

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO DE MICROBIOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA DA SAÚDE**

PROJETO MONOGRAFIA

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Microbiologia.

Área de Concentração: Microbiologia Aplicada às Ciências da Saúde

Aluna: Regina Aparecida de Souza

Orientadora: Prof^ª Simone Gonçalves dos Santos

Co-orientadora: Prof^ª Maria Auxiliadora Roque de Carvalho

Belo Horizonte/MG

Fevereiro de 2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO DE MICROBIOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA DA SAÚDE**

**Infecções Intra-abdominais: Aspectos microbiológicos e
implicações sistêmicas com o hospedeiro**

REGINA APARECIDA DE SOUZA

Belo Horizonte/MG
Fevereiro de 2011

“As pessoas que vencem nesse mundo são as que procuram as circunstâncias de que precisam e, quando não as encontram, as criam.”

George Bernard Shaw

AGRADECIMENTOS

A **DEUS** que tornou tudo possível e deu-me força para trilhar esse caminho tão sonhado apesar das dificuldades.

Aos meus pais por estarem sempre prontos para ajudar e aconselhar ouvindo sempre com carinho os meus questionamentos.

A minha orientadora, Prof.Dra. SIMONE GONÇALVES, pela confiança e paciência, por todos os ensinamentos e exemplo de profissionalismo, com você aprendi que sempre posso fazer melhor, pela convivência maravilhosa e amizade. Você foi fundamental para o meu crescimento profissional e conquistou lugar especial no meu coração. Muito obrigada por tudo!

A amiga inseparável Íris por me acompanhar e ajudar nesse novo projeto ajudando-me sempre que solicito.

A Rosemary, Rosilene, Zenaide e Wilma queridas irmãs que escutam com carinho todos os meus questionamentos com paciência opinando sempre que preciso para o meu crescimento profissional.

Ao meu querido irmão Rogério que esteve presente durante toda essa caminhada não me deixando desistir dos meus sonhos.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste projeto.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	8
2. OBJETIVO GERAL.....	10
3. METODOLOGIA.....	10
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
4.1 INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS.....	10
4.1.1 ASPECTOS GERAIS	10
4.1.2 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DAS INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS	11
4.1.2.1 BACTÉRIAS ANAERÓBIAS OBRIGATÓRIAS.....	12
4.1.2.2 RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS	14
4.1.2.3 DIAGNÓSTICO E CONTROLE MICROBIANO EM IIA	17
5. IMPLICAÇÕES SISTÊMICAS DAS INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS.....	18
5.1 FISIOPATOLOGIA DAS INFECÇÕES: ASPECTOS GERAIS.....	18
5.2 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE DE ORIGEM INTRA-ABDOMINAL.....	22
5.2.1 INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL E BACTEREMIA.....	27
6. MEDIDAS DE CONTROLE DA SEPSE.....	32
7. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS IIA.....	34
8. TRATAMENTO DAS IIA	38
9. CONCLUSÃO.....	44
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Humana

CD4+ – Linfócitos T-helper

CD8+ – Linfócitos T citotóxicos

CIM – Concentração inibitória mínima

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

Cmax – Concentração máxima

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

ESBL – *Enterobacteriaceae* resistentes à cefalosporinas e produtoras de β -lactamases de amplo espectro (ESBL)

EUA – Estados Unidos da América

HLA-DR – Antígeno leucocitário humano DR

IH – Infecção hospitalar

IIA – Infecções intra-abdominais

IL-1 – Interleucinas 1

IL-2 – Interleucinas 2

IL-4 – Interleucinas 4

IL-10 – Interleucinas 10

IL-11 – Interleucinas 11

IL-13 – Interleucinas 13

INR – Índice internacional normalizado

LPS – Lipopolissacarídeo

MHC II – Complexo de histocompatibilidade maior classe II

MRSA – *S. aureus* resistentes à meticilina

MS – Ministério da Saúde

NADPH – (Hidrogeno Niacina adenina dinucleotídeo fosfato)

NK – Células Natural Killer

PaCO₂ – Pressão parcial arterial de oxigênio

PAV – Pneumonia Associada ao Ventilador

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PO₂ – Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PTTa – Tempo de tromboplastina parcial ativada

PVA – Pneumonia Associada ao Ventilador

PVC – Pressão venosa central

SARA – Síndrome da angústia respiratória aguda

SENTRY – Sistema de vigilância da resistência aos antimicrobianos

SGB – Estreptococos do grupo B

SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

TNF – Fator de necrose tumoral

TNF α – Fator de necrose tumoral alfa

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

RESUMO

As infecções intra-abdominais (IIA) estão entre as afecções mais comuns na prática clínica diária, constituindo uma das principais causas de atendimento em serviços de urgência. Estas infecções são geralmente polimicrobianas, envolvendo microrganismos da microbiota normal, aeróbios e anaeróbios obrigatórios, e patógenos hospitalares. Várias situações podem levar à IIA como a quebra de barreira anatômica em atos cirúrgicos, traumatismos, tumores, isquemias ou necrose. As IIA de origem hospitalar, especialmente em pacientes internados em centros de terapia intensiva e pós-cirúrgicos, representam alta morbidade tanto pela crescente resistência antimicrobiana, o que limita as opções terapêuticas, quanto devido às suas repercussões sistêmicas, que podem ser exacerbadas levando o paciente até mesmo à morte. O objetivo desse trabalho foi avaliar, por meio de revisão bibliográfica, aspectos gerais das infecções intra-abdominais, com ênfase no perfil microbiológico e implicações sistêmicas destas no hospedeiro. Tendo em vista a gravidade das IIA mesmo diante de toda a tecnologia disponível na medicina moderna, demonstrada pela alta prevalência e altos índices de mortalidade dos pacientes acometidos, este trabalho espera com a abordagem feita de aspectos da prevalência microbiana, bem como da crescente resistência destas a antimicrobianos, contribuir para adequação de esquemas terapêuticos mais racionais. Acreditando-se que o tratamento precoce e correto destas infecções possa evitar as suas consequências, espera-se ainda, que a abordagem imunológica e do tratamento abordadas neste estudo possam contribuir com dados úteis para o aprimoramento de programas de controle de infecção, visando o tempo de pacientes nos hospitais, a redução na mortalidade e, a diminuição das implicações sistêmicas no hospedeiro.

I. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

As infecções intra-abdominais (IIA) estão entre as afecções mais comuns na prática clínica diária, constituindo uma das principais causas de atendimento em serviços de urgência, apresentam elevada prevalência e são responsáveis por significativa morbimortalidade (SOLOMKIN *et al.*, 2003).

As infecções hospitalares afetam cerca de 30% dos pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) associadas com maior morbi-mortalidade, com as taxas variando em função do tipo de UTI, segundo dados de estudos realizados na Europa (VINCENT, 2003) e nos Estados Unidos (DIEKEMA *et al.*, 2003).

Os microrganismos responsáveis por estas infecções, geralmente, são oriundos da microbiota indígena do trato gastro-intestinal, devido à grande concentração de microrganismos no lúmen intestinal (FINEGOLD, 1977). As bactérias mais freqüentemente recuperadas de IIA adquiridas na comunidade são *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis*.

As IIA de origem hospitalar, especialmente após cirurgia e em pacientes internados nos centros de terapia intensiva, representam uma importante causa de morbidade nos pacientes acometidos, essencialmente pela associação destas com a sepse, nestes casos, é mais freqüente encontrar microrganismos tais como *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. e fungos que apresentam maior resistência aos antimicrobianos comumente usados (BOHNEN, 1998; CHAN *et al.*, 2009; SYDNOR & PERL, 2011).

A distribuição de bactérias anaeróbias pode variar dependendo do sítio anatômico infectado, do tempo da infecção antes do tratamento e da origem, podendo ser comunitária ou hospitalar. As peritonites e abscessos abdominais, são, geralmente, de caráter polimicrobiano, o que dificulta a identificação do agente causal. Os microrganismos anaeróbios mais comumente isolados nestas infecções são os do gênero *Bacteroides*, especialmente do grupo *B. fragilis*, *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Clostridium* spp. (ALDRIDGE *et al.*, 2001; SANTOS *et al.*, 2004).

Sepses e peritonites continuam representando um risco grave para os pacientes acometidos. O controle do foco infeccioso ainda é o principal alvo do tratamento, embora alguns princípios e procedimentos secundários sejam aplicados como coadjuvantes.

O tratamento das IIA via de regra, associa a drenagem dos abscessos com a antibioticoterapia. Essa última pode ter várias combinações dependendo do sítio infectado e da origem do paciente, dentre outros fatores (SOLOMKIN *et al.*, 2003). Estudos vêm demonstrando a crescente resistência a antimicrobianos em diversas bactérias aeróbias (MAZUSKI *et al.*, 2002; WONG *et al.*, 2005) e anaeróbias obrigatórias recuperadas de vários tipos de infecções, hospitalares ou não, incluindo as IIA (MAZUSKI *et al.*, 2002; WONG *et al.*, 2005).

Métodos de cultivo para bactérias anaeróbias ainda não fazem parte da rotina da maioria dos laboratórios clínicos no Brasil. Conseqüentemente, os testes de susceptibilidade também não são realizados e a resistência a antimicrobianos das bactérias anaeróbias estritas é, portanto pouco documentada em nosso meio. Este fato leva o clínico, na maioria das vezes, a basear sua conduta terapêutica em perfis de resistência internacionais, o que pode não corresponder aos padrões locais.

A alta prevalência e a gravidade das IIA a despeito de toda tecnologia disponível na medicina moderna, ainda mostra altos índices de mortalidade dos pacientes acometidos.

No Brasil, em estudo realizado em 2004, em hospital público de Santa Catarina, a incidência foi 50,3 casos por mil nascidos vivos, o que mostra considerável discrepância em relação aos dados obtidos nos Estados Unidos (GOULART *et al.*, 2006).

O perfil polimicrobiano destas infecções envolvendo microrganismos da microbiota normal e, muitas vezes patógenos hospitalares com perfil de resistência a múltiplas drogas e ainda a disseminação hematogênica destes microrganismos pode suscitar uma resposta imunológica, algumas vezes exacerbada, levando a falha ou falência múltipla de órgãos e, ao óbito.

