos mais utilizados e que pode ser aplicado em todos os grupos de pacientes. Ele permite verificar o grau de disfunção baseando-se em uma pontuação gerada pela avaliação dos principais sistemas orgânicos (Tabela 1). Quanto maior a pontuação significa que há grande probabilidade de morte, enquanto a menor indica os pacientes menos graves (SINGER, 2016).

**Tabela 1 – Escore SOFA.**

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	< 400	< 300	< 200 with respiratory support	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) <sup>a</sup>	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

<sup>a</sup> Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Fonte: (VINCENT *et al*, 1996).

Recentemente, foi descrita uma variação do escore SOFA, o “quick SOFA” (qSOFA). Trata-se de um escore simplificado, no qual são avaliados apenas dois

critérios: frequência respiratória  $> 22$ /incursões por minutos, rebaixamento do nível de consciência (Escala de Glasgow inferior a 15) ou pressão arterial sistólica  $< 100$ mmHg. Será positivo quando o paciente preencher pelo menos dois dos critérios, o que indicará maior risco de mortalidade ou permanência prolongada na UTI (SINGER *et al*, 2016).

Em relação aos escores que avaliam a gravidade, um sistema bastante utilizado mundialmente é o SAPS III, que têm como intuito quantificar as alterações fisiológicas de cada paciente. Esses índices prognósticos são divididos em três categorias, demográficas, razões pela admissão na UTI e variáveis fisiológicas. Elas indicam o quanto a doença está evoluída e avaliam o estado de saúde antes da admissão hospitalar. O menor valor atribuído no escore desse sistema é 16 e o maior é 217, sendo que quanto mais alto, maior o risco de morte. As variáveis fisiológicas que compõem o escore são: temperatura, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e respiratória, oxigenação, pH arterial, sódio, potássio, creatinina, bilirrubina, hematócrito, leucócitos, plaquetas e escala de coma de Glasgow (JUNIOR *et al*, 2010).

Outro escore utilizado nos pacientes do estudo foi o Índice de Comorbidades Charlson (CCI), desenvolvido com a intenção de prever a chance de morte com base nas comorbidades apresentadas por cada doente. São 19 condições clínicas, que envolvem: diabetes, insuficiência renal, câncer, acidente vascular cerebral, entre outros. A partir delas, gera-se um número que varia de 1 a 6 que indicará o grau de gravidade (TOSON; HARVEY; CLOSE, 2014).

### **3.3.1 O código amarelo**

O código amarelo consiste na preparação de uma equipe multidisciplinar que tem como objetivo reconhecer precocemente mudanças abruptas nos parâmetros vitais, com intuito de reduzir a mortalidade hospitalar e favorecer a segurança do paciente. É conhecido também como time de resposta rápida. O acionamento do código é realizado quando o paciente apresentar sinais e sintomas de agravos clínicos e encaixar-se em pelo menos um dos critérios utilizados (Quadro 2). É um protocolo de suporte para as equipes assistentes de todos os pacientes internados no Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ, 2014).

**Quadro 2 – Critérios para acionamento do código amarelo nos pacientes internados no Hospital Alemão Oswaldo Cruz.**

<b>Critérios do código amarelo</b>	
- FC <50 ou >130bpm	- FR<8 ou > 24ipm
- PAS <90mmHg ou PAS>180mmHg	- Suspeita de AVC
- Enfermeiro preocupado com o paciente	- Suspeita de sepse
- Avaliação pós-queda	- Sangramento agudo importante
- Convulsão	- Dor torácica
- Alteração aguda do estado mental	- Comunicação de resultados críticos

FC – Frequência cardíaca; bpm – batimentos por minuto; PAS – pressão arterial sistólica; FR – frequência respiratória; ipm – incursões por minuto.

Fonte: Modificado de (HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ, 2015).

### **3.4 Tratamento**

Após a avaliação quanto à gravidade, riscos de disfunção orgânica e medidas imediatas iniciais contidas no protocolo, o tratamento dos pacientes diagnosticados com sepse inclui ações divididas por tempo (BOECHAT; BOECHAT, 2010). Nas primeiras 3 horas, o tratamento inclui a verificação da farmacodinâmica e farmacocinética da antibioticoterapia utilizada, realizando ajuste de dose, classe e considerando uma terapia combinada em casos de infecções por agentes multirresistentes ou a redução do espectro do antimicrobiano quando o micro-organismo for sensível. Para pacientes que apresentarem hipotensão ou sinais de hipoperfusão, deve ser realizada infusão volêmica (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2017).

Nas primeiras 6 horas deve ser feita a estabilidade hemodinâmica, iniciando o uso de vasopressores, sendo, a noradrenalina a droga de primeira escolha, utilizando outras apenas quando necessário. Outras ações podem estar inclusas na linha de tratamento de cada paciente, que será avaliado dependendo do caso. Essas ações envolvem o uso de corticoide, ventilação mecânica, bicarbonato, controle glicêmico e necessidade de hemodiálise (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2017).

## 4 MÉTODOS

Para avaliar o impacto do protocolo de sepse na letalidade foi realizada uma avaliação dos prontuários a partir de sua implantação em um hospital privado, localizado na cidade de São Paulo. O hospital atende diversas áreas como pneumologia, cirurgia plástica, ginecologia, otorrinolaringologista, nutrição, oftalmologia, vascular, dermatologia especializada em psoríase e geriatria. Sendo assim é caracterizado como um hospital geral atendendo principalmente as especialidades de oncologia e cirurgia geral do aparelho digestivo e parede abdominal. Em relação à sua infraestrutura, dispõe de 365 leitos na unidade de internação e 44 na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). No Pronto Atendimento (PA), observa-se 24 leitos e o atendimento ocorre 24 horas por dia. No ano de 2015 realizou-se 7.500 pronto atendimentos, 27.424 cirurgias e 3.169 internações na UTI (Dados do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, 2015).

