



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LUIZA GABRIELLA ANTONIO E SILVA

**FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE DE PACIENTES
SOBREVIVENTES DE UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
E ASSOCIAÇÃO COM INFECÇÃO:
ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO**

Londrina
2021

LUIZA GABRIELLA ANTONIO E SILVA

**FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE DE PACIENTES
SOBREVIVENTES DE UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
E ASSOCIAÇÃO COM INFECÇÃO:
ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para o título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Cintia M. C. Grion.

Londrina
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

S586 Silva, Luiza Gabriella Antonio.
Fatores de Risco para Mortalidade de Pacientes Sobreviventes de Unidades de Terapia Intensiva e Associação com Infecção: Estudo de Coorte Retrospectivo / Luiza Gabriella Antonio Silva. - Londrina, 2021.
62 f. : il.

Orientador: Cintia Magalhães Carvalho Grion.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2021.
Inclui bibliografia.

1. Unidades de Terapia Intensiva - Tese. 2. Infecção Hospitalar - Tese. 3. Mortalidade - Tese. 4. Alta do paciente - Tese. I. Grion, Cintia Magalhães Carvalho. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

LUIZA GABRIELLA ANTONIO E SILVA

**FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE DE PACIENTES
SOBREVIVENTES DE UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
E ASSOCIAÇÃO COM INFECÇÃO:
ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para o título de mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^a. Dra. Cíntia M. C. Grion
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^a. Dra. Cláudia M. Dantas de M. Carrilho
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Sílvio Henrique M. de Almeida
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 09 de abril de 2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus e a Nossa Senhora por me proporcionarem a realização de um sonho tão esperado e desejado: meu mestrado!

O meu mais sincero agradecimento à minha orientadora Dra Cintia, por toda paciência, apoio, atenção, ensinamentos e por não ter me deixado desistir. À essa profissional inigualável e de raro coração, minha mais profunda admiração.

Agradeço à equipe do CCIH do Hospital, em especial à Dra Claudia por todo apoio e suporte.

Agradeço minha querida chefe Julia, pelo carinho e incentivo diário.

Agradeço e dedico esse trabalho ao meu amado marido, companheiro fiel nos momentos difíceis e nos de pura alegria, parceiro em cada passo dos meus sonhos, só consigo dizer: “Você surgiu e juntos conseguimos ir mais longe, você dividiu comigo a sua história e me ajudou a construir a minha... o nosso amor está acima das coisas desse mundo...”

Agradeço imensamente à minha família, meus pais João e Elza e irmãs Karina e Tatiana e minha tão saudosa avó Conceição por todo tempo empenhado em minha educação e formação de caráter.

Sem minha irmã Tatiana não seria quem sou, meu muito obrigada por sempre me amparar, amar, estar presente me motivando e encorajando. Um verdadeiro presente de Deus, meu alicerce, minha irmã.

Agradeço às minhas amigas Eliane, Samara e Daniele, por tornarem a minha jornada mais leve e alegre.

Agradeço à minha tão querida amiga e parceira de vida Ana Carolina por acreditar em mim, estar ao meu lado, me encorajar e acalantar nos dias em que pensei não ser possível.

Silva, LGA. **Fatores de risco para mortalidade de pacientes sobreviventes de unidades de terapia intensiva e associação com infecção:** estudo de coorte retrospectivo. 2021. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2021.

RESUMO

Introdução: As infecções relacionadas à assistência à saúde vêm se tornando um desafio ao tratamento médico hospitalar considerando que tais infecções ocasionam uma limitação do arsenal terapêutico além de elevação do tempo de internação e maior risco de morbidades e mortalidade. Isso, conseqüentemente, acarreta o aumento nos custos do tratamento porque o quadro do paciente passa a exigir o uso de fármacos mais potentes e mais caros. Como a rotina das Unidades de Terapia Intensiva engloba procedimentos invasivos, o uso de drogas imunossupressoras e antibióticos, as cirurgias complexas, entre outros fatores de risco, há sempre uma maior probabilidade de que essas infecções ocorram. Em decorrência destes vários fatores, as Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) vêm se tornando objeto de muitos estudos, porém a mortalidade dos pacientes infectados após a alta dessas unidades permanece como questão importante a ser discutida e respondida. Portanto, é indispensável a observação criteriosa para verificar se há a necessidade de maiores cuidados com essa população, como os times de resposta rápida e as unidades de cuidados intermediários para evitar possíveis reinternações na UTI, o que aumenta, significativamente, o risco de mortalidade desses pacientes.

Objetivo: Descrever a taxa de mortalidade e fatores de risco para morte de pacientes sobreviventes de unidade de terapia intensiva em um hospital universitário.

