

Eliézer Silva<sup>1</sup>, Luiz Dalfior Junior<sup>1</sup>, Haggéas da Silveira Fernandes<sup>1</sup>, Rui Moreno<sup>2</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>3</sup>

## Prevalência e desfechos clínicos de infecções em UTIs brasileiras: subanálise do estudo EPIC II

*Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: a subanalysis of EPIC II study*

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.
2. UCIC, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E. - Lisboa, Portugal.
3. Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles - Belgium.

### RESUMO

**Objetivo:** Demonstrar as taxas de prevalência de infecção em unidades de terapia intensiva brasileiras e mortalidade atribuída pela análise dos dados obtidos pelo estudo *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC II).

**Métodos:** O EPIC II é um estudo multicêntrico, internacional, prospectivo, de prevalência de infecção em UTIs, realizado em apenas um dia. Ele descreve as características demográficas, fisiológicas, bacteriológicas, terapêuticas, acompanhamento até o 60º dia, a prevalência de infecção, a taxa de mortalidade de todos os pacientes internados nas unidades de terapia intensiva participantes entre zero hora e meia noite do dia 8 de maio de 2007. Um total de 14.414 pacientes foram incluídos no estudo original, sendo que destes, 1.235 eram brasileiros provenientes de 90 unidades de terapia intensiva do país, que representaram o foco do estudo.

**Resultados:** Dos 1.235 pacientes, 61,6% apresentavam infecção no dia do estudo, sendo que o pulmão era o principal sítio de infecção (71,2%). Metade dos pacientes apresentava cultura positiva, sendo que o predomínio foi de bacilos *Gram*-negativos (72%). No dia do estudo, o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) mediano foi 5 (3-8) e o *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) mediano 36 (26-47). Os doentes infectados apresentaram escore SOFA significativamente maior do que os não infecta-

dos, 6 (4-9) e 3 (2-6), respectivamente. A taxa de mortalidade global na unidade de terapia intensiva foi 28,4%, sendo de 37,6% em infectados e 13,2% em não infectados ( $p < 0,001$ ). Da mesma forma, a taxa de mortalidade hospitalar foi maior em pacientes infectados (44,2% *versus* 17,7%), tendo como taxa global 34,2% ( $p < 0,001$ ). Na análise multivariada, os principais fatores relacionados ao desenvolvimento de infecção foram cirurgia de emergência (OR: 2,89, IC95%=1,72-4,86;  $p < 0,001$ ), ventilação mecânica (OR=2,06, IC95%=1,5-2,82;  $p < 0,001$ ), SAPS II – por ponto obtido (OR=1,04, IC95%=1,03-1,06;  $p < 0,001$ ) e para mortalidade foram insuficiência cardíaca congestiva (ICC) Classe Funcional III/IV (OR=3,0, IC95%=1,51-5,98;  $p < 0,01$ ), *diabetes mellitus* (OR=0,48, IC95%=0,25-0,95;  $p < 0,03$ ), cirrose (OR=4,62, IC95%=1,47-14,5;  $p < 0,01$ ), gênero masculino (OR=0,68, IC95%=0,46-1,0;  $p < 0,05$ ), ventilação mecânica (OR=1,87, IC95%=1,19-2,95;  $p < 0,01$ ), hemodiálise (OR 1,98, IC95%=1,05-3,75;  $p < 0,03$ ), SAPS II – por ponto obtido (OR=1,08, IC95%=1,06-1,10;  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Taxas de prevalência de infecção e de mortalidade mais elevadas que outros relatos foram observadas na presente amostra. Há clara relação entre infecção e mortalidade.

**Descritores:** Sepsis; Prevalência; Mortalidade; Infecção; Unidades de terapia intensiva

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 11 de Abril de 2012  
Aceito em 22 de Junho de 2012

### Autor correspondente:

Eliézer Silva  
Avenida Albert Einstein, 627 - 5º andar -  
Morumbi  
CEP: 05651-901 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: eliezer@einstein.br

## INTRODUÇÃO

A infecção está associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTIs) e a altos custos. Grande parte desses pacientes desenvolvem quadro sistêmico caracterizado como sepse, que é a principal causa de morte em UTIs não cardíacas e a décima causa de morte nos Estados Unidos.<sup>(1-4)</sup> Além disso, alguns estudos epidemiológicos registram incidência crescente podendo corresponder a até três pacientes com sepse grave por mil habitantes por ano.<sup>(1)</sup>