Foram incluídos todos os pacientes admitidos por sepse oriundos das unidades de internação, Pronto atendimento e também com diagnóstico de sepse na UTI no período de outubro 2011 a setembro de 2016.

O desenho do estudo é de intervenção (antes-depois) do tipo *quasiexperimental*, e teve como intuito avaliar o impacto da aplicação do protocolo gerenciado de sepse e outras medidas subsequentes na letalidade, no período de 30 dias de todo paciente diagnosticado com sepse. Os pacientes incluídos no estudo foram divididos em três grupos denominados de população A, B e C. A população A, abrange os pacientes com sepse no período de outubro de 2011 a setembro de 2012, período que antecede a implantação do protocolo gerenciado. Na população B estão os pacientes internados após a implantação, no período de outubro de 2012 a setembro de 2014. E na população C (após implantação do código amarelo) os pacientes incluídos no período foram admitidos entre outubro de 2014 a setembro de 2016.

Foram descritas as seguintes variáveis clínicas e demográficas de cada população: idade; sexo; tempo de permanência na unidade hospitalar em dias, considerando a data da admissão e a data da saída; alta/óbito hospitalar; motivo da admissão (causa principal); disfunção hepática (bilirrubina total  $\geq$  ou igual a 1,2 ou bilirrubina direta  $\geq$  0,6) e disfunção renal (creatinina acima de 1,5 mg/dL ou segundo

a classificação AKIN (baseada na dosagem sérica da creatinina e diurese, dividida em três estágios, sendo o último indicativo de um quadro mais grave); imunossupressão (drogas imunossupressoras pós-transplante ou prednisona na dose de 1 mg/kg/dia ou dose equivalente de outros corticosteroides por mais de 15 dias); diabetes (valores acima de 140mg/dL); tabagismo, em uso de ventilação mecânica; leucopenia (leucócitos  $< 4.500/\text{mm}^3$ ) e leucocitose (leucócitos  $> 11.000/\text{mm}^3$ ); avaliação da progressão para choque séptico (uso de vasopressor, pressão média arterial (PAM), e nível de lactato  $> 2\text{mmol/L}$ ). Essas variáveis estavam organizadas em uma base de dados gerada pela empresa EpimedSolutions® com sede localizada no Rio de Janeiro. O banco é alimentado por uma equipe da unidade de terapia intensiva do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Os testes estatísticos foram bicaudais e  $p < 0,05$  foi considerado significativo. As análises dos dados foram realizadas utilizando o software Epi Info™ versão 7.

Foi comparada a taxa de letalidade nos três períodos de estudo. O escore de gravidade utilizado foi o SAPS III, sistema prognóstico que estima a mortalidade, com o objetivo de corrigir os erros e melhorar o desempenho da unidade de terapia intensiva (JUNIOR *et al*, 2010). Também foi considerado o índice Charlson para verificar gravidade (valores  $\geq 4$ ).

Foi realizada uma análise descritiva dos principais micro-organismos e apresentada a distribuição geral desses agentes e seu respectivo perfil de sensibilidade. Foram consideradas todas as hemoculturas positivas com patógeno identificado baseado no histórico laboratorial de cada paciente, disponível na plataforma do Fleury®, empresa brasileira de medicina e saúde, que atua na prevenção, diagnóstica e terapêutica. O sistema utilizado para consulta dos prontuários foi o Tasy, um sistema de gestão em saúde da empresa Philips®. Quando houve mais de uma hemocultura positiva, apenas a primeira foi considerada. A identificação desses micro-organismos pelo laboratório foi realizada pelo VITEK 2®, um método automatizado de identificação que consiste na leitura de cartões com reagentes colorimétricos. Previamente realiza-se uma bacterioscopia para uma primeira divisão dos micro-organismos, que são semeados em meios específicos para Gram negativos, Gram positivos ou leveduras. Posteriormente, os inócuos com as colônias puras são colocados nos cartões para a identificação por meio do equipamento (PINCUS).

Para o embasamento teórico do trabalho, foi feita uma revisão bibliográfica nas bases dados Pubmed e Lilacs, no portal de revistas e artigos eletrônicos Scielo utilizando as palavras chaves: “sepsis”, “sepsis shock”, “sepsis protocol”, “sepsis definition”, “micro-organismos na sepse”. Foram selecionados artigos publicados de 2005 a 2017 nos idiomas inglês e português além de pesquisas em livros na biblioteca Pe. Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Dados demográficos

Foram incluídos 961 pacientes. No período A, a média de idade foi 70 anos, com mediana 70 e idade mínima e máxima de 25 e 105, respectivamente. No período B, viu-se a mesma média de idade, com mediana 74 e variação de idade entre 12 e 97 anos. A média de idade no período C foi de 71 anos, com mediana 75 e com idade mínima e máxima de 16 e 108, respectivamente (Tabela 2).

**Tabela 2 – Frequência das variáveis clínicas e demográficas dos pacientes com diagnóstico de sepse no Hospital Alemão Oswaldo Cruz nos períodos A, B e C.**

<i>Variável</i>	<i>Período A</i> (n= 132)	<i>Período B</i> (n= 418)	<i>Período C</i> (n= 411)	<i>p</i>
Idade (Média)	70	70	71	0,4
Sexo masculino (%)	57,57	58,61	56,93	0,8
Disfunção hepática (%)	9,09	13,40	14,84	0,2
Disfunção renal (%)	31,06	44,25	38,60	0,01
Imunossupressão (%)	6,82	24,4	21,6	0,0001
Diabetes (%)	33,33	33,25	32,36	0,9
Tabagismo (%)	11,36	6,22	6,32	0,1
Uso de ventilação (%)	20,45	18,66	15,08	0,3
Leucopenia (%)	12,87	18,42	17,76	0,5
Leucocitose (%)	48,48	43,30	45,74	0,6
Choque séptico (%)	54,54	49,04	45,01	0,1
SAPS3≥ 70(%)	53,78	53,11	51,33	0,7
Charlson≥ 4(%)	29,54	38,27	35,52	0,2

Foi realizada uma análise comparativa entre esses períodos, observando que não houve diferença no perfil clínico e gravidade entre o grupo de pacientes inseridos em cada uma das populações (Tabela 3).