Método: Estudo de coorte retrospectivo realizado no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina com pacientes adultos sobreviventes das unidades de terapia intensiva do Hospital. Os dados foram coletados através de consulta de prontuários e da base de dados eletrônica do hospital, por formulário elaborado pelas autoras, levantando informações como idade, gênero, tempo de internação hospitalar, diagnóstico de admissão na UTI, desfecho de saída hospitalar, presença de infecção, microrganismo isolado, fármaco utilizado e o escore SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score III*). Para análise, os pacientes foram divididos em dois grupos: os infectados (composto por microrganismos não identificados, sensíveis, multirresistentes aos antimicrobianos-MDR, com resistência extrema aos antimicrobianos-XDR e pan-resistência aos antimicrobianos-PDR), e os não infectados. Para comparação dos grupos, foi utilizado o teste de *Mann-Whitney* ou o teste do *qui quadrado*. A associação entre as variáveis estudadas foi realizada pelo modelo de regressão logística. As diferenças significantes foram estabelecidas por $P < 0,05$.

Resultados: Os dados foram coletados de 1025 prontuários de pacientes internados no período compreendido entre janeiro de 2017 a dezembro de 2018. Do total de pacientes estudados, 314 (30,6%) desenvolveram algum tipo de infecção, 92 (9%) foram readmitidos em unidade de terapia intensiva e 212 (20,7%) foram a óbito, sendo que 117 (55,19%; IC95% 48,46 - 61,73) destes óbitos ocorreram em pacientes infectados, 28 (13,21% IC95% 9,3 - 18,43) em pacientes infectados por microrganismos sensíveis, 30 (14,2% IC95% 10,1 - 19,48) infectados por

microrganismos não identificados e 59 (27,83%; IC95% 22,23 - 34,22), por microrganismos resistentes. Quando separados, os pacientes que receberam a alta hospitalar e os que foram a óbito, verifica-se que a mediana da idade dos óbitos é significativamente maior do que os que receberam alta hospitalar. Com relação ao tempo de permanência hospitalar e o escore de gravidade SAPS 3, observa-se o tempo e o escore maiores nos óbitos. Os quadros infecciosos e a readmissão em unidade de terapia intensiva foram fortemente associados ao óbito. Na regressão logística, foi considerado as altas e os óbitos hospitalares como variável dependente; e idade, tempo de permanência hospitalar, SAPS 3, presença de infecção, readmissão em unidade de terapia intensiva e microrganismos, como covariáveis. As variáveis idade, tempo de permanência hospitalar, SAPS 3, presença de quadro infeccioso e readmissão na unidade de terapia intensiva permaneceram associadas ao óbito dos pacientes estudados.

Conclusão: As infecções têm grande impacto na mortalidade de pacientes internados que tiveram passagem por unidade de terapia intensiva, principalmente se for levado em conta as possíveis readmissões nessas unidades. O tempo de permanência em que ficaram internados e ainda o escore SAPS 3 e a idade mais elevada também são bastante realçados nessa conta. Com base nesses dados, pode-se afirmar que as unidades de cuidados intermediários poderiam beneficiar essa população, prevenindo e evitando casos de reinternação nas UTI, uma vez que esta investigação mostrou esse evento associado ao óbito intra-hospitalar.

Palavras-chave: unidades de terapia intensiva; resistência a múltiplos medicamentos; infecção hospitalar; mortalidade; alta do paciente.

Silva, LGA. **Risk factors for mortality of intensive care unit surviving patients and association with infection:** retrospective cohort study. 2021. 62 f. Dissertation (Master in Health Sciences) - State University of Londrina, Londrina, 2021.

ABSTRACT

Introduction: Healthcare-associated infections have become a challenge to hospital medical treatment considering that such infections lead to limited options in terms of therapeutic alternatives, as well as to an increase in the length of hospitalization period, which implies a higher risk of morbidities and mortality. The above-mentioned issues, therefore, lead to an increase in treatment costs because the patient's condition starts to demand the use of more powerful and more expensive drugs. As the routine on Intensive Care Unit (ICU) encompasses risk factors such as invasive procedures, use of immunosuppressive drugs and antibiotics, complex surgeries, among others, infections tend to be far more likely to occur. As a result of these various factors, ICUs have become the object of many studies. However, the mortality of patients infected after discharge from ICU remains an important question to be not only discussed but also answered. Detailed observation is, therefore, essential to check whether this population demands more careful assistance, such as rapid response teams and intermediate care units in order to avoid possible readmissions in the ICU, which significantly increases the risk of mortality in these patients.

Objective: Describe the mortality rate and risk factors for death of people who survive after intensive care unit treatment at a university hospital.

Method: Retrospective cohort study carried out at the University Hospital of the State University of Londrina with adult patients who survived ICU treatment. Data were collected from medical history records and the hospital's electronic database, using a form prepared by the authors, which raised information such as age, gender, length of hospital stay, diagnosis of admission to the ICU, hospital discharge outcome, presence of infection, isolated microorganism, drug used, and the SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score III). To perform the analysis, patients were divided into two groups: infected (composed of unidentified, susceptible microorganisms, multi-resistant to antimicrobials-MDR, extreme resistant to antimicrobials-XDR and pan-drug resistant to antimicrobials-PDR), and uninfected ones. To compare the groups, the Mann-Whitney test or the chi-square test was used. The association between the studied variables was performed using the logistic regression model. Significant differences were defined as $P < 0.05$.