Os mais importantes estudos epidemiológicos de infecção foram conduzidos nos Estados Unidos, Europa e Austrália, não envolvendo, em geral, países em desenvolvimento.<sup>(2)</sup> No Brasil, dois grandes estudos avaliaram as taxas de densidade de incidência e mortalidade de sepse grave em UTIs locais. O primeiro, estudo BASES, realizado entre maio de 2001 e janeiro de 2002, era multicêntrico e observacional, com 1.383 pacientes, envolvendo 5 UTIs brasileiras (sendo 1 em hospital privado e 4 em hospitais públicos). Nesse estudo, observaram-se densidade de incidência de sepse, sepse grave e choque séptico de 61,4 (intervalo de confiança de 95% - IC 95%=55,5-67,3), 35,6 (IC 95%=31,1-40,1) e 30 (IC 95%=25,9-31,4) por 1.000 pacientes-dia, respectivamente. A taxa de mortalidade encontrada para sepse, sepse grave e choque séptico foi de 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente.<sup>(5)</sup> O segundo, também prospectivo e multicêntrico com um total de 3.128 pacientes, avaliando 75 UTIs em 65 hospitais de todas as regiões brasileiras, registrou incidência de sepse, sepse grave e choque séptico de 19,6%, 29,6% e 50,8%, respectivamente. A taxa global de mortalidade foi de 46,6% (IC95%=42,5-51), com mortalidade nos subgrupos de sepse, sepse grave e choque séptico igual a 16,7%, 34,4% e 65,3%, respectivamente.<sup>(6)</sup>

No entanto, há poucos dados nacionais sobre prevalência de infecções em UTIs, bem como seu impacto no desfecho desses pacientes. Em adição, os dados disponíveis foram coletados no início da década passada e, desde então, as práticas assistenciais têm sido alteradas pela implementação de campanhas voltadas à prevenção de infecções nesses ambientes, assim como no tratamento de pacientes sépticos - fatores que podem impactar no desfecho clínico.

Diante de tais dados, o presente estudo teve como objetivo principal demonstrar as taxas de prevalência de infecção, bem como a mortalidade atribuída, pela análise dos dados de pacientes brasileiros incluídos no estudo *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC II).

## MÉTODOS

O presente estudo avalia dados brasileiros originados do estudo EPIC II.<sup>(7)</sup> EPIC II é um estudo multicêntrico, internacional, prospectivo, de prevalência de infecção em UTIs e descreve as características demográficas, fisiológicas, bacteriológicas, terapêuticas e seus resultados. Um total de 14.414 pacientes (13.796 maiores de 18 anos de idade analisados) foram incluídos no estudo original, sendo que, destes, 1.235 eram brasileiros.<sup>(7)</sup>

As UTIs foram convidadas a participar por meio de correspondências, anúncios em congressos e simpósios internacionais, sendo que essa colaboração foi inteiramente voluntária. O estudo não foi financiado. A aprovação pelo comitê de ética local de cada centro participante ou foi concedida ou não foi necessária devido à natureza puramente observacional do estudo.

Dados demográficos, fisiológicos, bacteriológicos e terapêuticos foram coletados de todos os pacientes internados nas UTIs participantes entre zero hora e meia noite do dia 8 de maio de 2007. Os escores *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II)<sup>(8)</sup> e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)<sup>(9)</sup> foram obtidos no dia do estudo. O registro de dados utiliza formulários específicos e encaminhados via *website*, fax ou correio. O seguimento dos pacientes foi realizado até a alta hospitalar ou por 60 dias após a realização da coleta dos dados (9 de julho de 2007), sendo que os desfechos obtidos na terapia intensiva e durante a internação hospitalar foram registrados. Qualquer decisão de retirar ou suspender terapias durante a internação na UTI foi anotada. Uma linha telefônica exclusiva foi mantida para dúvidas durante o período de seguimento. Centros com dados incompletos foram contactados na tentativa de reavê-los; os dados ainda ausentes foram contabilizados como tal, não participando da análise.

Infecção foi definida de acordo com a classificação do *International Sepsis Forum*<sup>(10)</sup> e tal definição foi validada pelo médico assistente. Pacientes admitidos na UTI no pós-operatório imediato e que, no dia do estudo, apresentavam tempo menor ou igual a 4 semanas foram considerados como admissão cirúrgica. Cirurgia eletiva foi considerada quando marcada há mais de 24 horas da realização, enquanto que cirurgia de emergência foi realizada com tempo menor que 24 horas da indicação. Admissão por trauma foi aquela diretamente associada ao evento, as que ocorreram por complicações de trauma ou com traumas ocorridos em tempo menor ou igual a 30 dias do evento. Todas outras admissões foram consideradas como clínicas.

A presença de comorbidades foi registrada: doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasia metastática (metástase

confirmada por cirurgia ou exame de imagem), cirrose hepática, insuficiência cardíaca (classe III e IV da *New York Heart Association*), neoplasia hematológica (linfoma, leucemia aguda e mieloma múltiplo), infecção pelo vírus HIV (pacientes HIV positivos com complicações clínicas como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, sarcoma de Kaposi, linfoma, tuberculose ou toxoplasmose), insuficiência renal crônica (necessidade de suporte dialítico ou história de insuficiência renal crônica com nível sérico de creatinina > 3,6 g/dL), imunossupressão (administração de esteroides nos 6 meses que antecederam a internação na UTI, com dose de, ao menos, 0,3 mg/kg por dia de prednisolona ou dose equivalente por, ao menos, 1 mês), desnutrição grave, deficiência imunocelular ou humoral congênita, radioterapia ou quimioterapia (em 6 meses anteriores a admissão na UTI), *diabetes mellitus* insulino-dependente.