A relevância do tema exige um efetivo comprometimento entre os profissionais da área para minimizar esta problemática. A contribuição esperada, além de atender ao apelo imediato dos médicos, espera contribuir com dados úteis para o aprimoramento de programas de controle de infecção, tendo em vista a alta incidência das IIA e a alarmante epidemia da resistência a antimicrobianos.

2. OBJETIVO GERAL

Avaliar, por meio de revisão bibliográfica, aspectos gerais das infecções intra-abdominais, com ênfase no perfil microbiológico e implicações sistêmicas destas infecções no hospedeiro.

3. METODOLOGIA

Para o presente estudo, foram realizados levantamentos bibliográficos nas bases de dados: BIREME, BDNF, LILACS, SCIELO, COCHRANE, PUBMED/MEDLINE, CINAHL, CUIDEN, EMBASE, WHOLIS e BVS. Foram utilizados os seguintes termos para a pesquisa: infecções intra-abdominais, bacteremias, infecção cirúrgica, infecções abdominais e respostas sistêmicas com o hospedeiro, resistência microbiana. Esses artigos foram selecionados e escolhidos após análise do resumo e avaliação e adequação ao tema proposto.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

4.1.1 ASPECTOS GERAIS

As infecções intra-abdominais (IIA) são classificadas em primárias, quando esta é peritoneal difusa de fonte extra-abdominal e as vísceras permanecem íntegras; secundárias, quando resulta de infecção intra-abdominal do tipo infeccioso ou não, devido à necrose ou perfuração de órgão intra-abdominal e, terciária quando se apresenta de forma difusa e persistente com peritonite secundária, infecciosa ou não (MALANGONI, 2006).

A invasão e proliferação de agentes infecciosos na cavidade abdominal pode levar a processo inflamatório intenso. As infecções intra-abdominais difusas são denominadas de peritonite, enquanto que as que foram isoladas e limitadas pelo organismo dentro de um órgão intra-abdominal ou na cavidade peritoneal são chamadas de abscessos. Infecção intra-abdominal complicada é definida como a infecção que se estende além da víscera oca de origem para a cavidade peritoneal e é associada à formação de abscesso ou peritonite (SOLOMKIN & MAZUSKI, 2003).

A peritonite pode manifestar-se ainda como uma infecção preliminar que acomete o aparelho gastro-intestinal devido à infecção bacteriana da membrana mucosa do peritônio que reveste a região abdominal podendo se estender a outros órgãos levando a apendicite, colecistite, diverticulite, além de abscessos localizados e perfurações do intestino com consequente contaminação fecal do peritônio, sendo identificada, principalmente, em pacientes com quadro clínico de ascite (MARSHALL, 2004; BLOT, 2005).

Pacientes internados em instituições de saúde estão expostos a uma ampla variedade de microrganismos patogênicos, principalmente em unidades de terapia intensiva (UTIs) e nos centros cirúrgicos, onde o uso de antimicrobianos potentes e de largo espectro, bem como procedimentos invasivos fazem parte da rotina, apresentam risco elevado para aquisição de IIA (MOURA & CAMPELO, 2007; SYDNOR & PERL, 2011).

O Ministério da Saúde (MS), na Portaria nº 2.616 de 12/05/1998 define Infecção Hospitalar como a infecção adquirida após a admissão do paciente na unidade hospitalar e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Estas infecções podem ser adquiridas a partir de complicações cirúrgicas eletivas ou de urgência e os microrganismos responsáveis por elas são, em sua maioria, específicos do local da intervenção sendo pertencentes à microbiota indígena do indivíduo acometido, ou, da unidade hospitalar onde o processo foi realizado (MOURA *et al.*, 2007). Geralmente, as formas complicadas destas infecções estão associadas à elevada morbidade e mortalidade especialmente em pacientes idosos e imunocomprometidos (TAYLOR & BERJIS, 2004).

4.1.2 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DAS INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

A etiologia microbiana das IIA depende do nível de rompimento do peritônio e dos órgãos intra-abdominais. O aparelho gastro-intestinal superior (estômago, duodeno, jejuno e íleo superior) contém relativamente poucos microrganismos, menos de 10^3 a 10^5 bactéria/ML sendo, a presença de bactérias anaeróbios é menor. As infecções que se derivam do estômago, duodeno, e intestino podem ser causadas por bactérias aeróbias Gram positivas e Gram negativas já nas que se relacionam com o cólon a presença

microbiana é maior especialmente de *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis* (EMMI & SGANGA, 2008).

As bactérias anaeróbias fazem parte da microbiota humana e de outros animais e mantêm relação harmônica com seu hospedeiro, trazendo a estes vários benefícios, como a participação na modulação sistema imune e equilíbrio da microbiota intestinal, porém quando este equilíbrio é rompido, podem ocorrer infecções oportunistas em diversos sítios anatômicos como no nariz, na garganta e no ouvido levando a processos infecciosos como sinusites, otites crônicas, angina de Ludwig, abscessos periodontais, dentre outros (EMMI & SGANGA, 2008). As infecções intra-abdominais são causadas, na sua grande maioria, por bacilos Gram negativos, aeróbios e anaeróbios obrigatórios, sendo frequentemente polimicrobianas (MAZUSKI, 2002; GOULART *et al.*, 2006).

Os agentes infecciosos associados às infecções IIA são geralmente, os da microbiota do trato gastro-intestinal. Perfuração deste órgão e extravasamento da sua microbiota para a cavidade abdominal pode levar a peritonite secundária e ou formação de abscessos. O número e as espécies de agentes infecciosos aumentam ao longo do trato gastrointestinal de 10^2 a 10^3 bactérias por mL no estômago para 10^{11} a 10^{12} no intestino grosso. Na presença de obstrução intestinal, de tumores e corpo estranho, o número de bactérias aumenta expressivamente. A microbiota do trato gastrointestinal consiste de bactérias anaeróbias facultativas e obrigatórias, Gram-negativas e Gram-positivas (EMMI & SGANGA, 2008; FABER & YEE 2006).

A realização da coloração de Gram nos materiais coletados de infecções comunitárias tem pouco valor. Por outro lado, em infecções nosocomiais ou pós-operatórias, a realização do Gram pode ser importante para determinar a terapia específica visando os microrganismos Gram-positivos meticilina-resistentes. A susceptibilidade local de *S. aureus* e *Enterococcus* spp. pode justificar a adição de vancomicina ao esquema terapêutico até que os resultados das culturas estejam disponíveis (SOLOMKIN *et al* 2010).

4.1.2.1 BACTÉRIAS ANAERÓBIAS OBRIGATÓRIAS

As bactérias anaeróbias podem ser encontradas em infecções diversas como as de pele, dos tecidos moles, dos ossos e em bacteremias (FABER & YEE 2006; MARSHALL, 2004). Seu isolamento exige métodos de colheita, de transporte e de cultivo dos espécimes apropriados. O tratamento dos anaeróbios é complicado devido a

fatores como crescimento lento dos microrganismos, natureza polimicrobiana e resistência crescente a agentes antimicrobianos (MARSHALL, 2004; LEE *et al.*, 2010).

Segundo FINEGOLD (1995), a grande maioria das infecções anaeróbias é de origem endógena, isto é, envolve a microbiota indígena do hospedeiro, que é composta de uma grande variedade de espécies microbianas. Além disso, como a maioria das infecções anaeróbias é de etiologia polimicrobiana e sinérgica é de grande utilidade para o clínico o conhecimento destes microrganismos no processo infeccioso. As bactérias de maior importância são aquelas que apresentam maior virulência e ou maior resistência aos agentes antimicrobianos empregados na terapia contra anaeróbios, bem como aquelas presentes em maior número. Os bastonetes Gram negativos são os anaeróbios mais comumente encontrados em infecções clínicas relevantes. Nas infecções abdominais destacam-se os *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e, em menor escala, *Bilophila* spp., *Actinobacillus* spp., *Capnocytophaga* spp. e *Leptotrichia* spp. (GOLDSTEIN & SNYDMAN, 2004; MAZUSKI & SOLOMKIN, 2009; SYDNOR & PERL, 2011).

A presença de bactérias anaeróbias é a principal causa da formação de abscessos na maioria dos sítios anatômicos. A explicação biológica é que a cápsula polissacarídica que tem sido bem estudada em *B. fragilis*, possa ser abscessogênica em animais, após o inóculo de substâncias capsulares (SANTOS, 2004). A maioria dos anaeróbios não produz toxinas, com exceção de *Fusobacterium necrophorum*, que está associado ao choque tóxico (REDFORD, 2005).

A bacteremia anaeróbia é quase sempre secundária a uma infecção primária focal. Conforme relatado por BROOK (2002), a espécie de anaeróbio recuperada depende, em grande parte, da porta de entrada e da doença existente. *Bacteroides fragilis* é o mais frequente anaeróbio isolado (MORRIS *et al.*, 2004) e, com outros membros do grupo *B. fragilis*, somam de 36% a 64% dos anaeróbios isolados de bacteremia anaeróbica, sendo o *Bacteroides thetaiotaomicron* o segundo mais comum membro do grupo isolado neste quadro clínico. *Clostridium*, especialmente *C. perfringens* e *Peptostreptococcus* também são frequentemente isoladas. O trato gastrointestinal é responsável por metade das bacteremias anaeróbias e no trato genital feminino foi à fonte de 20% dessas bacteremias (REDONDO, *et al.*, 1995; MORRIS *et al.*, 2004; SYDNOR & PERL, 2011).

A localização do foco da infecção num paciente séptico é de fundamental importância. Embora nem sempre seja fácil localizar o foco primário, esta deve ser uma

preocupação constante para o controle de uma sepse grave. Um levantamento epidemiológico de sepse nos Estados Unidos da América (EUA) mostrou que a mortalidade nestes casos pode variar entre 15,4% e 41,2% dependendo do sítio inicial da infecção (ANGUS & LIDCKER, 2001).

As infecções anaeróbias ocorrem geralmente quando uma barreira anatômica se torna interrompida e os componentes da microbiota indígena entram em um local que seja previamente estéril. Especialmente quando uma barreira mucosa ou a integridade da pele são comprometidas em situações tais como cirurgia, traumatismo, tumores, isquemias ou pela necrose, que pode reduzir os potenciais de redox locais do tecido (KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

As bactérias anaeróbias têm um papel importante na patogenicidade de infecções aeróbio-anaeróbias além das infecções intra-abdominais, como obstétricas e ginecológicas, e em infecções de pé em pacientes diabéticos (ALDRIDGE, 1995; MAZUSKI & SOLOMKIN, 2009).