**Tabela 3 – Comparação da frequência das variáveis clínicas e demográficas dos pacientes com diagnóstico de sepse no Hospital Alemão Oswaldo Cruz nos períodos B e C.**

<i>Variável</i>	<i>Período B</i> (n= 418)	<i>Período C</i> (n= 411)	<i>p</i>
Idade (Média)	70	71	0,3
Sexo masculino (%)	58,61	56,93	0,25
Disfunção hepática (%)	13,40	14,84	0,25
Disfunção renal (%)	44,25	38,60	0,03
Imunossupressão (%)	24,4	21,6	0,5
Diabetes (%)	33,25	32,36	0,4
Tabagismo (%)	6,22	6,32	0,5
Uso de ventilação (%)	18,66	15,08	0,1
Leucopenia (%)	18,42	17,76	0,4
Leucocitose (%)	43,30	45,74	0,2
Choque séptico (%)	49,04	45,01	0,1
SAPS3≥ 70(%)	53,11	51,33	0,25
Charlson≥ 4(%)	38,27	35,52	0,2

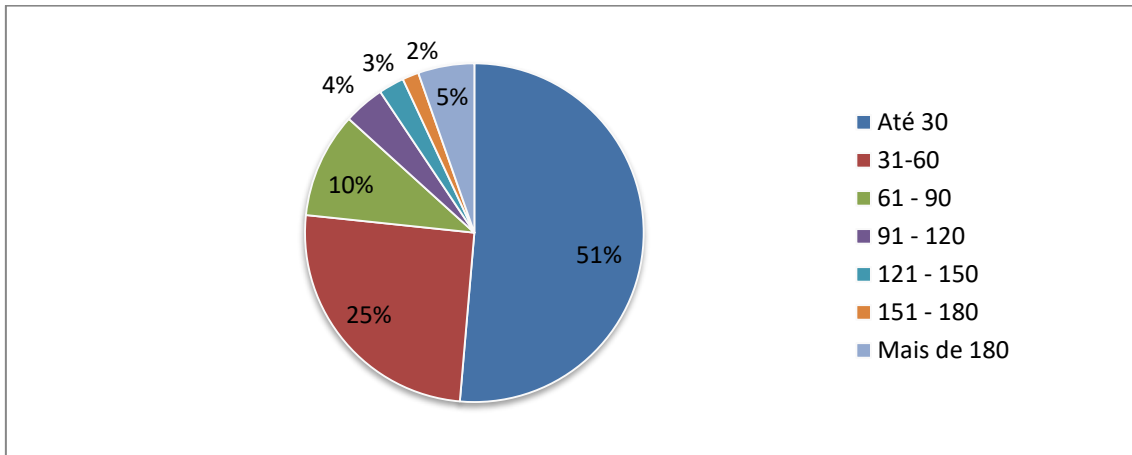
Do total de pacientes foram encontradas 22 causas de admissão diferentes. Essas causas foram classificadas em grupos e sua frequência calculada em cada um dos períodos. Viu-se que as disfunções do sistema respiratório foram os diagnósticos mais frequentes nos três períodos, englobando pneumonias comunitárias, nosocomiais e traqueobronquites (Tabela 4).

**Tabela 4 – Causa da admissão dos pacientes que desenvolveram quadros de sepse nos três períodos analisados.**

<i>Causas de admissão</i>	<i>Período A (%)</i>	<i>Período B (%)</i>	<i>Período C (%)</i>
Disfunção do sistema respiratório	56,06	51,43	46,71
Infecções de foco abdominal	3,78	4,78	6,81
Infecção do sistema nervoso	-	1,43	1,21
Infecção do trato urinário	9,09	5,02	8,27
Infecção de corrente sanguínea	7,57	9,09	5,35
Outras infecções	17,42	22,48	26,03
Outras causas	1,51	5,74	5,59

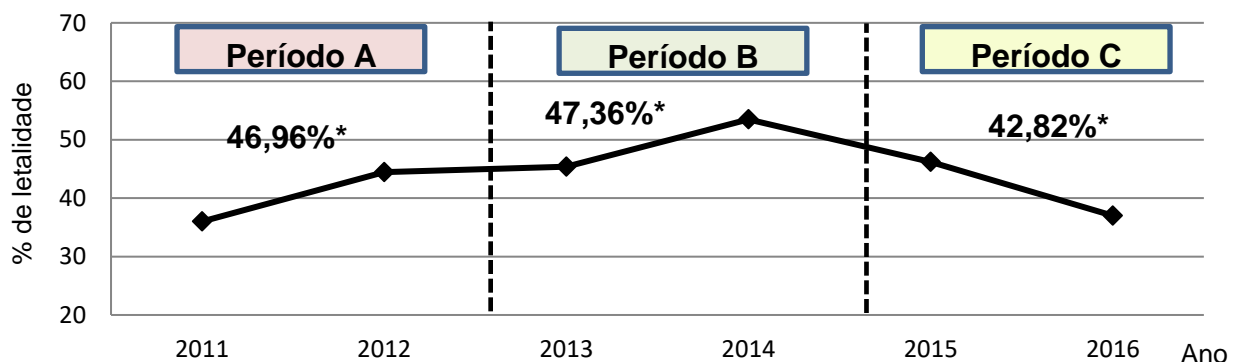
Considerando o tempo de permanência hospitalar viu-se que 51% do total de pacientes ficaram internados até 30 dias e 25% até 60, o restante, equivalente a 24%, permaneceu mais de três meses (Gráfico 1).