Todos os dados foram analisados no Departamento de Terapia Intensiva da Universidade de Bruxelas, Bélgica, em colaboração com a Universidade de Jena, Alemanha. Para tal, foi usado o *software Statistical Package for Social Science* (SSPS) versão 13.0 (SSPS Inc, Chicago, Illinois). Apenas dados dos pacientes adultos (>18 anos) foram utilizados.

Foram usados teste de Kolmogorov-Smirnov, histogramas e *normal-quantile plots* para verificar a existência de desvios significativos da normalidade das variáveis contínuas. Testes não paramétricos de comparação foram usados para avaliar as variáveis que não apresentavam distribuição normal. Diferentes testes entre grupos foram realizados, usando-se análise de variância: teste de Kruskal-Wallis, teste *t*, teste de Mann-Witney, teste do  $\chi^2$  e o teste exato de Fisher, quando apropriado. A correção de Bonferroni foi aplicada para comparações múltiplas.

A análise de regressão logística multivariada foi usada para determinar os fatores de risco para infecção e mortalidade hospitalar. As variáveis a seguir foram investigadas como fatores de risco independente para infecção: tipo da admissão, local de origem, comorbidades, idade, gênero, ventilação mecânica, hemofiltração ou hemodiálise e escore SAPS II. As mesmas variáveis, na vigência de infecção, foram avaliadas como fatores de risco para mortalidade hospitalar, sendo que essa análise foi repetida incluindo os diversos tipos de micro-organismos isolados.

*Odds ratio* foi ajustado para fatores relacionados ao hospital e sua organização, incluindo tipos de UTI (aberta *versus* fechada; comunitária *versus* universitária; clínica *versus* cirúrgica), número de leitos de UTI, número de enfermeiros e fisioterapeutas, presença de médico assistente por 24 horas, consumo de insumos para cuidados de saúde (obtido do sistema de informação da Organização Mundial da Saúde, do *site* <http://www.who.int/whosis/>

whostat/EN\_WHS09\_Full.pdf, com base em dados do ano de 2006), tempo de permanência na UTI pré-estudo e região demográfica. O teste Cochran-Armitage foi usado para avaliar a associação entre taxa de infecção e o Produto Interno Bruto (PIB) nacional relacionado à saúde, escores SAPS II e SOFA e o tempo de internação na UTI prévio ao início do estudo. Os dados foram apresentados como média (IC95%), mediana (variação interquartil - IQR) ou número (%), quando apropriado. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, e  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

O estudo EPIC II recrutou um total de 14.414 pacientes, sendo desses analisados 13.796 (>18 anos de idade), num total de 1.265 UTIs de 75 países. A maioria dos pacientes proveio da Europa Ocidental. Desse total, 51% foram considerados infectados, 71% recebiam antibióticos (mesmo que apenas profilaxia), 64% apresentavam infecção pulmonar. As taxas de mortalidade hospitalar e na UTI foram de 24,2% e de 18,2% respectivamente.<sup>(7)</sup>

Um total de 1.235 pacientes foram tratados nas UTIs brasileiras e seus dados são apresentados na tabela 1. Desses, 761 (61,6%) foram considerados infectados no dia do estudo. Esses pacientes apresentaram maior SAPS II e escore SOFA na admissão à UTI que os pacientes não infectados. Quanto ao sítio de infecção, 71,2% dos pacientes infectados apresentaram o pulmão como origem; 16,6%, o trato urinário; 13,4%, o abdome; e 10,1% apresentaram infecção de corrente sanguínea. Dentre os infectados, 50,7% possuíam isolamento microbiológico, sendo que 33,9% eram *Gram*-positivos, 72% *Gram*-negativos, 14,5% fungos e outros (Tabela 2). Entre cocos *Gram*-positivos, os mais frequentes foram *Staphylococcus aureus* (16,6%) com 7,3% dos mesmos *S. aureus* resistentes à metilicina (MRSA) e 11,1% *Staphylococcus epidermidis*. Entre bacilos *Gram*-negativos, *Pseudomonas sp* correspondeu a 24,6%; *Klebsiella sp* a 18,7% e *Acinetobacter sp* a 15,3%.

Há relação direta entre gravidade do paciente (evidenciada pelos escores de gravidade - SAPS II - e disfunção orgânica - SOFA, respectivamente) e chance de adquirir infecção, conforme demonstrado na tabela 3.

Os doentes infectados apresentaram maior taxa de disfunção orgânica que os não infectados, com diferença estatisticamente significativa. As disfunções orgânicas mais prevalentes foram respiratória (62,9%), neurológica (43,8%) e renal (31,3%). As demais disfunções, em menor prevalência, eram circulatória (27,3%), de coagulação (16,9%) e hepática (12,8%).