As infecções de pé em pacientes diabéticos são encontradas frequentes na prática clínica diária. Se não tratadas prontamente e apropriadamente, estas infecções podem conduzir a gangrena séptica.

Tais infecções polimicrobianas podem ter recursos para maior troca de elementos genéticos entre espécies de aeróbios e anaeróbios, tendo por resultado a virulência aumentada e a resistência antimicrobiana (ALDRIDGE, 1995). Esta troca de elementos genéticos da resistência antimicrobiana foi mostrada entre anaeróbios para o cefoxitin, o imipenem, a clindamicina, a tetraciclina, o cloranfenicol e o metronidazol (BANDO & WATANABE, 1992; CUCHURAL & TALLY, 1986; MARTINEZ-SUAREZ & BAQUERO, 1985; SMITH & MARKOWITZ, 1981).

4.1.2.2 RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

A resistência bacteriana aos antimicrobianos se dá através de vários mecanismos, como a presença de enzimas que inativam a droga, a síntese de enzimas alternativas que não são inibidas pelo agente antimicrobiano, mutações no alvo do agente antimicrobiano que reduz a afinidade pelo mesmo, modificações pós-transcricionais ou pós-traducionais do alvo do agente antimicrobiano, redução da permeabilidade ao agente antimicrobiano, ou efluxo ativo do agente. Além desses,

outros mecanismos ainda desconhecidos podem contribuir para esta resistência (FLUIT *et al.*, 2001; ALEKSHUN; LEVY, 2007).

O intenso uso de antimicrobianos, incluindo-se os de amplo espectro, em hospitais e serviços de saúde tem levado à seleção de linhagens de microrganismos cada vez mais resistentes, incluindo-se o gênero *Staphylococcus*. Esses microrganismos possuem uma capacidade impressionante de adaptação diante das pressões seletivas criadas pelo uso de antimicrobianos (COSTA *et al.*, 1986; PALLAZZO *et al.*, 2005; PICAZO *et al.*, 2010).

De acordo com CHAMBERS (1997) todas as cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) são descendentes de poucas cepas ancestrais que adquiriram o gene *mecA*. Existem clones de MRSA disseminados em grandes dimensões geográficas como o clone Ibérico presente na Espanha, Portugal, Escócia, Itália, Bélgica e Alemanha, e o clone brasileiro que se encontra disseminado pelos países da América do Sul como Argentina, Paraguai, Chile e Brasil (TEIXEIRA *et al.*, 1995; OLIVEIRA *et al.*, 2001; PICAZO *et al.*, 2010).

A vancomicina e a teicoplanina são antimicrobianos da classe dos glicopeptídeos amplamente utilizados para tratamento de infecções graves por bactérias Gram positivas. São recomendadas em casos de infecções por *S. aureus* resistentes a β -lactâmicos. Nos últimos anos, a sensibilidade de estafilococos frente a essa classe de antimicrobianos tem sido reduzida, gerando linhagens resistentes e intermediárias. Diversos estudos apontaram falências terapêuticas após o tratamento com estas drogas. As drogas alternativas, daptomicina e gentamicina, associadas à vancomicina podem apresentar maior efetividade do que quando usadas isoladamente (GOULD, 2008; SYDNOR & PERL, 2011).

A ameaça da resistência antimicrobiana foi identificada como um dos principais desafios no controle das IIA. No decorrer de poucos anos tem-se presenciado um aumento das infecções causadas por microrganismos resistentes a antimicrobianos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. produtoras de beta-lactamases (GOLDSTEIN 2004; PICAZO *et al.*, 2010).

Segundo dados obtidos pelo sistema de vigilância da resistência aos antimicrobianos (SENTRY), na América Latina e nos países desenvolvidos, os microrganismos prevalentes em infecções hospitalares, foram *Staphylococcus aureus* e

Staphylococcus coagulase negativa resistentes à meticilina, *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina, membros da família *Enterobacteriaceae* resistentes à cefalosporinas e produtoras de β -lactamases de amplo espectro (ESBL) e, *Pseudomonas aeruginosa* multidroga resistentes, o que foi observado também, por outros autores (JONES, PFALLER, 1998; MENDES *et al.*, 2000; SADER *et al.*, 2001; BUSH & JACOBY, 2010; SYDNOR & PERL, 2011).

Desde o surgimento dos carbapenêmicos como escolha terapêutica empírica no tratamento de infecções graves por *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., o uso desta classe tem sido ameaçado pelo aumento da incidência de β -lactamases que podem hidrolisar esta classe antimicrobiana e pela disseminação de clones multirresistentes (GALES *et al.*, 2003). Alterações de proteínas de membrana externa (porinas), hiperexpressão de bombas de efluxo, alteração nas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) e produção de β -lactamases, são mecanismos que podem estar relacionados à resistência aos β -lactâmicos em *P. aeruginosa* e em *Acinetobacter* spp. (BOMONO & SZABO, 2006; SYDNOR & PERL, 2011).

A resistência devido à produção das β -lactamases pelos vários microrganismos anaeróbios patogênicos aumentou apreciavelmente nos últimos 20 anos, especialmente entre o grupo *Bacteroides fragilis*. A maioria das β -lactamases é caracterizada como cefalosporinases, que confere taxas elevadas de resistência às cefalosporinas, particularmente na espécie *B. fragilis* (ALDRIDGE, 1995; LEE *et al.*, 2010).

Estudo multicêntrico realizado por LIU *et al.*, (2008), mostrou que as taxas de *B. fragilis* resistentes ao imipenem e meropenem foram maiores que aquelas apresentadas por estudos anteriores (SOKI, *et al.*, 2006; SNYDMAN *et al.*, 2007). No Japão, a taxa de *Bacteroides* resistente ao imipenem aumentou de 2% para 4% nos últimos 15 anos. Nos Estados Unidos, a taxa nacional de 1997 a 2004, ultrapassou a resistência de 0,5% ao imipenem e 1,0% ao meropenem (SNYDMAN *et al.*, 2007). Na Europa, em estudo publicado em 2006, a taxa de resistência de *B. fragilis* ao imipenem foi de 0,8% e meropenem de 1,3% (SOKI *et al.*, 2006). A análise dos dados de isolados nosocomiais de *B. fragilis*, neste estudo, revelou uma contínua diminuição das taxas de sensibilidade deste microrganismo ao cefemetazol, de 72% em 1999 para 14% em 2006 (LIU *et al.*, 2008).

A prevalência de amostras do grupo *B. fragilis* resistentes à clindamicina foi inferior a 8% na década de 80 nos Estados Unidos (TALLY *et al.*, 1983; CUCHURAL *et al.*, 1988) atingindo o índice de 16% nos anos seguintes (SNYDMANN, 1999). Na

Espanha, a prevalência da resistência desse grupo bacteriano à clindamicina, variou entre 20 e 38%, com diferenças entre as espécies do grupo e serviços pesquisados (BETRIU *et al.*, 1990). Em estudo realizado no Brasil foram detectados níveis de resistência de 37% (ALMEIDA & UZEDA, 1987).

Santos e colaboradores (2004) observaram que dentre os anaeróbios obrigatórios recuperados de infecção intra-abdominal em pacientes em Belo Horizonte, Minas Gerais, sendo 57,7% dos isolados resistentes à penicilina, 28,2% a clindamicina e 9,9% ao metronidazol. A maioria das amostras de *Escherichia coli* e *Staphylococcus* spp. foi resistente a quase todas as drogas e metade das amostras de *Candida* spp., resistente ao itraconazol.

Embora a cirurgia seja frequentemente a modalidade preliminar da intervenção em infecções mistas, envolvendo aeróbios e anaeróbios, a terapia antimicrobiana apropriada é igualmente importante para impedir a propagação da infecção ou o estabelecimento inicial de infecções pós cirúrgicas. A escolha da terapia empírica para pacientes com infecções intra-abdominais é uma influência importante no resultado pós-cirúrgico, o que faz com que testes regionais de monitoramento da resistência, seja realizado, pelo menos periodicamente (MONTRAVERS *et al.*, 1996; LEE *et al.*, 2010; SYDNOR & PERL, 2011).

4.1.2.3 DIAGNÓSTICO E CONTROLE MICROBIANO EM IIA

O controle cirúrgico de um foco infeccioso na sepse é parte importante no sucesso do tratamento. Como regra geral, um paciente com coleção purulenta intra-abdominal ou área necrosada, necessita de uma intervenção cirúrgica como parte da terapêutica. Secreções abdominais devem ser colhidas em casos suspeitos de sepse abdominal e submetidas ao teste de cultura. Também devem ser colhidas secreções de feridas suspeitas de infecção para realização cultura (JIMENEZ & MARSHALL, 2001; LLEWELY & COHEN, 2001).

A ultra-sonografia é o método de imagem mais importante no diagnóstico de infecções intra-abdominais devido, principalmente, ao baixo custo e à facilidade de sua realização à beira do leito (LLEWELY & COHEN, 2001). Como limitação deste método há o fato do resultado estar na dependência da experiência do operador. Em alguns casos, como no exame do retroperitônio, é necessária a tomografia computadorizada; esta é mais sensível, principalmente realizada com a administração de

contraste. No nível atual de desenvolvimento dos métodos radiológicos, não há muito espaço para a realização de laparotomias exploradoras a fim de diagnosticar e tratar possíveis focos intra-abdominais; a busca pelo diagnóstico prévio deve ser exaustiva (LLEWELYN & COHEN, 2001; JIMENEZ & MARSHALL, 2001).

Como mencionado, toda coleção anormal intra-abdominal deve ser puncionada e drenada, e o material coletado deve ser submetido ao exame microbiológico. A drenagem percutânea, guiada por método de imagem tem se mostrado tão eficiente como a laparotomia e deve ser o procedimento de escolha. Em casos de diagnóstico difícil, e de maior complexidade técnica ou em re-intervenções, esta última se impõe (LLEWELYN & COHEN, 2001; JIMENEZ & MARSHALL 2001).