**Gráfico 1 – Representação em percentual da permanência hospitalar dos pacientes, divididos em intervalos de tempo (em dias).**



A letalidade global foi analisada nos períodos determinados A, B e C (Gráfico 2), observando as taxas de 46,96%, 47,36% e 42,82%, respectivamente, comparando os períodos A e B ( $p=1$ ) e B e C ( $p=0,2$ ).

**Gráfico 2 – Representação da taxa de letalidade global dos pacientes com diagnóstico de sepse considerando os períodos A, B e C observados.**

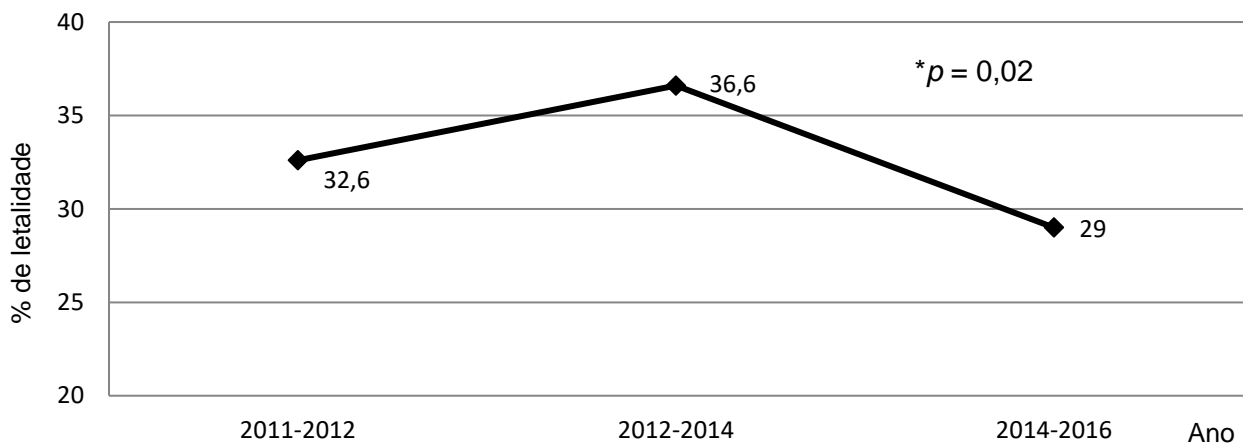


\*Taxa de letalidade global de cada período.

Comparando os períodos A e B, as taxas de letalidade no período de 30 dias para sepse foram 32,6% e 36,6%, respectivamente (RR – 0,83; IC: 0,67 -1,17 e

$p=0,4$ ). E comparando os períodos B e C, as taxas de letalidade foram de 36,6% e 29%, respectivamente (RR-1,26; IC: 1,03 – 1,53 e  $p=0,02$ ) (Gráfico 3).

**Gráfico 3 – Percentual da letalidade em até 30 dias dos pacientes com diagnóstico de sepse.**



\*Cálculo realizado entre os períodos B e C.

## 5.2 Dados microbiológicos

Dos 961 pacientes, 302 apresentaram hemoculturas positivas e, dentre elas foram isolados mais de 50 microrganismos diferentes, sendo que em alguns casos, um mesmo paciente apresentou mais de um micro-organismo isolado (Tabela 5).

**Tabela 5 – Total de micro-organismos encontrados nas hemoculturas dos casos de sepse observados e sua frequência.**

<i>Micro-organismos</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Achromobacter denitrificans</i>	2	0,66
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7	2,31
<i>Aeromonas sp</i>	1	0,33
<i>Arthrobacter sp</i>	1	0,33
<i>Bacillus sp</i>	1	0,33
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	0,66
<i>Bosea sp</i>	2	0,66
<i>Brevibacillus sp</i>	1	0,33

---

<i>Burkholderia cepacia complexo</i>	8	2,64
<i>Candida albicans</i>	4	1,32
<i>Candida glabrata</i>	5	1,65
<i>Candida guilliermondii</i>	4	1,32
<i>Candida kefyr</i>	1	0,33
<i>Candida krusei</i>	3	0,99
<i>Candida parapsilosis complexo</i>	5	1,65
<i>Candida tropicalis</i>	5	1,65
<i>Corynebacterium sp</i>	1	0,33
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	2	0,66
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,33
<i>Enterobacter cloacae complexo</i>	10	3,31
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	4,30
<i>Enterococcus faecium</i>	7	2,31
<i>Escherichia coli</i>	50	16,55
<i>Fusarium sp</i>	2	0,66
<i>Fusobacterium sp</i>	2	0,66
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0,66
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	1,65
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38	12,58
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1	0,33
<i>Lactobacillus sp</i>	3	0,99
<i>Leuconostoc sp</i>	1	0,33
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0,33
<i>Methylobacterium Populi</i>	1	0,33
<i>Morganella morganii</i>	1	0,33
<i>Neisseria meningitidis sorogrupo C/W135</i>	1	0,33
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0,33
<i>Propionibacterium sp</i>	1	0,33
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0,66
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	8,94

<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1	0,33
<i>Salmonella entérica</i>	2	0,66
<i>Serratia marcescens</i>	8	2,64
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	5,29
<i>Staphylococcus capitis</i>	4	1,32
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	30	9,93
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	31	10,26
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	0,66
<i>Staphylococcus hominis</i>	14	4,63
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1	0,33
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	18	5,96
<i>Streptococcus grupo anginosus</i>	1	0,33
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	3	0,99
<i>Streptococcus infantarius</i>	1	0,33
<i>Streptococcus mutans</i>	1	0,33
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	2,98
<i>Tissierella praeacuta</i>	1	0,33

Com os micro-organismos encontrados, foi realizada uma divisão em grupos, com a finalidade de verificar a classe mais frequente nos casos dos pacientes em estudo (Tabela 6).