Tabela 1 - Características demográficas

	Todos pacientes (N = 1.235)	Não infectados (N = 474)	Infectados (N = 761)	Valor de p
Idade	65 [48-76]	62 [47-75]	66 [49-77]	0,03
Gênero (masculino)	684 (55,4)	263 (55,5)	421 (55,3)	0,95
SAPS II	36 [26-47]	29 [21-39]	40 [32-51]	<0,001
SOFA total	5 [3-8]	3 [2-6]	6 [4-9]	<0,001
Tipo de admissão				<0,001
Cirúrgica/eletiva	215 (17,4)	131 (27,6)	84 (11)	
Clínica	579 (46,9)	210 (44,3)	369 (48,5)	
Cirúrgica/emergência	337 (27,3)	93 (19,6)	244 (32,1)	
Trauma	104 (8,4)	40 (8,4)	64 (8,4)	
Motivo de admissão				<0,001
Vigilância/monitorização	204 (16,5)	123 (25,9)	81 (10,6)	
Neurológico	208 (16,8)	82 (17,3)	126 (16,6)	
Respiratório	316 (25,6)	69 (14,6)	247 (32,5)	
Cardiovascular	266 (21,5)	123 (25,9)	143 (18,8)	
Renal	32 (2,6)	7 (1,5)	25 (3,3)	
Digestivo/hepático	121 (9,8)	37 (7,8)	84 (11)	
Trauma	67 (5,4)	21 (4,4)	46 (6)	
Outros	21 (1,7)	12 (2,5)	9 (1,2)	
Origem da admissão				<0,001
Outros	46 (3,7)	28 (5,9)	18 (2,4)	
Sala de emergência/ Pré-hospitalar	396 (32,2)	149 (31,6)	247 (32,5)	
Sala de cirurgia/RPA	271 (22)	133 (28,2)	138 (18,2)	
Enfermaria	362 (29,4)	113 (24)	249 (32,8)	
Outro hospital	155 (12,6)	48 (10,2)	107 (14,1)	
Comorbidades				
DPOC	159 (12,9)	50 (10,5)	109 (14,3)	0,05
Câncer	176 (14,3)	56 (11,8)	120 (15,8)	0,05
Insuficiência cardíaca (NYHA III-IV)	103 (8,3)	39 (8,2)	64 (8,4)	0,91
Diabetes mellitus tipo 1	125 (10,1)	49 (10,3)	76 (10)	0,84
Insuficiência renal crônica	122 (9,9)	39 (8,2)	83 (10,9)	0,13
Cirrose	40 (3,2)	11 (2,3)	29 (3,8)	0,15
Imunossupressão	40 (3,2)	5 (1,1)	35 (4,6)	0,001
Neoplasia hematológica	19 (1,5)	3 (0,6)	16 (2,1)	0,04
HIV	22 (1,8)	3 (0,6)	19 (2,5)	0,02
Número de comorbidades				0,001
Nenhuma	636 (51,5)	271 (57,2)	365 (48)	
1	391 (31,7)	143 (30,2)	248 (32,6)	
2	151 (12,2)	50 (10,5)	101 (13,3)	
3	40 (3,2)	8 (1,7)	32 (4,2)	
>3	17 (1,4)	2 (0,4)	15 (2)	
HF/ HD	150 (12,2)	36 (7,6)	114 (15,1)	<0,001
Mecânica ventilação	667 (54,2)	163 (34,5)	504 (66,6)	<0,001
Mortalidade na UTI	320 (28,4)	56 (13,2)	264 (37,6)	<0,001
Mortalidade hospitalar	385 (34,2)	75 (17,7)	310 (44,2)	<0,001
Tempo de permanência UTI	14 [4-32]	5 [2-21]	19 [8-38]	<0,001
Tempo de permanência hospitalar	25 [10-57]	14,5 [6-44]	31 [15-62]	<0,001
Tempo de internação na UTI anterior ao estudo	5 [1-14]	1 [0-8]	7 [2-16]	0,03

SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; RPA - recuperação pós-anestésica; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; NYHA III-IV - classificação da New York Heart Association III-IV; HF/ HD - hemofiltração/ hemodiálise. UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos em número (%) ou mediana (25%-75%).

Tabela 2 - Taxa de infecção e característica microbiológica

	N (%)
Sítio de infecção	
Respiratório	542 (71,2)
Abdominal	102 (13,4)
Corrente sanguínea	77 (10,1)
Trato urinário	126 (16,6)
Pele	34 (4,5)
Relacionada a cateter	37 (4,9)
Sistema nervoso central	24 (3,2)
Outros	44 (5,8)
Micro-organismos	
Hemoculturas positivas	386 (50,7)
Gram positivo	131 (33,9)
Gram negativo	278 (72)
Anaeróbios	4 (1)
Outros organismos	10 (2,6)
Fungo	56 (14,5)
Vírus	3 (0,8)
Parasitas	6 (1,6)
Outros	6 (1,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	64 (16,6)
Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	28 (7,3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	43 (11,1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (2,6)
<i>Enterococcus sp</i>	11 (2,8)
Outros Gram-positivos	16 (4,1)
<i>Escherichia coli</i>	39 (10,1)
<i>Enterobacter sp</i>	36 (9,3)
<i>Klebsiella sp</i>	72 (18,7)
<i>Pseudomonas sp</i>	95 (24,6)
<i>Acinetobacter sp</i>	59 (15,3)
Outros Gram-negativos	71 (18,4)
Anaeróbios	4 (1)
Outra bactéria	10 (2,6)
<i>Candida sp</i>	50 (13)
<i>Aspergillus sp</i>	2 (0,5)
Fungo outro	5 (1,3)
Parasitas	6 (1,6)
Outros organismos	9 (2,3)