A coleta de hemocultura também está indicada em caso de suspeita de infecção relacionada a cateter. Devem-se coletar duas amostras de sangue periférico por venopunção para realização de culturas e não utilizar o cateter suspeito para obtenção das amostras, em caso de suspeita de infecção relacionada a cateter. Na possibilidade de realização de culturas pelas técnicas quantitativas, pode-se coletar amostra de sangue pelo cateter suspeito e outra amostra por venopunção (LEE, 2009).

Recomenda-se considerar para tratamento ou coleta subsequente de culturas pacientes imunodeprimidos ou portadores de valvas prostéticas como colonização para *S.aureus* e *Candida* spp. Após a remoção do cateter colonizado, associado com infecção de corrente sanguínea, e persistindo a bacteremia ou a fungemia, ou a não melhora clínica por 48-72 horas, mesmo com o tratamento empírico adequado; deve ser feita investigação para endocardite bacteriana, tromboflebite séptica ou outra infecção metastática, assim será possível fazer uma abordagem terapêutica com estreitamento do espectro antimicrobiano de forma a evitar o desenvolvimento de superinfecção por germe multirresistente (O'BRIEN *et al.*, 2007; MORRELL *et al.*, 2009).

Estudos em adultos mostraram menor taxa de infecção com o uso de cateteres de triplo lúmen impregnados por antibióticos ou antissépticos havendo recomendação para o seu uso em pacientes em terapia intensiva, em hospitais que apresentem altas taxas de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter (DAROUICHE & HEARD 1999; O'BRIEN *et al.*, 2007).

5. IMPLICAÇÕES SISTÊMICAS DAS INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

5.1 FISIOPATOLOGIA DAS INFECÇÕES: ASPECTOS GERAIS

A fisiopatologia da sepse depende do tipo de microrganismo envolvido, do sítio de origem da infecção (se pulmonar ou abdominal, e, nestes casos os riscos de desenvolver sepse grave é grande), da presença ou não de comorbidades e do tipo de resposta imune que o paciente é capaz de desenvolver. Dependendo da adequação ou não da resposta imune e do tratamento antimicrobiano associado, poderá ocorrer a cura do processo ou a infecção evoluir para sepse grave, choque séptico, insuficiência de múltiplos órgãos e o óbito (MUNFORD, 2005; FAUCI *et al.*, 2008; LEROY *et al.*, 2009; VAN DER POLL & OPAL, 2008).

Como se sabe, as bactérias podem conviver harmonicamente com seu hospedeiro. Quando, porém, uma barreira de defesa é rompida, como em uma solução de continuidade da pele íntegra, rapidamente macrófagos e neutrófilos, principalmente, entrarão em contato com o microrganismo no local da invasão. Essas células percebem o invasor por meio do reconhecimento de seus antígenos de superfície, de suas toxinas ou de outros produtos bacterianos (CUNHA, 2008; SHARMA & KUMAR, 2008; FAUCI *et al.*, 2008; VAN DER POLL & OPAL, 2008; LAPPIN & FERGUSON, 2009).

A partir daí, as células de defesa liberam diversas moléculas, como mediadores pró-inflamatórios, que irão produzir uma sucessão de outras substâncias na tentativa de levar a uma resposta coordenada. Ao longo do processo, a síntese dos componentes dessa cadeia é aumentada em muitas etapas. Algumas dessas moléculas são pró-inflamatórias e outras anti-inflamatórias, na busca do organismo manter a homeostase. A cadeia inflamatória resulta da adesão neutrófilo-célula endotelial, ativação da coagulação e geração de outros mediadores secundários, como cininas, prostaglandinas, leucotrienos e proteases (SHARMA & KUMAR, 2008).

É oportuno lembrar que inflamação e coagulação estão sobre modo relacionado. A coagulação é talvez um dos mecanismos mais antigos de defesa do organismo e contribui para a formação de abscessos com o objetivo de limitar o desenvolvimento da infecção (FAUCI *et al.*, 2008).

A fisiopatologia da sepse envolve ainda mecanismos distintos que dependem do grupo microbiano participante, como se dispõe a seguir.

1. Bacilos Gram-negativos. Neste processo a reação é iniciada a partir da endotoxina componente lipopolissacarídico (LPS) da parede celular. A simples fagocitose de endotoxina pelos macrófagos causa liberação de citocinas para combater

um possível invasor (MUNFORD, 2005; SHAPIRO *et al.*, 2006; FAUCI *et al.*, 2008; VAN DER POLL & OPAL, 2008).

2. Cocos Gram-positivos. Componentes da parede celular desse grupo, como a molécula de peptidoglicano e ácidos lipoteicóicos desencadeiam respostas semelhantes às induzidas pelo componente lipopolissacarídico dos bacilos Gram-negativos. Além disso, alguns estafilococos e estreptococos podem produzir superantígenos, que são proteínas com a capacidade de disparar uma ativação amplificada e não convencional dos linfócitos T, com o consequente acionamento de outras células e grande liberação de citocinas e outros mediadores, como ocorre na síndrome do choque tóxico causada por algumas linhagens de *Streptococcus pyogenes* e de *Staphylococcus aureus* (LAPPIN & FERGUSON, 2009).

3. Cocos Gram-negativos. No caso da *Neisseria meningitidis* e outros poucos patógenos intravasculares, a bactéria circulante é diretamente responsável por iniciar a inflamação nos vasos sanguíneos. Ao liberar sua endotoxina, rapidamente induz a coagulação intravascular disseminada, sepse grave e choque (MUNFORD, 2005).

4. Leveduras. Moléculas de sua parede celular, como betaglicanos e resíduos de mananos, também podem levar a um quadro semelhante ao produzido pelo componente lipopolissacarídico dos bacilos Gram-negativos e pelo peptidoglicano dos cocos Gram-positivos (VAN DER POLL & OPAL, 2008).

De acordo com CARVALHO e TROTTA (2003), o termo sepse é aplicável somente quando a resposta sistêmica é clinicamente relevante, podendo manifestar-se por uma variedade de situações. O quadro clínico é bastante variável em seu início, mas pode ser observado conforme o foco de origem ou a lesão infecciosa metastática, como a meningite, pneumonia, infecção urinária, otite média, peritonite, ectima gangrenoso, entre outros, que levou a suspeita de sepse (BRANCHINI *et al.*, 1999).

CASTRO *et al.*, (2008) afirmam que a fase inicial da sepse, conhecida como fase quente, é caracterizada por pele quente e seca devido à vasodilatação periférica, febre, hipotensão, taquicardia, confusão mental, ansiedade e taquidispnéia. Com a progressão do quadro para a fase fria, a hipoperfusão que resulta em acidose láctica, piora da perfusão tecidual, levando a cianose de extremidades e disfunção orgânica. No entanto, BRANCHINI *et al.*, (1999) descrevem que a fase inicial se caracteriza por sintomas vagos e difusos, tais como a inapetência, apatia, sucção débil, abatimento, diminuição de atividade, diarreia, vômitos e pode ocorrer febre ou hipotermia no lactente menor, no desnutrido grave ou em crianças em uso de corticóides.

SILVA *et al.*, (2008) explica que a sepse é uma doença aguda que pode afetar qualquer pessoa, principalmente, aquelas com poucas defesas, nas quais a imunidade do organismo contribui para o dano ao funcionamento dos órgãos, sendo o grande responsável pela elevada taxa de mortalidade, no qual o número absoluto de óbitos supera os decorrentes de câncer de mama, de intestino, do infarto agudo do miocárdio e mesmo de Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS). A gravidade do quadro depende de inúmeros fatores, dentre os quais a virulência do organismo agressor e fatores relacionados ao hospedeiro, tais como idade, genética, sítio da infecção e presença de comorbidades (CASTRO *et al.*, 2008).

Como visto, muitos são os fatores que favorecem o surgimento da sepse, destacando-se ainda, a desnutrição proteico-calórica, as doenças imunossupressoras primárias ou adquiridas, o uso de drogas imunossupressoras, as anomalias congênitas do sistema nervoso central ou do trato urinário, a manipulação excessiva de pacientes através de cateteres venosos, arteriais e vesicais, o uso abusivo de antimicrobianos que faz emergir linhagens resistentes de bactérias Gram-negativas (BRANCHINI *et al.*, 1999; CASTRO *et al.*, 2008). Pacientes imunocomprometidos são altamente suscetíveis a processos infecciosos. Quando esse processo progride, o paciente pode apresentar sepse grave e/ou choque séptico, necessitando de monitorização e tratamento intensivo, o mais precoce possível (PANCERA *et al.*, 2004).

Em pacientes queimados, além da destruição da barreira epitelial, a presença de proteínas degradadas e tecidos desvitalizados, o uso de três ou mais cateteres, sondas e tubos, ou seja, procedimentos invasivos, a presença de duas ou mais complicações, a superfície corporal queimada > 30%, o sexo feminino, a imunossupressão decorrente da lesão térmica, a possibilidade de translocação bacteriana gastro-intestinal, a internação prolongada e o uso inadequado dos antibióticos, levando ao surgimento de bactérias com multirresistência antimicrobiana, proporcionam um excelente meio para o desenvolvimento e proliferação de microrganismos (MACEDO *et al.*, 2005). Após os avanços no tratamento e no controle da reposição volêmica, a infecção emergiu como o principal risco para o paciente queimado, pois as lesões produzidas pelas queimaduras representam um local suscetível à colonização de organismos endógenos e/ou exógenos (MACEDO *et al.*, 2005).

CASTRO *et al.*, (2008) afirmam ainda, que os quadros de sepse de origem obstétrica são, em geral, de origem polimicrobiana, sendo as bactérias Gram-negativas as mais frequentes, ao passo que as principais causas são:

- a) corioamnionite, tromboflebite pélvica séptica e aborto infectado, que estão ligados à gestação;
- b) endometrite pós-parto, infecção de episiotomia, infecção de parede ou uterina póscesárea, que ocorrem no parto;
- c) infecção pós-cerclagem ou pós-amniocentese e fasciíte necrotizante, que podem surgir após a realização de procedimentos invasivos.