**Tabela 6 – Frequência dos principais grupos de micro-organismos isolados nas hemoculturas.**

<b>Grupos</b>	<b>(n)</b>	<b>%</b>
BGNF*	114	37,74
BGNNF**	28	9,27
Bacilo Gram negativo aeróbio	30	9,93
Cocos Gram positivo	133	44,03
<i>Candida</i> sp	27	8,94
Outros fungos	3	0,99
Outros micro-organismos	32	10,59

\*BGNNF – Bacilo Gram negativo fermentador; \*\*BGNNF – Bacilo Gram negativo não fermentador.

No período A do total de 132 pacientes, 41 tiveram hemoculturas positivas (31,06%), sendo que em 17 casos foram isolados mais que um micro-organismo. Os mais comuns foram *Staphylococcus coagulase negativo* (41,46%), *Escherichia coli* (21,95%), *Klebsiella pneumoniae* (14,63%), *Stenotrophomonas maltophilia* (12,19%) e *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus faecalis* (9,75% cada).

Foram positivas 132 hemoculturas (31,58) de 418 pacientes no período B, sendo que em 21 casos foram isolados mais de um micro-organismo. Os mais comuns foram *Escherichia coli* (16,66%), *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus epidermidis* (12,12% cada), outros *Staphylococcus coagulase negativo* e *Pseudomonas aeruginosa* (9,84% cada), *Stenotrophomonas maltophilia* e *Staphylococcus aureus* (6,06% cada).

No período C dos 411 pacientes apenas 129 hemoculturas eram positivas (31,38%), sendo que em 22 casos foram isolados mais de um micro-organismo. Os mais comuns foram *Escherichia coli* (46,34%), *Klebsiella pneumoniae* (39,02%), *Staphylococcus epidermidis* (36,58%), *Pseudomonas aeruginosa* (26,82%), *Staphylococcus hominis* (19,51%) e *Staphylococcus aureus* (17,07%).

Foi levantado o perfil de sensibilidade dos principais micro-organismos em cada período, sendo no período A o *Staphylococcus coagulase negativo*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. No período B e C *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus epidermidis* (Tabela 7).

**Tabela 7 – Perfil de sensibilidade dos principais agentes isolados nas hemoculturas, sensíveis aos antimicrobianos testados e divididos nos períodos A, B e C.**

<b>Grupo ou Agente</b>	<b>Período A (%)</b>	<b>Período B (%)</b>	<b>Período C (%)</b>
<b><i>Staphylococcus coagulase negativa</i></b>			
▪ Oxacilina	16,66	*	*
<b><i>Staphylococcus epidermidis</i></b>			
▪ Oxacilina	*	18,75	6,66
<b><i>Escherichia coli</i></b>			
▪ Ampicilina	20	35,7	41,17
▪ Cefepima	100	85,71	76,47
▪ Imipenem	100	100	100
▪ Sulfonamida	100	42,85	47,05
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>			
▪ Ceftriaxona	100	33,33	37,5
▪ Ciprofloxacino	100	33,33	18,75
▪ Imipenem	100	55,55	66,66
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>			
▪ Amicacina	100	83,33	72,72
▪ Ceftazidima	100	66,66	63,63
▪ Ciprofloxacino	66,66	66,66	54,54
▪ Imipenem	66,66	18,75	63,63
▪ Gentamicina	100	83,33	72,72
▪ Piperacilina+Tazobactam	100%	66.66	54,54
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>			
▪ Clindamicina	50	66,66	71,42
▪ Oxacilina	50	83,33	71,42
▪ Sulfametoxazol+trimetoprima	50	83,33	100

\*Não houve micro-organismos no período.

## 6 DISCUSSÃO

Apesar da sepse ser um assunto mundialmente discutido, ainda existem estudos atuais que visam criar e melhorar os protocolos, com o intuito de diminuir cada vez mais o tempo de diagnóstico e a mortalidade. Ainda assim, muitos clínicos não se preocupam em diagnosticar previamente a sepse e iniciam um tratamento após a evolução do quadro (TSERTSVADSE; ROYLE; MCCARTHY, 2015). Estudo realizado por Castro *et al* (2015), mostrou que dos profissionais entrevistados, 22,22% não tinham conhecimento de um protocolo de identificação em suas instituições.

Obtivemos 57,57%, 59,33%, 56,93% de homens nos períodos A, B e C, respectivamente, o que mostrou que o sexo masculino foi o mais afetado. Esse fato se repetiu no estudo de Pinto, Bueno e Vieira (2013). Outros mostram o contrário, no qual mais pacientes do sexo feminino foram diagnosticadas com sepse, como por exemplo, no estudo de Teles *et al* (2017), no qual dos 167 pacientes, 58,7% eram mulheres.

Em relação à idade, viu-se que a população mais atingida foi a idosa, com média de idade de 70 anos. É uma faixa etária considerada de risco, já que os idosos estão mais susceptíveis a apresentar outras comorbidades. De acordo com Medeiros, Valença, e Anjos (2016), que avaliaram um modelo preditivo para o diagnóstico de sepse, a faixa etária mais atingida foi entre 61 a 70 anos.

Das variáveis analisadas, viu-se através do cálculo de probabilidade, que a imunossupressão e disfunção renal tiveram importância quando comparado os três períodos. Entretanto, quando foi comparado apenas os períodos B e C, somente a disfunção renal se manteve relevante ( $p < 0,05$ ). Esses dados mostram que a população entre os períodos é semelhante, mas que em relação a essas duas variáveis, os pacientes do período A foram menos acometidos. As populações dos períodos B e C, foram semelhantes no que se refere à gravidade clínica. Com exceção da variável que infere a disfunção renal, mostrando que os pacientes do período B foram mais afetados ( $p < 0,05$ ).