Tabela 3 - Relação entre disfunção orgânica e infecção

	Todos pacientes (N = 1.235)	Não infectados (N = 474)	Infectados (N = 761)	Valor de p
Respiratório	618 (56,2)	168 (43,8)	450 (62,9)	<0,001
Coagulação	172 (14,9)	48 (11,5)	124 (16,9)	0,01
Hepático	90 (11,1)	20 (7,5)	70 (12,8)	0,02
Sistema nervoso central	413 (34,4)	86 (18,9)	327 (43,8)	<0,001
Renal	306 (26,3)	75 (17,6)	231 (31,3)	<0,001
Circulatório	250 (21,6)	51 (11,8)	199 (27,3)	<0,001

Resultados expressos em número (%).

Fatores associados a maior taxa de infecção foram demonstrados após realização de análise multivariada de regressão logística como sendo cirurgia de emergência (OR=2,89, IC95%=1,72-4,86;  $p<0,001$ ), ventilação mecânica (OR=2,06, IC95%=1,5-2,82;  $p<0,001$ ), SAPS II – por ponto obtido (OR=1,04, IC95%=1,03- 1,06;  $p<0,001$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4** - Análise de regressão logística multivariada como variável dependente de infecção

	OR* (IC95%)	Valor de p
Tipo de admissão		
Cirurgia eletiva	Referência	NA
Admissão clínica	1,58 (0,92-2,73)	0,1
Cirurgia de emergência	2,89 (1,72-4,86)	<0,001
Trauma	1,97 (0,97-3,97)	0,06
Origem da admissão		
Sala de cirurgia/RPA	Referência	NA
Outros	0,5 (0,22-1,13)	0,1
Sala de emergência/ambulância	1,08 (0,66-1,77)	0,76
Enfermaria	1,23 (0,74-2,02)	0,42
Outro hospital	1,64 (0,9-2,98)	0,1
DPOC	1,01 (0,66-1,56)	0,95
Câncer	1,55 (0,95-2,53)	0,08
Insuficiência cardíaca (NYHA III-IV)	1,1 (0,65-1,88)	0,72
Diabetes mellitus	0,9 (0,56-1,44)	0,66
Insuficiência renal crônica	0,9 (0,52-1,54)	0,69
Imunossupressão	2,1 (0,73-6,02)	0,17
Cirrose	1,07 (0,45-2,55)	0,88
Neoplasia hematológica	0,98 (0,24-3,93)	0,98
HIV	7,43 (0,84-65,5)	0,07
Idade (por ano)	1 (0,99-1,01)	0,42
Gênero masculino	1 (0,75-1,34)	0,97
Ventilação mecânica	2,06 (1,5-2,82)	<0,001
Hemodiálise/hemofiltração	0,99 (0,58-1,68)	0,97
SAPS II (por ponto)	1,04 (1,03-1,06)	<0,001

OR - odds ratio; IC - intervalo de confiança; NA - não se aplica; RPA - recuperação pós-anestésica; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; NYHA III-IV - classificação da New York Heart Association III-IV; SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II. \*Ajustado para o hospital e fatores organizacionais.

A taxa de mortalidade global na UTI foi de 28,4%, sendo que, para pacientes infectados, essa taxa foi de 37,6%, enquanto que, para não infectados, foi de 13,2% ( $p<0,001$ ). Já a taxa de mortalidade global hospitalar foi de 34,2%, sendo que, para pacientes infectados, foi de 44,2% e, para não infectados, de 17,7% ( $p<0,001$ ).

Pacientes infectados apresentaram maior taxa de permanência na UTI (19 dias; 8-38 dias) e no hospital (31 dias; 15-62 dias), enquanto que, para não infectados, a permanência na UTI foi de 5 dias (2-21 dias) e, no hospital, de 14,5 dias (6-44dias) -  $p<0,001$ .

Em pacientes infectados, fatores evidenciados por análise multivariada e que foram associados à maior taxa de mortalidade foram insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe funcional III/IV (OR=3,0, IC95%=1,51-5,98,  $p<0,01$ ),

diabetes mellitus (OR=0,48, IC95%=0,25-0,95;  $p<0,03$ ), cirrose (OR=4,62, IC95%=1,47-14,5,  $p<0,01$ ), sexo masculino (OR=0,68, IC95%=0,46-1,0],  $p<0,05$ ), ventilação mecânica (OR=1,87, IC95%=1,19-2,95];  $p<0,01$ ), hemodiálise (OR=1,98, IC95%=1,05-3,75,  $p<0,03$ ) e SAPS II - por ponto obtido (OR=1,08, IC95%=1,06-1,10,  $p<0,001$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5** - Análise de regressão logística multivariada com mortalidade hospitalar como variável dependente em pacientes infectados