Em sepse neonatal, os fatores de risco podem ser agrupados em fatores maternos, neonatais ou ambientais, como descrevem GOULART *et al.*, (2006), e dentre eles se destacam o trabalho de parto prematuro, a ruptura de membranas mais de 18 horas antes do parto, a colonização materna pelo SGB (estreptococos do grupo B), a febre materna $> 38^{\circ}\text{C}$ durante ou imediatamente após o trabalho de parto, sexo masculino, baixo peso ao nascimento < 2500 g, corioamnionite e filho anterior com infecção neonatal. Considerando-se que tais fatores acarretam altas taxas de mortalidade, é de suma importância a detecção precoce desses processos a fim de prevenir e adotar medidas específicas para sua redução.

5.2 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE DE ORIGEM INTRA-ABDOMINAL

A superfície peritoneal responde à lesão com reação inflamatória inespecífica, de forma idêntica a qualquer outra estrutura do organismo. A resposta peritoneal à agressão é comparável à resposta inflamatória sistêmica e usa idênticos mecanismos de interação humoral e celular associada à exagerada produção local de citocinas pró-inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas (IL-1, 2 e 6) e outras, além da liberação de histaminas pelos mastócitos peritoneais, em quantidade que depende da gravidade da lesão e destruição da superfície mesotelial. Em geral, sua produção determina concentrações superiores aos níveis sistêmicos, dosados simultaneamente, com significado de gravidade que é inversamente proporcional à sobrevivência (FUGGER *et al.*, 1993; HOTZHEIMER *et al.*, 1995; CHUNG *et al.*, 2004; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

Na SIRS todo trauma, como grande cirurgia ou queimadura, choque prolongado ou hipotermia, têm relevância na indução de uma resposta inflamatória com graus variados de gravidade, cuja etiologia não está necessariamente ligada à infecção. Esta inflamação é, em geral, de difícil identificação pelo fato de não haver um consenso nas definições dos sintomas observados. Com o intuito de compreender melhor o que se entende por

inflamação, o *American College of Chest Physicians* desenvolveu uma série de definições de maneira que o quadro da reação inflamatória poderia ser identificado mais facilmente em seus múltiplos aspectos, mas ainda existe consenso entre eles (LILLIENFIELD *et al.*, 1988, CRUSE & FOORD, 1973; MORALLES *et al.*, 2004; CHUNG *et al.*, 2004; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

As manifestações clínicas habitualmente vistas nas peritonites devidas a processo inflamatório ou infeccioso intra-abdominal primário (peritonite secundária a uma afecção abdominal primária) não se repetem com as mesmas características e dimensões quando se trata da peritonite que se manifesta no pós-operatório. Este tema, que merece particular consideração, tem sido motivo de várias investigações clínicas e laboratoriais nas últimas duas décadas, principalmente por causa do grande impacto da profilaxia antimicrobiana sobre a taxa de infecção pós-operatória, mas sem o poder de continuar diminuindo sua incidência na mesma progressão em que foram aparecendo os antimicrobianos de terceira e quarta gerações, nos anos seguintes (WINDSON *et al.*, 1995; CHUNG *et al.*, 2004; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008; LEE *et al.*, 2010).

A peritonite, principalmente a generalizada, supurativa ou não, desencadeia um processo complexo de reações inflamatórias locais e sistêmicas cuja gravidade depende mais de fatores relacionados ao hospedeiro do que ao agente agressor. A agressão intra-abdominal provoca uma sequência de respostas envolvendo a membrana peritoneal, os intestinos, os compartimentos dos líquidos orgânicos com subseqüentes respostas cardíacas, respiratórias, renais, neuroendócrinas e metabólicas (MANGRAM *et al.*, 1999; SANTOS *et al.*, 2001; WILSON & LIMAYE, 2004; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

A irritação do peritônio visceral tem como resposta imediata a dor visceral, que é de caráter difuso e mal definida, e uma transitória hipermotilidade gastrointestinal que, após curto intervalo, torna-se progressivamente deprimida e, logo, abolida. Tendo como conseqüência imediata a indesejável distensão dos intestinos provocada pelo acúmulo de líquidos e de gases para o lúmen intestinal. Soma-se a esse evento a farta "produção" de água rica em proteínas e eletrólitos, pela membrana peritoneal inflamada que, quando extensamente comprometida, contribui com o acúmulo regional de cerca de 4 a 6 litros de líquido, em 24 horas (OFTENBART & BENGMARK 1990; SANTOS, 2001).

A inflamação da membrana peritoneal, a dor, a resposta intestinal (íleo paralítico, a distensão e o "derrame" de líquido para a luz) e a hipovolemia são respostas

primárias à peritonite. Tal evento poderá ocorrer nas incidências de infecções pós-operatórias de operações eletivas de grandes e riscos que obrigam o uso profilático de antimicrobianos, os dados apontam para fatores de resistência locais e sistêmicos e para o impacto do trauma operatório sobre as barreiras "físicas" e imunológicas do paciente, como sendo eles os principais determinantes das referidas complicações (OFTENBART & BENGMARK, 1990; SANTOS *et al.*, 2001).

A peritonite "secundária" pode ter como origem um foco abdominal primário, infeccioso (apendicite, diverticulite) ou não (pancreatite), ou ser decorrente a uma afecção abdominal secundária à complicação de um procedimento cirúrgico primário que não envolveu, necessariamente, uma doença infecciosa. É de consenso entre alguns autores que a peritonite pós-operatória é mais grave (SANTOS *et al.*, 1987, 1994; ROGY *et al.*, 1990), embora nem sempre isso seja observado (BOHNEM *et al.*, 1983; KOPERNA, 1996; SANTOS *et al.*, 2001).

O desenvolvido interesse voltado para o aspecto de resposta do organismo às agressões inflamatórias que sucedem à infecção, normalmente nas situações que caracterizam o comprometimento peritoneal no pós-operatório, deve-se principalmente à necessidade de se reconhecer um marcador inicial que pudesse em primeiro lugar, permitir o diagnóstico precoce e, em segundo, ser indicador do prognóstico. As alterações observadas na população dos linfócitos T, ocorrendo antes do curso clínico da infecção, parecem mais representar uma disfunção imunológica do que o quadro clínico da própria sepse (O'MAHONY *et al.*, 1985; TEADLE *et al.*, 1993; SANTOS *et al.*, 2001; SNYDMAN *et al.*, 2007).

A sepse, como já mencionado, representa uma resposta imune exagerada que produz uma inflamação auto-destrutiva generalizada. Esse conceito, que não implica necessariamente na infecção continuada (STEINBERG & FLYNN *et al.*, 1989), é subsidiado por conhecimentos referentes à biologia molecular que esclarecem por meio da cadeia endógena dos mediadores pró-inflamatórios e da sequência de ativação dos leucócitos no endotélio o intrincado mecanismo biológico de sua expressão clínica e dos irreversíveis danos teciduais causados. Assim, sepse e síndrome da reação inflamatória sistêmica são eventos comuns que podem ter etiologias diversas (NAJA *et al.*, 1995; LIVINGSOTON *et al.*, 1995; JANEWAY *et al.*, 2002).

Sendo assim, respostas precoces variadas podem ocorrer entre os linfócitos, antes de qualquer sinal clínico, levando os pacientes a um quadro de recuperação sem complicações, ou a uma infecção aguda podendo levar a óbito. Além das alterações

traumáticas e fisiológicas locais, a agressão cirúrgica despertada, dentro da reação orgânica (neuro-endócrina e metabólica), pode levar a um significativo efeito de supressão sobre a função imune, de tal modo que a situação pós-operatória é de um modo geral, de anergia, demonstrada, inclusive, no meio celular (MCLEAN *et al.*, 1975; TEADLE *et al.*, 1993; SANTOS *et al.*, 2001; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

Ao longo da década de 80, vários métodos foram desenvolvidos não só para classificar o estado clínico do paciente em estado pós-cirúrgico e posteriormente acometido de infecção grave, como também para a avaliação prognóstica da situação em um dado instante, para quantificar a gravidade, monitorizar o curso da doença séptica, comparar populações de pacientes em estudos clínicos controlados; entender o significado da falência de um, dois, três órgãos; entender o significado de duas diferentes associações de órgãos falidos, enfim, para poder comparar e mostrar índices de morbi-mortalidades resultantes de complicações pós-operatórias ou traumáticas e as consequências de vários e diferentes tipos de tratamentos e suportes intensivos (KNAUS *et al.*, 1981; DIONJGI *et al.*, 1985; JANEWAY *et al.*, 2002).

Diagnosticar a infecção peritoneal pós-operatória emergente com base nas alterações de parâmetros bioquímicos e fisiológicos denunciadores da reação inflamatória sistêmica já iniciada é estar fazendo um programa de trabalho fadado ao sucesso. A resposta inflamatória está diretamente relacionada ao trauma inerente ao ato cirúrgico. Resulta de uma interação dos sistemas neuroendócrino, imune e metabólico, caracterizando-se pela produção de mediadores pró-inflamatórios que irão promover a ativação de mecanismos imunológicos (HACKMAN *et al.*, 1998; SIETSES *et al.*, 1999; MORALES *et al.*, 2004; WILSON & LIMAYE, 2004).

A presença de proteínas de fase aguda e de citocinas na circulação sanguínea reflete a ativação desta resposta, que tem como objetivo primordial promover a defesa do organismo (DAVIES & HAGEN, 1997). Entretanto, reconhece-se também que uma resposta inflamatória exagerada pode trazer efeitos deletérios. Ao demonstrar a atenuação desta resposta, procura-se determinar o impacto potencial que uma menor imunossupressão poderia trazer à evolução pós-operatória e bons resultados, uma vez que o sistema imune tem a capacidade de impedir a disseminação celular (KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

A resposta imune celular é desempenhada por leucócitos polimorfonucleares, que exercem papel primordial na defesa do organismo contra infecções (HACKMAN *et*

al., 1998; WAKEFIELD *et al.*, 1993; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008) e por células mononucleares, responsáveis pelo processamento (opsonização) de patógenos (antígenos) e pela realização de funções imunes específicas, caracterizadas pela expressão de receptores na parede celular que possibilitam o reconhecimento destes patógenos e a sua apresentação para os linfócitos que irão produzir anticorpos específicos contra o antígeno (reação antígeno-anticorpo) (SIETSES *et al.*, 1999; CALICH & VAZ, 2001). Essas reações específicas são mediadas por moléculas pertencentes ao complexo de histocompatibilidade maior classe II (MHC-II) que estão presentes na superfície das células (antígeno leucocitário humano DR, HLA-DR), de forma que a baixa expressão destas moléculas em monócitos e macrófagos predispõe a infecções pós-operatórias (SANTOS, 2001; JANEWAY *et al.*, 2002).