Neste trabalho observa-se que a maioria dos pacientes internados tiveram como causa de admissão, infecções do sistema respiratório, sendo elas, pneumonia comunitária, nosocomial e traqueobronquite. Nos períodos A, B e C, as taxas obtidas foram de 56,06%, 51,43%, 46,71%, respectivamente. Estudo realizado por Tsertsvadse, Royle e McCarthy (2015), mostrou que 39,8% do total de pacientes tiveram como causa de admissão doenças que envolviam o sistema respiratório. Outro estudo que também sustenta esse achado, foi o realizado por Teles *et al*, (2017), mostrando que 33,5% dos pacientes com sepse, também possuíam infecção de foco pulmonar.

No nosso trabalho, vimos uma maior frequência de cocos Gram positivos nas hemoculturas, seguido pelos BGNF. Esses grupos de micro-organismos representam mais da metade das hemoculturas. Em um hospital de referência em Belém destacaram-se os BGNF, que foram isolados em mais de 50% dos pacientes, seguido da família Enterobacteriaceae com 47%. Ainda nesse estudo, dentre os cocos Gram positivos, o mais isolado foi o *Staphylococcus aureus* seguido de *Enterococcus* sp. Os *Staphylococcus* coagulase negativa foram isolados em apenas 20% do total de cocos Gram positivos (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016).

A frequência de *Escherichia coli* foi alta, principalmente no período C, com uma porcentagem de 46,34%. Outras bactérias mais comuns foram os *Staphylococcus* coagulase negativo, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Um levantamento realizado no Hospital Israelita Albert Einstein e no Vienna General Hospital, mostraram *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* como os agentes mais comuns isolados em casos de sepse (YOKOTA *et al*, 2014).

Em relação ao perfil de sensibilidade, viu-se que muitos dos *Staphylococcus* coagulase negativo eram resistentes a oxacilina. Referente à *Klebsiella pneumoniae*, apenas nos períodos B e C foram isoladas linhagens resistentes a carbapenêmicos. Além disso, grande parte dos casos os micro-organismos foram adquirindo resistência a certos tipos de antimicrobianos ao longo do tempo. No caso da *Escherichia coli*, foram vistas linhagens bastante sensíveis a todos os antimicrobianos, destacando a sensibilidade a Cefepima, uma cefalosporina de 4ª geração, a qual diminuiu ao longo dos períodos. Outro dado importante é sobre o

perfil do *Staphylococcus aureus*, no qual se destacou a sensibilidade a oxacilina, que foi maior nos períodos B e C em relação ao período A. Um estudo de Barros, Maia e Monteiro (2016), identificou que metade dos *Staphylococcus* coagulase negativo eram resistentes a metilicina, mostrando que esse micro-organismo tende a uma alta resistência contra esse antimicrobiano. A família Enterobacteriaceae no estudo citado mostrou uma alta resistência às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, o que vai de encontro ao visto em nosso trabalho. Comparando aos nossos dados, a *Klebsiella pneumoniae* mostrou uma resistência a esse tipo de antimicrobiano e a *Escherichia coli* foi tornando-se mais resistente ao longo dos períodos.

A análise da letalidade nesse estudo foi realizada por período. No gráfico 2, observa-se uma queda na letalidade global entre os períodos B e C, entretanto, a mesma não apresenta relevância estatística, o que sugere que não houve impacto frente a aplicação do protocolo e posteriormente, do código amarelo ( $p > 0,05$ ). Já no gráfico 3, foi calculada a letalidade por período, incluindo todos os óbitos ocorridos em até 30 dias após a entrada hospitalar. Nesse contexto, houve uma diminuição significativa da mortalidade entre os períodos B e C e, dessa forma, podemos associar essa queda a implantação do código amarelo, mostrando uma influência positiva nos pacientes que ficaram internados por menos tempo. Uma possível explicação para esse dado é que, provavelmente, os pacientes que permanecem por menos tempo no hospital, ficam menos expostos a novas infecções e estão menos sujeitos a procedimentos invasivos. Assim, quanto maior o tempo de internação, a idade e a gravidade da comorbidade, maiores são as chances de óbito (VICENT *et al*, 2009; OLIVEIRA; KOVNER; SILVA, 2010). No estudo de Koury, Lacerda e Neto, (2007), a mortalidade dos pacientes não estava relacionada com o órgão de origem da infecção, mas sim, ao maior tempo de espera de transferência para a UTI, ou seja, pacientes que demoravam mais de 72h para serem transferidos, tinham mais chance de óbito.

Viu-se em um estudo por Pinto, Bueno e Vieira, (2013), o impacto da aplicação do protocolo de sepse em um hospital localizado no Rio de Janeiro. Apesar de ser um estudo em neonatos e ter um número de pacientes menor, viu-se que de 15-20% de óbitos, após a aplicação do protocolo a porcentagem de óbito caiu para 4,44%. O estudo de Sales *et al*, (2006), mostrou que há uma diferença

significativa na chance de óbito dos pacientes que estão em um quadro de sepse em comparação aos que já entraram em choque, visto que na última condição, a chance de óbito é mais de 60%. Isso reforça ainda mais a necessidade de um diagnóstico precoce, diminuindo as chances de evolução do quadro e conseqüentemente, o óbito.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser uma das maiores causas de admissão em UTI's, a sepse ainda é um assunto muito discutido. Nesse estudo, esteve na maioria das vezes, relacionada com alterações do sistema respiratório e os micro-organismos mais isolados nos casos são cocos Gram positivos e bacilos Gram negativos. A grande taxa de óbito dessa síndrome está relacionada, entre outros fatores, à demora do diagnóstico. Por isso, a criação de protocolos que tem como intuito a diminuição do tempo entre entrada hospitalar e diagnóstico é de grande importância.