	OR* (IC95%)	Valor de p
Tipo de admissão		
Cirurgia eletiva	Referência	
Admissão clínica	0,81 (0,36-1,82)	0,62
Cirurgia de emergência	1,24 (0,59-2,59)	0,57
Trauma	0,48 (0,17-1,34)	0,16
Origem da admissão		
Sala de cirurgia/RPA	Referência	NA
Outros	0,15 (0,03-0,91)	0,04
Sala de emergência/ambulância	0,64 (0,33-1,25)	0,19
Enfermaria	1,21 (0,63-2,33)	0,56
Outro hospital	0,76 (0,35-1,63)	0,48
DPOC	1,51 (0,87-2,63)	0,14
Câncer	1,32 (0,76-2,28)	0,32
Insuficiência cardíaca (NYHA III-IV)	3 (1,51-5,98)	<0,01
Diabetes mellitus	0,48 (0,25-0,95)	0,03
Insuficiência renal crônica	0,64 (0,32-1,29)	0,21
Imunossupressão	1,23 (0,47-3,21)	0,68
Cirrose	4,62 (1,47-14,5)	<0,01
Neoplasia hematológica	3,96 (0,89-17,68)	0,07
HIV	1,17 (0,26-5,2)	0,84
Idade (por ano)	0,99 (0,98-1,0)	0,1
Gênero masculino	0,68 (0,46-1,0)	0,05
Ventilação mecânica	1,87 (1,19-2,95)	<0,01
Hemodiálise/hemofiltração	1,98 (1,05-3,75)	0,03
SAPS II (por ponto)	1,08 (1,06-1,1)	<0,001
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,51 (0,75-3,02)	0,25
<i>Enterococcus sp</i>	0,53 (0,09-3,16)	0,49
Outros Gram-positivos	2,35 (0,82-6,71)	0,11
<i>Escherichia coli</i>	0,98 (0,41-2,33)	0,96
<i>Klebsiella sp</i>	1,02 (0,54-1,89)	0,96
<i>Pseudomonas sp</i>	0,99 (0,56-1,77)	0,98
<i>Acinetobacter sp</i>	1,97 (0,96-4,08)	0,07
Outros Gram-negativos	0,94 (0,5-1,78)	0,86
Fungo	1,54 (0,75-3,15)	0,24
Outros organismos	0,55 (0,09-3,46)	0,52

OR - odds ratio; IC - intervalo de confiança; NA - não se aplica; RPA - recuperação pós-anestésica; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; NYHA III-IV - classificação da New York Heart Association III-IV; SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II. \*Ajustado para o hospital e fatores organizacionais.

## DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra elevadas taxas de prevalência (61,6%) bem como de mortalidade (37,6%) relacionadas à infecção. Esses números se revelam superiores àqueles relatados na literatura, que chegam a variar de 21,1 a 44,5%

para prevalência de infecção<sup>(5,6,11,12)</sup> e mortalidade de aproximadamente 30%.<sup>(13-17)</sup>

Dados internacionais revelam que a incidência varia de acordo com a origem do paciente (sala de emergência, centro cirúrgico ou enfermaria) e com o tipo de UTI, sendo que UTIs clínicas possuem maior incidência de infecção (41%), enquanto que aquelas destinadas a cirurgias eletivas apresentam a menor incidência (12,1%).<sup>(11)</sup> Apesar disso, a gravidade e a ocorrência de disfunção orgânica não dependeram desses fatores.<sup>(11,14)</sup> Esses dados são congruentes com os achados no presente estudo. A alta taxa de mortalidade demonstrada também é compatível com estudos nacionais e internacionais, porém dados recentes demonstraram redução nessa taxa de 37% para 30,8% ( $p < 0,001$ ).<sup>(12)</sup> Há consistência na literatura, porém com variações entre 27 a 50%,<sup>(1,5,6,13,17,18)</sup> sendo a variação da taxa de adesão ao tratamento uma das possíveis explicações.<sup>(12)</sup>

O principal sítio de infecção permanece sendo o pulmão, com 71,2% dos casos, dado comparável aos já publicados.<sup>(5,6,11,13,14,16,17)</sup> Trato urinário aparece como o segundo principal sítio, ao contrário do que se tem publicado, já que se falava em foco abdominal.<sup>(5,6,11-14,16,17)</sup> Dados de literatura sugerem que a ocorrência de infecção pulmonar, peritonite, bacteremia primária, isolamento microbiológico de coco *Gram*-positivo e bacilo *Gram*-negativo estão identificados como fator de risco para evolução para sepse com pior gravidade.<sup>(11,16)</sup>

Isolamento microbiológico ocorreu em 50,7% dos pacientes infectados. Dados internacionais mostram grande variação: os valores estão entre 47,7% a 85,8%.<sup>(11,13-15,19)</sup> Desses, o bacilo *Gram*-negativo, no Brasil, continua sendo o mais frequente, porém, com incidências maiores que a anteriormente relatada (72% *versus* 40,1%)<sup>(6)</sup> permanecendo a *Pseudomonas aeruginosa* como bacilo *Gram*-negativo mais frequentemente isolado (24,6%).<sup>(6)</sup> Observa-se o crescimento no Brasil da incidência dos cocos *Gram*-positivos (atual de 33,9%) - por ora ainda menor que dados internacionais.<sup>(11)</sup> Há, contudo, tendência de crescimento de bacilo *Gram*-negativo na literatura mundial.<sup>(15,17)</sup>