Results: Data were collected from 1,025 medical records of hospitalized patients between January 2017 and December 2018. Of the total patients studied, 314 (30.6%) developed some type of infection, 92 (9%) were readmitted to ICU, and 212 (20.7%) died. Regarding the patients who died, 117 (55.19%; IC95% 48.46 – 61.73) deaths occurred in patients who had an infection, 28 (13.21% IC95% 9.3 – 18.43) in patients infected by susceptible microorganisms, 30 (14.2% IC95% 10.1 – 19.48) in patients infected by unidentified microorganisms, and 59 (27.83%; IC95% 22.23 – 34.22) in patients infected by resistant microorganisms. When analyzed separately, it was verified that the median age of patients who died is significantly higher than those of the patients who were discharged from hospital. Regarding the length of hospital stay and the SAPS 3 severity score, the patients who died presented the

longest period of hospitalization time and score. Furthermore, infectious diseases and readmission to the ICU were notably associated with death.

In logistic regression, considering hospital discharge and death as dependent variables, and age, length of hospital stay, SAPS 3, presence of infection, readmission to ICU and microorganisms as covariates, the variables age, length of hospital stay, SAPS 3, presence of an infectious disease and readmission to ICU remained associated with the death of the patients studied.

Conclusion: Infections by resistant microorganisms have a great impact on the mortality of hospitalized patients who have undergone ICU treatment, especially if we take into account the possibility of ICU readmissions, the length of hospitalization, the SAPS 3, and older age. These data demonstrate that this population could benefit from an intermediate care unit treatment, as it might prevent the need to readmission in ICU, since it is associated with in-hospital death.

Key-words: intensive care units; multiple drug resistance; cross infection; mortality; patient discharge.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Microrganismos mais comumente isolados na amostra estudada 50
- Figura 2** - Fármacos mais comumente prescritos na amostra estudada 51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização demográfica e clínica dos pacientes sobreviventes da UTI no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018	49
Tabela 2 -	Diagnósticos de entrada na UTI separados por clínicas e focos infecciosos mais frequentemente encontrados	50
Tabela 3 -	Análise univariada comparando as variáveis estudadas após alta da UTI nos grupos óbito e alta hospitalar	52
Tabela 4 -	Análise multivariada com a razão de chances segundo variáveis ajustadas no modelo de regressão logística de fatores associados aos óbitos na amostra estudada	53

LISTA DE SIGLAS

UTI	Unidade de Terapia Intensiva
SAPS 3	Simplified Acute Physiology Score III
MDR	Bactérias que apresentam multirresistência aos antimicrobianos (resistentes a no mínimo um agente em três ou mais categorias de antimicrobianos)
XDR	Bactéria extremamente resistentes aos antimicrobianos (sensível a apenas uma ou duas classes de antimicrobianos)
PDR	Bactéria que apresentam pan-resistência aos antimicrobianos (resistente a todos os agentes de todas as classes de antimicrobianos)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
O₂	Oxigênio
PBP_s	Proteínas ligadoras de penicilina
RNA	Ácido ribonucleico
ECDC	European Center for Disease Prevention Control
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
SUB-REDE RM	.Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura
OIE	Organização Mundial de Saúde Animal
PAN-BR	Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle de Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única
BR-GLASS	Programa Nacional de Monitoramento da Resistência Antimicrobiana no Brasil <i>E. coli – Escherichia coli</i>
PAVM	Pneumonia associada à ventilação mecânica
TOT	Tubo orotraqueal

ITU	Infecção do trato urinário
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II
ISC	Infecção de sítio cirúrgico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	CLASSIFICAÇÃO E ESTRUTURA DAS BACTÉRIAS	15
1.2	CONSIDERAÇÕES SOBRE INFECÇÕES BACTERIANAS E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS.....	19
1.3	INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE.....	24
2	OBJETIVOS	33
2.1	GERAL.....	33
2.2	ESPECÍFICOS.....	33
3	MÉTODOS	34
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	34
3.2	LOCAL DO ESTUDO	34
3.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	34
3.4	AMOSTRA DO ESTUDO	34
3.5	COLETA DE DADOS.....	34
3.6	ASPECTOS ÉTICOS	35
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
4	ARTIGO CIENTÍFICO	36
4.1	RESUMO	36
4.2	INTRODUÇÃO	38
4.3	MATERIAIS E MÉTODOS	39
4.3.1	Análise Estatística	40
4.4	RESULTADOS	40
4.5	DISCUSSÃO.....	42
4.6	CONCLUSÃO.....	45
4.7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CITADAS NA
INTRODUÇÃO..... 55