Mesmo com a implantação de protocolos, é possível que ainda haja certa demora na identificação, o que pode ser aprimorado com a criação de outras medidas que contribuam junto ao protocolo para a redução da mortalidade e letalidade, favorecendo o diagnóstico precoce e aumentando as chances de tratamento do paciente. Vimos que entre as populações pré e pós-implantação do protocolo, as taxas de letalidade não diminuíram, o que demonstra que sua aplicação não apresentou impacto. No entanto, quando a comparação foi realizada com a população C, foi visto que a criação de um time de resposta rápida (código amarelo) foi uma medida que contribuiu positivamente e promoveu uma diminuição significativa na letalidade dos pacientes menos graves e com tempo de internação menor.

Durante o desenvolvimento dessa monografia, vimos também o quão importante é o trabalho de uma equipe multiprofissional. Nós, graduandas de biomedicina, em conjunto com médicos, enfermeiros e biólogos, trocamos experiências diárias, principalmente no âmbito do Serviço de Controle de Infecção hospitalar, sendo possível unir os conhecimentos técnico-laboratoriais adquiridos por nós aos conhecimentos clínicos/assistenciais das outras áreas, o que permitiu grande aprendizado e crescimento profissional para ambos.

## REFERÊNCIAS

BARROS, Lea Lima dos Santos; MAIA, Cristiane do Socorro Ferraz; MONTEIRO, Marta Chagas. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.388-396, dez. 2016.

BERRY, Michael; PATEL, Brijesh V.; BRETT, Stephen J. New Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock: Implications for Treatment Strategies and Drug Development? **Springer**, Suíça, v. 10, n. 1007, p.1-9, fev. 2017.

BERTULLO, Mauricio *et al.* Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa em Uruguay: um estudo multicêntrico prospectivo. **Revista Médica del Uruguay**, Uruguay, v. 32, n. 3, p.177-189, set. 2016.

BOECHAT, Antônio Luiz; BOECHAT, Narjara de Oliveira. Sepse: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 7, n. 5, p.420-427, out. 2010.

BROOKS, Geo F. *et al.* **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 26. ed. São Paulo: Artmed, 2014.

CASTRO, Ana Paula Naoum *et al.* GOIÁS CONTRA SEPSE: AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE PROTOCOLO DE MONITORAMENTO DE SEPSE EM UM HOSPITAL DE GRANDE PORTE EM ANÁPOLIS-GO. **Revista Educação em Saúde**, Anápolis, v. 3, n. 2, p.30-34, 2015.

CHAUDHARI, Khushbu; SHAH, Bela; GOSAI, Dhara. Study of Etiology, Risk Factors, Clinical Features and Outcome in Blood Culture Proven Late Onset Septicemia. **International Journal Of Science And Research**, Nagpur, v. 4, n. 12, p.119-121, dez. 2015.

DELANO, Matthew J.; WARD, Peter A. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. **Immunological Reviews**, Malden, v. 274, n. 1, p.330-353, nov. 2016.

FRIGATTO, Eliete Aguiar de Miranda; FERNANDES, Sueli Aparecida; VAZ, Tânia Mara Ibelli. **Gram-negativos Fermentadores**. 2008. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede\\_rm/cursos/boas\\_praticas/MODULO2/objetivos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede_rm/cursos/boas_praticas/MODULO2/objetivos.htm)>. Acesso em: 18 jun. 2017.

GARCIA, Doroti de Oliveira; LEITE, Daniela. **Gram-negativos Não Fermentadores**. 2008. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/servicosade>

/controle/rede\_rm/cursos/boas\_praticas/modulo3/objetivos.htm>. Acesso em: 26 jun. 2017.

GOODWIN, Andrew J. *et al.* Where You Live Matters: The Impact of Place of Residence on Severe Sepsis Incidence and Mortality. **Chest Journal**, Charleston, v. 150, n. 4, p.829-836, out. 2016.

GUNNARSDOTTIR, Kristin *et al.* Using Demographic and Time Series Physiological Features to Classify Sepsis in the Intensive Care Unit. **IEEE Xplore**, Baltimore, v. 10, n. 1109, p.778-782, ago. 2016.

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. **O Hospital**. 2015. Disponível em: <<https://www.hospitaloswaldocruz.org.br/>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

HUANG, You-qun *et al.* Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. **Journal Of Zhejiang University Science B**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.58-66, jan. 2014.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLO GERENCIADO DE SEPSE PROTOCOLO CLÍNICO**. 2017. Disponível em: <<http://www.ilas.org.br/>>. Acesso em: 20 set. 2017.

JUNIOR, João Manoel Silva *et al.* Applicability of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS 3) in Brazilian Hospitals. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 60, n. 1, p.26-31, fev. 2010.

KEEGAN, Mark T.; SOARES, Marcio. What every intensivist should know about prognostic scoring systems and risk-adjusted mortality. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s.l.], v. 28, n. 3, p.264-269, maio 2016.

KOENIG, Alvaro *et al.* Estimativa do impacto econômico da implantação de um protocolo hospitalar para detecção e tratamento precoce de sepse grave em hospitais públicos e privados do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 22, n. 3, p.213-219, set. 2010.

KORBER, Florian *et al.* SeptiFast versus blood culture in clinical routine – A report on 3 years experience. **Central European Journal Of Medicine**, Viena, v. 10, n. 1007, p.1-8, fev. 2017.

MEDEIROS, Lavoisier Morais de; VALENÇA, Ana Maria Gondim; ANJOS, Ulisses Umbelino dos. Modelo preditivo para diagnóstico da SEPSE em unidades de terapia intensiva. **Tempus Actas de Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.143-165, 7 jul. 2016.

MOREIRA, Adriana Cristina *et al.* Mortality risk associated with blood sugar levels in patients with septicemia in Intensive Care. **Revista Rene: Revista Rene**, São Paulo, v. 17, n. 3, p.324-329, abr. 2016.