Pacientes infectados apresentaram significativamente maior prevalência de disfunção orgânica e maior pontuação no escore SOFA (Tabela 3) do que pacientes não infectados.<sup>(6,12)</sup> Entre esses pacientes, nota-se maior mortalidade, proporcional à maior disfunção orgânica e ao SOFA, com clara correlação entre disfunção orgânica e mortalidade, o que já foi demonstrado na literatura (taxa de mortalidade de 65% em doentes com quatro ou mais disfunções orgânicas).<sup>(6,11,13)</sup> O SAPS II foi maior em pacientes infectados ( $p < 0,001$ ), relacionando-se a maior taxa de mortalidade nesses casos (tanto UTI quanto hospitalar).<sup>(5,6,8,11,12,14-16,19)</sup> Os tempos de perma-

nência nas UTIs e o hospitalar foram maiores nos pacientes infectados.<sup>(6,11-13,19)</sup> Pacientes infectados já na admissão à UTI ou que a adquiriram durante internação foram definidos como população de alto risco para mortalidade.<sup>(11)</sup>

Conforme análise multivariada (Tabela 4), os pacientes que apresentaram maior probabilidade de infecção, foram os submetidos à cirurgia de emergência ( $p < 0,001$ ), ventilação mecânica ( $p < 0,001$ ) e os que obtiveram maior pontuação no SAPS II (por ponto obtido) ( $p < 0,001$ ). Esses dados são congruentes com as demais publicações.<sup>(5,6,13,16,20)</sup> Ao contrário do encontrado na literatura, comorbidades como cirrose, imunossupressão, ICC classe funcional III/IV, *diabetes mellitus*, neoplasias sólida e hematológica não se correlacionaram diretamente com infecção.<sup>(11)</sup> Um estudo cita a presença de cirrose como comorbidade associada à maior chance de progressão de infecção para sepse.<sup>(16)</sup>

A diferença da taxa de mortalidade nas UTIs brasileiras entre pacientes infectados e não infectados foi estatisticamente significativa (37,6% *versus* 13,2%, com  $p < 0,001$ ). Tais dados são semelhantes aos já publicados, com valores menores.<sup>(5)</sup> O mesmo pode ser observado referente à taxa de mortalidade hospitalar (44,2% *versus* 17,7%,  $p < 0,001$  para pacientes infectados e não infectados, respectivamente).<sup>(5,13)</sup> Análise multivariada demonstrou fatores associados a maior risco de mortalidade hospitalar entre pacientes infectados portadores de ICC classe funcional III/IV, *diabetes mellitus*, cirrose, gênero masculino, ventilação mecânica, hemodiálise e SAPS II. Existe relação entre maior taxa de mortalidade e gênero masculino, inclusive sendo motivo de estudos com hormônios sexuais e proteção contra infecção com menor taxa de mortalidade.<sup>(21-23)</sup> A maioria dos estudos demonstra relação de comorbidades com maior taxa de mortalidade, mas nem todos conseguiram provar diferença significativa do ponto de vista estatístico, com discordância de disfunção orgânica prévia entre os mesmos.<sup>(5,6,11-13,16,17,19)</sup>

O presente estudo apresentou limitações relacionadas a diferenças claras de protocolos de abordagem das infecções e às estruturas das UTIs, que mudam de acordo com a região de origem dos dados, bem como fatores que dizem respeito à característica da prestação de serviços de saúde dos nossos hospitais (serviço público ou privado).

## CONCLUSÃO

Em síntese, o presente estudo revelou altas taxas de prevalência de infecção nas UTIs brasileiras, sendo superiores àquelas já relatadas. Há clara relação entre infecção e mortalidade. Esses dados podem ser úteis na geração de políticas institucionais de profilaxia de infecção associadas a cuidados de saúde, bem como a políticas públicas, redefinindo prioridades para programas educacionais e de pesquisas nessa área.

**ABSTRACT**

**Objective:** To determine the prevalence of infections in Brazilian intensive care units and the associated mortality by analyzing the data obtained in the *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC II) study.

**Methods:** EPIC II was a multicenter, international, cross-sectional prospective study of infection prevalence. It described the demographic, physiological, bacteriological, and therapeutic characteristics, outcome up to the 60<sup>th</sup> day, prevalence of infection, and mortality of all the patients admitted to the participating ICUs between zero hour and midnight on May 8, 2007. A total of 14,414 patients were included in the original study. Of these 14,414 patients, 1,235 were Brazilian and were hospitalized in 90 Brazilian ICUs. They represent the focus of this study.