O trauma cirúrgico provoca alterações da função de monócitos e macrófagos. Como resultado, o estresse cirúrgico induz imunossupressão, predispondo o paciente a infecções no pós-operatório (CAREY *et al.*, 1994; VITTIMBERGA *et al.*, 1998; SIETSES *et al.*, 1999), e em maior risco de sepses e maior mortalidade em pacientes graves (POLK *et al.*, 1998; SANTOS, 2001).

Segundo LENNARD *et al.*, (1985), a redução dos níveis de células Natural Killer (NK) e linfócitos T, principalmente os linfócitos T-helper (CD4+), levam ao desequilíbrio com os linfócitos T citotóxicos (CD8+) circulantes. A redução desta relação CD4+/CD8+, por sua vez, está relacionada à magnitude do trauma cirúrgico. Acredita-se que a evolução favorável dos procedimentos minimamente invasivos esteja relacionada à menor intensidade de injúria tecidual, fruto de menores incisões que, por sua vez, resultam em menor resposta metabólica e menor imunossupressão quando comparados à cirurgia convencional (CHO *et al.*, 1994; HEINZELMANN *et al.*, 1996; HEWITT *et al.*, 1998; HILDEBRANDT *et al.*, 1999; TEPASKE *et al.*, 2001; MORALES *et al.*, 2004).

Associada à resposta inflamatória intestinal, a abertura da cavidade abdominal desencadeia resposta intraperitoneal que se caracteriza pela redução da função fagocítica dos macrófagos na cavidade (predispondo o indivíduo às infecções abdominais) e pelo aumento da liberação de citocinas (principalmente TNF- α , IL-1 e IL-6), levando à maior probabilidade de complicações intra-abdominais, tais como peritonite bacteriana (TSUKADA *et al.*, 1993; VAN BERGE *et al.*, 1998; CALICH & VAZ, 2001; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

A resposta inflamatória sistêmica ocorre tardiamente e se caracteriza pela elevação dos níveis séricos de proteínas de fase aguda e de citocinas após permanecerem indetectáveis na circulação sanguínea por vários dias, sugerindo que as proteínas de fase aguda são produzidas localmente e que as citocinas têm sua origem no peritônio (BADIA *et al.*, 1996; RIESE *et al.*, 2000; SANTOS, 2001; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008). Portanto, a resposta inflamatória está diretamente relacionada ao trauma inerente ao ato cirúrgico. Resulta da uma interação dos sistemas neuroendócrino, imune e metabólico, caracterizando-se pela produção de mediadores pró-inflamatórios que irão promover a ativação de mecanismos imunológicos (HACKMAN *et al.*, 1998; SIETSES *et al.*, 1999; CALICH & VAZ, 2001). A presença de proteínas de fase aguda e de citocinas na circulação sanguínea reflete a ativação desta resposta, e tem como objetivo primordial promover a defesa do organismo (DAVIES & HAGEN, 1997; CALICH & VAZ, 2001; JANEWAY *et al.*, 2002).

5.2.1 INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL E BACTEREMIA

De acordo com CARLET & COHEN (2008), sepse ou septicemia é definida como a presença de microrganismos patogênicos ou de suas toxinas na corrente sanguínea ou nos tecidos. Na verdade, entre as diversas controvérsias existentes sobre o tema, a definição de sepse é apenas mais uma delas. A acepção mais simples refere que sepse é a resposta do hospedeiro a um agente microbiano e, por extensão, às suas toxinas (CARLET & COHEN 2008). Há ainda quem considere sepse como ativação generalizada do sistema imunitário em presença de infecção suspeita ou comprovada (SIHLER & NATHENS 2006). Outra versão considera sepse como termo diagnóstico presuntivo de febre associada com bacteremia, com hipotensão ou não (CUNHA, 2008). Outros consideram o termo sepse como síndrome de resposta inflamatória sistêmica consequente a determinada infecção (GIRARD & ELY, 2007; DELLINGER & LEVY, 2008).

Como visto, o termo sepse engloba um conjunto muito heterogêneo de tipos de doentes, de sítios diferentes de infecção, de grande variedade de microrganismos com virulência e carga microbiana diversas, além de induzir respostas inflamatórias diferentes dependentes do tipo de enfermo e do estado de suas defesas imunitárias.

A sepse é responsável por 9% dos óbitos e é considerada a décima causa de morte nos Estados Unidos (SHARMA & KUMAR, 2008; MORRELL *et al.*, 2009) e cerca de 50% dos casos evoluem para sepse grave. Metade desses acaba em choque

séptico. Em adição, o custo do seu tratamento é estimado em torno de dezessete bilhões de dólares (O'BRIEN *et al.*, 2007; CATENACCI & KING, 2008; SHARMA & KUMAR, 2008; MORRELL *et al.*, 2009).

Nos Estados Unidos, a incidência de sepse grave é de 751.000 casos por ano, que correspondem a três casos por 1.000 habitantes e a taxa de mortalidade é de 29,6%. Na Europa, em 14.364 pacientes admitidos em 28 UTI, 24% das infecções hospitalares nessa clínica foram correspondentes a sepse grave e 30% ao choque séptico. Lá o tratamento da sepse custa anualmente 16.7 bilhões de dólares (YU *et al.*, 2003), enquanto na Europa o total de custos é superior a 20 bilhões de dólares por ano (ZUEV, KINGSMORE, GESSLER, 2006).

No Brasil, o estudo BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*) mostrou que cerca de 25% dos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva apresentam critérios diagnósticos para sepse grave e choque séptico, com as taxas de 34,7% para sepse, 43,7% para sepse grave e 52,2% para choque séptico (SILVA *et al.*, 2004). As dificuldades resultantes da inexistência de laboratórios, da baixa qualidade dos existentes e da falta de tradição das práticas de prevenção e controle nos hospitais, têm um impacto expressivo no tocante às infecções hospitalares (GONTIJO FILHO, 2002).

No Brasil, uma pesquisa epidemiológica, realizada em 65 hospitais, selecionada entre todas as regiões do país durante o ano de 2003, a mortalidade por sepse, sepse grave e choque séptico foi, respectivamente, de 16,7%, 34,4% e 65,3%, ou seja, a cada agravamento do quadro dobrou a mortalidade do processo infeccioso. Sabe-se que a sepse é a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva (SALES & DAVID, 2006). Outro estudo em pacientes cirúrgicos não cardíacos também evidenciou ser a sepse a principal complicação em UTI no Brasil e acomete 23% dos doentes operados e com a maioria dos óbitos atribuída à insuficiência de múltiplos órgãos (LOBO & REZENDE, 2008).

As infecções intra-abdominais são geralmente o resultado da invasão e multiplicação das bactérias entéricas na parede das víceras ocas. Quando a infecção estende na cavidade peritoneana ou em uma outra região normalmente estéril da cavidade abdominal, ela pode ser descrita como uma complicada infecção intra-abdominal (MARSHALL, 2004). Essa infecção é tratada geralmente com um procedimento invasivo, para o controle da fonte infecciosa o uso de procedimentos pode ser incluído

como parte da definição operacional de uma infecção intra-abdominal complicada (BLOT & WAELE, 2005)

A bacteremia é definida como a presença de bactérias na corrente sanguínea, diagnosticada em exames laboratoriais. A fungemia é uma infecção da corrente sanguínea causada por um agente fúngico. Qualquer dispositivo vascular pode servir de porta de entrada para uma infecção sanguínea. A contaminação pode acontecer a partir da pele do próprio paciente ou por micro-organismos transmitidos pelas mãos da equipe de profissionais de saúde, no momento da inserção do cateter e nos cuidados posteriores (VERONESI, 2002; SMELTZER; BARE, 2005).

A bacteriologia específica de infecções intra-abdominais comunidade adquiridas é relacionada à inoculação bacteriana da flora normal específica numerosa do órgão envolvido. A infecção que levanta-se da contaminação do estômago e do duodeno é improvável, e o intestino pequeno superior igualmente contém relativamente poucos organismos. Entretanto, a flora fecal do íleo terminal é uma zona transitória àquela dos dois pontos pesadamente colonizados, a flora de que pode facilmente estabelecer um peritonites bacteriano florido.

Uma plethora de organismos aeróbios, facultativo e anaeróbicos compreende esta flora normal, que pode atuar como os micróbios patogênicos oportunistas liberados uma vez de seu habitat nativo com o rompimento da integridade mucosal na cavidade peritonea. Estas infecções são caracterizadas frequentemente como peritonites secundários além da presença de sangue na cavidade peritonea predispondo e facilitando o estabelecimento, da infecção.

O íleo contém geralmente números iguais de aeróbios e de anaeróbios. Os aeróbios isolados incluem *Escherichia coli*, geralmente como isolado principal temos enterococcus, streptococci dos viridans, outros Enterobacteriaceae, *Proteus spp.*, e ocasionalmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* e *Ácinobactéria spp.* (os últimos três são associados frequentemente com a infecção nosocomial). Os anaeróbios são predominantes as espécies do bacteróide e espécies de *Bifidobacterium*.

BARON *et al.*, (1992) compararam o bacteriologia da apendicite aguda (perfurada e gangrenosa) complicada e notável que as bactérias isoladas eram similares e que algumas bactérias atravessa a parede apendicial inata antes da perfuração e que a perfuração subsequente reserva mais bactérias na cavidade peritonea. As bactérias anaeróbicas são isoladas igualmente em mais ou menos 80% dos casos de apendicite complicada e na maioria das infecções intra-abdominais. O *Bacteroides fragilis* é o

micróbio patogénico anaeróbico geralmente mais reconhecido. Um membro do grupo *B fragilis* de isolados, que inclui outros micróbios patogénicos virulentos, tais como o *B. thetaiotaomicron*, *B. distasonis*, o vulgatus do bacteróide, *B. ovatus* e o *B. uniformis* cada qual tem sua própria teia ecológica.