MORENO, Ana Carolina Ramos *et al.* **MICROBIOLOGIA CLÍNICA PARA O CONTROLE DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE**. 10. ed. São Paulo: Anvisa, 2010.

MURRAY; PFALLER, Michael; ROSENTHAL, Ken. **Microbiologia Médica**. 7. ed. São Paulo: Elsevier, 2014.

NETO, José Melquiades Ramalho *et al.* CONCEPTIONS OF NURSES WHO WORK IN A GENERAL INTENSIVE CARE UNIT REGARDING SEPSIS\*. **Cogitare Enfermagem**, Curitiba, v. 20, n. 4, p.706-711, out. 2015.

OLIVEIRA, Adriana Cristina de; KOVNER, Christine Tassone; SILVA, Rafael Souza da. Nosocomial Infection in an Intensive Care Unit in a Brazilian University Hospital. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.233-239, abr. 2010.

PARULLA, Cibele Duarte *et al.* SEPSE: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE UM CURSO EM EAD PARA FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 6, n. 1, p.6-11, set. 2015.

PINCUS, David H.. **MICROBIAL IDENTIFICATION USING THE BIOMÉRIEUX VITEK® 2 SYSTEM**. Disponível em: <[https:// store.pda.org/ ProductCatalog / Default. aspx](https://store.pda.org/ProductCatalog/Default.aspx)> . Acesso em: 15 jul. 2017.

PINTO, Maria Cristina F. Guedes; BUENO, Arnaldo C.; VIEIRA, Alan A.. Implementation of a protocol proposed by the Brazilian National Health Surveillance Agency for antibiotic use in very low birth weight infants. **Jornal de Pediatria**, [s.l.], v. 89, n. 5, p.450-455, set. 2013.

REINHART, Konrad; DANIELS, Ron; MACHADO, Flavia Ribeiro. O ônus da sepse: uma chamada em apoio ao Dia Mundial da Sepse 2013. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 28, n. 4, p.526-528, mar. 2013.

RIVERS, Emanuel P. *et al.* Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. **Canadian Medical Association Journal**, [s.l.], v. 173, n. 9, p.1054-1065, 25 out. 2005.

ROMANELLI, Roberta Maia de Castro *et al.* Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. **Jornal de Pediatria**, [s.l.], v. 92, n. 5, p.472-478, set. 2016.

ROSA, Gisela De La; LEÓN, Alba Luz; JAIMES, Fabián. Epidemiología y pronóstico de pacientes con infección del torrente sanguíneo en 10 hospitales de Colombia. **Revista Chilena de Infectología**, Santiago, v. 33, n. 2, p.141-149, abr. 2016.

SALES JÚNIOR, João Andrade L. *et al.* Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras\*. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p.9-17, jan. 2006.

SANTOS, Alice Veras *et al.* Perfil epidemiológico da sepsis em um hospital de urgência. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, Piauí, v. 1, n. 1, p.20-29, mar. 2015.

SÃO PEDRO, Taís da Costa; MORCILLO, André Moreno; BARACAT, Emilio Carlos Elias. Etiology and prognostic factors of sepsis among children and adolescents admitted to the intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 27, n. 3, p.240-246, jul. 2015.

SINGER, Mervyn *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Jama**, Chicago, v. 350, n. 8, p.801-810, fev. 2016.

STEINMAN, Milton *et al.* Impacto da telemedicina na cultura hospitalar e suas consequências na qualidade e segurança do cuidado. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 4, p.580-586, nov. 2015.

SITNIK, Roberta *et al.* Uso do SeptiFast para diagnóstico de sepsis em doentes graves de um hospital brasileiro. **Hospital Israelita Albert Einstein**, São Paulo, v. 12, n. 2, p.191-197, jan. 2014.

TELES, F. *et al.* Impact of a sepsis bundle in wards of a tertiary hospital. **Journal Of Intensive Care**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-5, 18 jul. 2017

TIMSIT, Jean-Francois; PERNER, Anders. Sepsis: find me, manage me, and stop me! **Intensive Care Medicine**, Paris, v. 42, n. 12, p.1851-1853, out. 2016.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 10. ed. São Paulo: Artmed, 2012.

TOSON, Barbara; HARVEY, Lara A.; CLOSE, Jacqueline C.t.. The ICD-10 Charlson Comorbidity Index predicted mortality but not resource utilization following hip fracture. **Journal Of Clinical Epidemiology**, [s.l.], v. 68, n. 1, p.44-51, jan. 2015.

TRABULSI, Luiz Rachid; ALTHERTUM, Flavio. **Microbiologia**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

TSERTSVADZE, Alexander; ROYLE, Pam; MCCARTHY, Noel. Community-onset sepsis and its public health burden: protocol of a systematic review. **Systematic Reviews**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.1-13, 23 set. 2015.

VINCENT, J. L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 22, n. 7, p.707-710, jul. 1996.

VINCENT, Jean-Louis. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **Jama**, [s.l.], v. 302, n. 21, p.2323-2329, 2 dez. 2009

WAWROSE, Richard *et al.* Comparison of Sepsis Screening Tools' Ability to Detect Sepsis Accurately. **Surgical Infection Society**, California, v. 17, n. 5, p.525-529, out. 2016.

WAWRZENIAK, Iuri Christmann *et al.* Could a protocol based on early goal-directed therapy improve outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the Intensive Care Unit setting? **Indian Journal Of Critical Care Medicine**, Mumbai, v. 19, n. 3, p.159-165, mar. 2016.

WESTPHAL, Glauco Adrieno; LINO, Adriana Silva. Rastreamento sistemático é a base do diagnóstico precoce da sepse grave e choque séptico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 27, n. 2, p.96-101, maio 2015.

YOKOTA, Paula K. O. *et al.* Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy for Patients with Severe Sepsis and Septic Shock – A Quality Improvement Study. **Public Library Of Science**, São Paulo, v. 4, n. 11, p.1-10, nov. 2014.