**Results:** Among these 1,235 Brazilian patients, 61,6% had an infection on the day of the trial, and the lungs were the main site of infection (71.2%). Half of the patients had positive cultures, predominantly gram-negative bacilli (72%). On the day of the study, the median SOFA score was 5 (3-8) and the median SAPS II score was 36 (26-47). The infected patients had SOFA scores significantly higher than those of the non-infected patients 6 (4-9) and 3 (2-6), respectively. The overall ICU mortality rate

was 28.4%: 37.6% in the infected patients, and 13.2% in the non-infected patients ( $p < 0.001$ ). Similarly, the in-hospital mortality rate was 34.2%, with a higher rate in the infected than in the non-infected patients (44.2% vs. 17.7%) ( $p < 0.001$ ). In the multivariate analysis, the main factors associated with infection incidence were emergency surgery (OR 2.89, 95%CI [1.72-4.86],  $p < 0.001$ ), mechanical ventilation (OR 2.06, 95% CI [1.5-2.82],  $p < 0.001$ ), and the SAPS II score (OR 1.04, 95% CI [1.03-1.06],  $p < 0.001$ ). The main factors related to mortality were ICC functional class III/ IV (OR 3.0, 95% CI [1.51-5.98],  $p < 0.01$ ), diabetes mellitus (OR 0.48, 95% CI [0.25-0.95],  $p < 0.03$ ), cirrhosis (OR 4.62, 95% CI [1.47-14.5],  $p < 0.01$ ), male gender (OR 0.68, 95% CI [0.46-1.0],  $p < 0.05$ ), mechanical ventilation (OR 1.87, 95% CI [1.19-2.95],  $p < 0.01$ ), hemodialysis (OR 1.98, 95% CI [1.05-3.75],  $p < 0.03$ ), and the SAPS II score (OR 1.08, 95% CI [1.06-1.10],  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The present study revealed a higher prevalence of infections in Brazilian ICUs than has been previously reported. There was a clear association between infection and mortality.

**Keywords:** Sepsis; Prevalence; Mortality; Infection; Intensive care units

**REFERÊNCIAS**

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10. Comment in Wenzel RP, Edmond MB. Severe sepsis-national estimates. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1472-4.
2. Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Imunne Disord Drug Targets.* 2006;6(2):207-12.
3. Vincent JL, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care.* 2002;6 Suppl 3:S1-18. Review.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
5. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Souza EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004;8(4):R251-60. Comment in Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care.* 2004;8(4):222-6.
6. Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSF, Japiassú A, Pinheiro CTS, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006;18(1):9-17.
7. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-9. Comment in Opal SM, Calandra T. Antibiotic usage and resistance: gaining or losing ground on infections in critically ill patients? *JAMA.* 2009;302(21):2367-8.
8. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957-63. Erratum in: *JAMA* 1994 May 4;271(17):1321.
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
10. Calandra T, Cohen J; International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1538-48.
11. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002;28(2):108-21. Erratum in *Intensive Care Med.* 2002;28(4):525-6.
12. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, Moreno R, Ochagavia AR, Palazzo M, Werdan K, Le Gall JR; European Sepsis Study Group. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(5):461-8.
13. Molina FJ, Díaz CA, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. [Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia (EPISEPSIS Colombia)]. *Med Intensiva.* 2011;35(2):75-83. Spanish.
14. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53. Comment in Lee WL, Ferguson ND. SOAP and sepsis--analyzing what comes out in the wash. *Crit Care Med.* 2006;34(2):552-4.

15. Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, Drago M, Brigante G, Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;69(4):363-9.
16. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(2):222-31. Review.
17. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, François A, Vesim A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(8):1886-95. Erratum in *Crit Care Med.* 2011;39(10):2392. Vesim, Aurélien [corrected to Vesin, Aurélien]. Comment in Mergulhão P, Paiva JA. The importance of source identification in septic patients. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2786-7; author reply 2787. Cohen J. A role for the micro-organism in the outcome from infection? A principle challenged. *Crit Care Med.* 2011;39(8):2001-2. Rubulotta F, Ramsay G. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock do not matter! PIRO is a score to treat severe septic and septic shock patients not to measure outcomes. *Crit Care Med.* 2012;40(2):706-7; author reply 707-8.
18. Lesur O, Roussy JF, Chagnon F, Gallo-Payet N, Dumaine R, Sarret P, et al. Proven infection-related sepsis induces a differential stress response early after ICU admission. *Crit Care.* 2010;14(4):R131. Comment in Peng J, Du B. Sepsis-related stress response: known knowns, known unknowns, and unknown unknowns. *Crit Care.* 2010;14(4):179.
19. Azoulay E, Alberti C, Legendre I, Buisson CB, Le Gall JR; European Sepsis Group. Post-ICU mortality in critically ill infected patients: an international study. *Intensive Care Med.* 2005;31(1):56-63. Erratum in *Intensive Care Med.* 2005;31(2):318-20.
20. Lambert ML, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(1):30-8. Comment in Grundmann H, de Kraker M, Davey P. Clinical impact of antimicrobial resistance: design matters. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):344; author reply 344-5. Vincent JL. Does microbial resistance matter? *Lancet Infect Dis.* 2011;11(1):3-4.
21. Oberholzer A, Keel M, Zellweger R, Steckholzer U, Trentz O, Ertel W. Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients in sex epecific. *J Trauma.* 2000;48(5):932-7.
22. Raju R, Chaudry IH. Sex steroids/receptor antagonist: their use as adjuncts after trauma-hemorrhage for improving immune/cardiovascular responses and for decreasing mortality from subsequent sepsis. *Anesth Analg.* 2008;107(1):159-66.
23. Angstwurm MW, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2786-93.