A bacteremia é definida como a presença de bactérias na corrente sanguínea, diagnosticada em exames laboratoriais. A fungemia é uma infecção da corrente sanguínea causada por um agente fúngico. Qualquer dispositivo vascular pode servir de porta de entrada para uma infecção sanguínea. A contaminação pode acontecer a partir da flora da pele do próprio paciente ou por microorganismos transmitidos pelas mãos da equipe de profissionais de saúde, no momento da inserção do cateter e nos cuidados posteriores (VERONESI, 2002; SMELTZER; BARE, 2005). A troca rotineira dos equipos utilizados para infusões endovenosas deverá ocorrer a cada 72 ou 96 horas após o início de seu uso, pois isso reduz o risco de colonização e flebite. Em casos onde ocorra a administração de sangue e derivados, emulsões lipídicas, monitorização de pressão arterial e suspeita de bacteremia relacionada à infusão, a troca é aconselhável a cada 24 ou 48 horas (RICHTMANN, 1997 apud RODRIGUES *et al.*, 1997).

A prevenção básica das infecções relacionadas a dispositivos intravasculares começa com uma técnica de assepsia rigorosa para inserção (VERONESI, 2002, SMELTZER; BARE, 2005). As medidas para minimizar o risco de infecção estão diretamente associadas a programas bem organizados de treinamento, monitoramento e avaliação da assistência, padronização do processo e equipe adequadamente treinada (COUTO *et al.*, 2003).

A medicina moderna tornou indispensável o uso de dispositivos intravasculares que possibilitam a administração de soluções, medicamentos, hemoderivados e nutrição parenteral, além de permitirem a monitoração hemodinâmica do paciente sob cuidados intensivos. Cerca de 60% dos pacientes hospitalizados utilizam cateter endovenoso (RICHTMANN, 1997 apud RODRIGUES *et al.*, 1997; ROCHA, 2001 apud MARTINS, 2001). Contudo, desde o surgimento do primeiro cateter intravascular, em 1945, tornam-se consideráveis os riscos de infecção associada a seu uso (PEDROSA; COUTO *et al.*, 2003 apud COUTO *et al.*, 2003).

O risco global de adquirir IPCS relacionadas por cateter intravascular é cerca de 1%. Esse risco é muito maior nos pacientes internados em UTI submetidos à inserção de vários cateteres intravasculares (RICHTMANN, 1997 apud RODRIGUES *et al.*, 1997).

As IPCS têm grande importância no contexto das infecções hospitalares, pelo seu alto custo e, principalmente pela alta taxa de mortalidade a ela atribuída, de 14% a 38%. Um programa efetivo de controle de infecção pode prevenir de 20% a 40% das infecções, resultando em redução da morbidade e da mortalidade e, conseqüentemente, em diminuição do custo da hospitalização (ROCHA, 2001 apud MARTINS, 2001).

A sepse, infecção da corrente sanguínea associada à inserção e manutenção de cateter venoso central é a mais grave complicação, prolongando a hospitalização e aumentando os custos da assistência. O principal agente envolvido é o *Staphylococcus coagulase* negativa, mas, *Staphylococcus aureus*, *Candida sp* e o *Enterococcus* têm uma participação significativa. Os bacilos gram-negativos aeróbicos adquirem grande importância, principalmente *Acinetobacter*, *Enterobacter* e *Pseudomonas*. Esses microorganismos podem originar-se de contaminação a partir da microbiota cutânea durante a inserção ou por migração ao longo do cateter e através das mãos da equipe que contaminam o canhão do cateter (VERONESI, 2002; SMELTZER; BARE, 2005).

Quanto ao aspecto microbiológico, o anaeróbio estrito *Bacteroides fragilis* constitui menos de 1% da microbiota colônica normal, mas é o microrganismo mais frequentemente recuperado de casos clínicos de bacteremia anaeróbia e abscessos em sepse intra-abdominal (SANTOS *et al.*, 2004; CHAN *et al.*, 2009).

Bacteremia anaeróbia é quase sempre secundária a uma infecção primária focal. Conforme relatado por BROOK *et al.*, (2002), a espécie de anaeróbio recuperada depende, em grande parte, da porta de entrada e da doença existente. *Bacteroides fragilis* é o mais frequente anaeróbio isolado (MORRIS *et al.*, 2004; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008) e, com outros membros do grupo *B. fragilis*, somam de 36-64% dos anaeróbios isolados do sangue. *Bacteroides thetaiotaomicron* é o segundo mais comum membro do grupo a ser isolado de sangue. *Clostridium*, especialmente *C. perfringens* e *Peptostreptococcus* também são frequentemente isoladas. O trato gastrointestinal é responsável por metade das bacteremias anaeróbias e no trato genital feminino foi à fonte de 20% dessas bacteremias (REDONDO, *et al.*, 1995; MORRIS *et al.*, 2004; LEE *et al.*, 2010).

A microcirculação é o principal alvo durante o choque e pode tornar-se uma área fértil para o crescimento bacteriano descontrolado. Alterações nas dimensões dos pequenos vasos, juntamente com alterações nas características bioquímicas e

fisiológicas do sangue, prejudicam a homeostasia da microcirculação durante o choque (RÉA NETO, 1996; MORALES, *et al.*, 2004). Hemoculturas devem ser realizadas em todo paciente com suspeita de infecção de corrente sanguínea. Sinais como febre, hipotermia, calafrios, leucocitose, desvio à esquerda, neutropenia e choque são os mais citados na literatura como sugestivos de bacteremia e sugerem a necessidade de coleta de hemoculturas (IBRAHIM *et al.*, 2000; WILSON *et al.*, 2004; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

A informação do resultado positivo de hemocultura está diretamente relacionada ao prognóstico do paciente grave. Dessa forma, é necessária a implantação de vigilância diária dos resultados de hemoculturas, principalmente nos pacientes com sepse, uma vez que a mortalidade associada às infecções da corrente sanguínea apresenta taxas elevadas que variam de 20-40%. A rápida instituição de terapia antimicrobiana empírica adequada está diretamente relacionada à diminuição de mortalidade (IBRAHIM *et al.*, 2000; LEE *et al.*, 2010; SYDNOR & PERL, 2011).

6. MEDIDAS DE CONTROLE DA SEPSE

De acordo com AKAMINE (1994) o desenvolvimento da sepse ou de suas sequelas não requer a persistente liberação de endotoxinas na corrente sanguínea, pois muitos mediadores químicos podem iniciar e não perpetuar o processo. Isto pode explicar porque muitos pacientes sépticos nunca desenvolvem bacteremia.

A reação aos insultos orgânicos passa por duas fases diferentes e antagônicas que se equilibram ou se anulam e compõem duas síndromes, segundo a hipótese de BONÉ (1996). A primeira é a síndrome da reação inflamatória sistêmica (fase pró-inflamatória), com produção de Interferon α (TNF α), interleucinas 1 (IL-1) e IL-6, e a segunda é a síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (fase anti-inflamatória) com liberação de substâncias anti-inflamatórias tais como IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 que têm como finalidade restaurar a homeostase. É tido como certo que a Gravidade da primeira fase contribui para o início e continuidade da sepse e que a segunda fase, reativa, tem papel na sua patogênese (GOLDIE & FEARO *et al.*, 1995; JANEWAY *et al.*, 2002; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

A presença do foco infeccioso, a liberação de endotoxinas, a produção de citocinas e a ativação da cascata da coagulação ativam os leucócitos polimorfonucleares. Estes são atraídos para o sítio de infecção e inflamação através de

numerosos fatores quimiotáticos (fragmentos do complemento, IL-8, peptídeos quimiotáticos, leucotrienos, etc), aumentando dramaticamente o seu número, próximo às vênulas pós-capilares onde passam através da barreira endotelial (diapedese) atingindo a área de infecção, ampliando a resposta inflamatória (VERONESI & FOCACCIA, 1996; JANEWAY *et al.*, 2002).

A ativação dos leucócitos tem profundos efeitos no fluxo sanguíneo da microcirculação, uma vez que sua aderência ao endotélio causa estreitamento dos microvasos, causando um aumento da resistência vascular, redistribuindo o fluxo sanguíneo e as hemácias, o que modula a oferta de oxigênio aos tecidos (VERONESI & FOCACCIA, 1996; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

A estimulação dos polimorfonucleares causa um aumento no consumo de oxigênio, caracterizado pelo aumento na atividade da Hidrogeno Niacina adenina dinucleotídeo (NADPH) - oxidante, que produz as formas ativas de oxigênio, incluindo os radicais superóxidos, que são armas essenciais, durante a sepse, para a destruição de bactérias fagocitadas e a limpeza de áreas necróticas, em conjunção com as proteases. O planejamento terapêutico na sepse deve levar em conta a gravidade do momento atual da infecção, onde o paciente poderá ter múltiplos e persistentes sítios de inflamação, cada um num estágio diferente de inflamação (ROZMAN, 1999; SANTOS, 2001).

De acordo com GRADY & BARIE, 1998 outras medidas de destaque são:

- Obter culturas de sangue, em todo novo episódio de febre, mesmo quando o quadro clínico não sugerir quadro infeccioso.
- Coletar um par de hemoculturas após a avaliação inicial da temperatura do paciente. Caso nas próximas 24 horas, o resultado das hemoculturas colhidas não for positivo e o paciente não apresentar melhora, recomenda-se colher mais um par de hemoculturas.
- Obter hemoculturas adicionais quando existir alta suspeita de bacteremia ou fungemia.
- Coletar duas amostras de sangue, com volume de pelo menos 10-15 mL de sangue periférico de sítios de venopunção diferentes, após a correta antisepsia ou degermação da pele com iodo povidine, para pacientes sem cateter vascular.
- Caso não seja possível obter amostras de sangue periférico de dois sítios diferentes, existe a recomendação para uma das amostras serem de sangue periférico, e a outra amostra colhida através do sangue aspirado do cateter central. A cultura de sangue pelo cateter vascular fornece menos informações em termos de infecção verdadeira de corrente sangüínea, em relação às culturas de sangue obtidas por venopunção.

O prognóstico na peritonite é, decisivamente, influenciado por vários fatores, dentre os quais os mais destacados estão, por ordem de importância, o início do tratamento, a idade, o estado geral de saúde do paciente, não considerando qualquer outro fator de risco concomitante (SANTOS & LEVY, 1987; SANTOS *et al.*, 1994; KOPERNA, 1996; SANTOS, 2001). O diagnóstico precoce da peritonite pós-operatória, qualquer que seja a situação do doente, momentos antes do início do processo, é passo decisivo quando se objetiva a cura (SANTOS, 2001; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

No Brasil, estima-se que 28,9% dos pacientes que estão internados há mais de 24 horas na UTI tenham sepse grave e 51,4%, choque séptico. Neste último, que é a forma mais grave de apresentação da sepse, com taxa de mortalidade em cerca de 80% em alguns centros, observa-se que idosos, quando comparados aos jovens, apresentam maior número de disfunções orgânicas e maior mortalidade, em decorrência, provavelmente, da presença de comorbidades (LEMOS *et al.*, 2005).

7. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS IIA

Cultura microbiológica é, possivelmente, o método mais frequentemente empregado para o estudo de microrganismos aeróbios e anaeróbios, sendo considerado como referência para comparação com outros métodos. Este procedimento é utilizado especialmente para caracterização da microbiota, avaliação da suscetibilidade a drogas antimicrobianas e análise quantitativa dos principais microrganismos viáveis no espécime clínico em estudo (CHEN & SLOTS, 1999; KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008). O método apresenta limitações importantes, entre as quais se destacam a demora para obtenção dos resultados, a impossibilidade de isolamento de todos os microrganismos presentes nos espécimes, o custo elevado e a exigência de infra-estrutura complexa (LOOMER, 2004).

Na detecção da bacteremia o método de cultura é considerado “padrão ouro”. Os meios de cultura líquidos, sólidos e bifásicos, neste método, têm sido utilizados com diferentes períodos de incubação (WASHINGTON & ISLTRUP, 1986). Em laboratório de microbiologia clínica, sistemas automatizados de hemocultura são rotineiramente utilizados para esta finalidade (REIER-NILSEN, *et al.*, 2009). Estes sistemas automáticos permitem o rápido reconhecimento do crescimento bacteriano por emissão de fluorescência ou uma mudança de cor da amostra. Uma vez que o crescimento é

detectado, alíquotas são subcultivadas para diferentes meios de cultura e uma posterior identificação definitiva dos microrganismos isolados.

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) desenvolvida para a detecção de r-DNA 16S, cultura e hibridização foram utilizadas, por ASHIMOTO e colaboradores (1996), para investigar a prevalência de periodontopatógenos em espécimes subgingivais de 50 pacientes com periodontite avançada e de 50 adultos e 50 crianças com gengivite. O estudo mostrou que a prevalência destes microrganismos foi maior nos pacientes com periodontite, com exceção de *C. rectus*, mais frequentemente detectado nas crianças com gengivite. Os autores demonstraram também que PCR é um método de detecção muito útil e sensível para a identificação destes periodontopatógenos. Esta técnica tem sido usada com sucesso também na identificação de bactérias anaeróbias de infecções intraabdominais (DOTY *et al.*, 2002).

A diversidade microbiana pode ser subestimada quando se utiliza método de cultivo, já que apenas microrganismos cultiváveis nas condições empregadas no estudo poderão ser detectados. Por outro lado, embora a PCR seja um método com especificidade e sensibilidade adequadas para avaliação da prevalência de patógenos intraabdominais, mesmo daqueles que ainda não podem ser isolados em meios de cultura artificiais, a reação convencional não permite a quantificação destes microrganismos, importantes para o conhecimento da etiopatogênese das doenças infecciosas e, em consequência, para o diagnóstico e a terapêutica de infecção humana e animal (SARMA *et al.*, 2000; VIEIRA *et al.*, 2008).

Embora estudos clínicos venham demonstrando a necessidade de se realizar avaliações microbiológicas e testes de susceptibilidade para se conhecer os microrganismos presentes nas infecções e os antimicrobianos efetivos contra bactérias anaeróbias em casos de peritonites, a relevância clínica dos testes de susceptibilidade tem sido paradoxalmente questionada por cirurgiões e microbiologistas. Apesar da relativa baixa incidência de infecções por anaeróbios entre hemoculturas positivas, a presença destas bactérias está associada com taxas de mortalidade significativas (LEE , 2009).

A resistência bacteriana pode variar muito, dependendo de regiões ou instituições (LEE, 2009). O *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) ver referência não recomenda o uso rotineiro de testes de susceptibilidade de isolados clínicos de todos os anaeróbios obrigatórios, exceto para o manejo de pacientes com graves infecções (WILSON & LIMAYE, 2004; CLSI, 2011). Uma pesquisa recente

indicou que apenas alguns laboratórios nos Estados Unidos, realiza testes de susceptibilidade antimicrobiana de bactérias anaeróbicas na rotina, devido à complexidade técnica de execução e a suscetibilidade quase sempre previsível dos anaeróbios envolvidos nos processos infecciosos (PARK *et al.*, 2009). No entanto, padrões de susceptibilidade regionais são fundamentais para o tratamento empírico de doentes infectados, esses padrões são relacionados com a evolução clínica (LEE, 2009).

Mesmo quando realizada, a falta de infra-estrutura material e humana é um fator limitante na avaliação microbiológica anaeróbia e faz com que os resultados dos exames, eventualmente, cheguem aos médicos responsáveis quando o quadro clínico de seus pacientes já se tenha definido.

Dados da literatura mostram que, quando os microrganismos são resistentes à terapia antimicrobiana empírica, a incidência de infecções intra-abdominais e pós-cirúrgicas aumenta significativamente (BRASIL, 2005).

Alguns achados laboratoriais ajudam a considerar a sepse como diagnóstico mais provável, como a morfologia dos leucócitos, quando apresentam granulações tóxicas e vacúolos, a hemoconcentração devida à considerável hipovolemia, a trombocitopenia e o aumento do ácido láctico. A dosagem da proteína C-reativa não serve para auxílio diagnóstico da sepse por manifestar baixa sensibilidade e especificidade (TALAN & MORAN, 2008).

Como a origem da sepse costuma ser principalmente pulmonar, abdominal, do trato urinário e da pele e dos tecidos moles, essas quatro fontes iniciais devem ser primeiramente investigadas (CATENACCI & KING, 2008; SHARMA & KUMAR, 2008). É fundamental ainda que as amostras obtidas para cultura sejam coletadas antes do início da antibioticoterapia sob pena de vir a tornar todas as culturas falsamente negativas (SHARMA & KUMAR, 2008; DELLINGER & LEVY, 2008; TALAN & MORAN, 2008).

A correta individualização do local primário do processo infeccioso possibilita a realização de exames específicos que podem conduzir a identificação dos microrganismos responsáveis.

A conduta terapêutica, incluindo a antimicrobiana vai diferir, substancialmente, de acordo com o local da infecção primária e a não descoberta deste local possibilitará maior probabilidade de erro terapêutico. Trabalhos mostram que a escolha inicial inadequada do esquema antimicrobiano pode levar ao aumento significativo da taxa de mortalidade em pacientes sépticos (IBRAHIM *et al.*, 2000; SILVA *et al.*, 2002).

Mesmo quando se identifica um microrganismo numa hemocultura, por exemplo, a definição do foco infeccioso permite associar a presença desse agente ao local afetado, permitindo melhor vigilância epidemiológica e a maior possibilidade de acerto em casos posteriores (SILVA *et al.*, 2002).

Estudos diagnósticos são mais específicos e com maior probabilidade de conduzir a resultados satisfatórios quando se conhece onde deve ser intensificada a investigação. Dependendo desse local primário da infecção, podem existir medidas específicas a ser tomadas no controle da fonte. Esse controle do foco não é unicamente cirúrgico, assim, a localização de coleções ou a descoberta de cateteres infectados, por exemplo, possibilitam o tratamento adequado do paciente (DAROICHE *et al.*, 1999; SILVA *et al.*, 2002).

O diagnóstico presuntivo da sepse deve ser rápido e correto. Isso porque há outras condições que podem manifestar-se com febre, leucocitose com aumento de bastões ou mesmo hipotensão e que precisam ser lembradas no diagnóstico diferencial (DELLINGER & LEVY, 2008; MUNFORD, 2005; TALAN & MORAN, 2008).

Entre as mais comuns está a desidratação, a hemorragia aguda, a embolia pulmonar, o infarto do miocárdio, a pancreatite aguda e a cetoacidose diabética. (SHAPIRO *et al.*, 2006; CUNHA, 2008). No neonato, a situação é ainda mais complexa. Em geral, o recém-nascido com sepse manifesta instabilidade térmica – febre ou hipotermia –, dificuldades de alimentação, diarreia, taquipnéia ou apnéia, taquicardia ou bradicardia, alteração do estado mental, que varia desde agitação a letargia, hipoglicemia e até icterícia de origem indeterminada (ROBINSON & KUMAR, 2008).

O uso de descontaminação seletiva com antimicrobianos do trato gastrointestinal embora reduza o risco de Pneumonia Associada ao Ventilador (PAV), não altera a mortalidade de pacientes em terapia intensiva, (CDC, 1997) não sendo recomendada tal prática clínica em decorrência da seleção de bactérias resistentes.

O diagnóstico precoce das IIA é importante para avaliar a gravidade e o prognóstico da doença. Os fatores que influenciam a progressão destas infecções nos pacientes acometidos incluem idade avançada, nutrição pobre, doenças pré-existentes, uso de imunodepressores, peritonites prolongadas, ocorrência de choque séptico, falências múltipla de órgãos, fatos que prolongam a hospitalização e a suscetibilidade a infecções por microrganismos nosocomiais (MULARI & LEPPANIEMI, 2004; PICAZZO *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2010).

A avaliação microbiológica pode, sem dúvida, contribuir para o sucesso do tratamento ao fornecer dados essenciais para o redirecionamento do esquema terapêutico, especialmente nos casos com evolução desfavorável, não se podendo admitir, à luz do conhecimento científico e tecnológico alcançado, que a falta de uma infra-estrutura material e/ou humana justifique a desconsideração de certos microrganismos, como os anaeróbios estritos e fungos, na rotina microbiológica de suporte clínico, em nosso meio.

8. TRATAMENTO DAS IIA

O tratamento dos pacientes com IIA envolve geralmente a drenagem dos abscessos, o controle da fonte de infecção e a terapia antimicrobiana, o que é fundamental para reduzir as complicações geradas pela infecção (BRANDT & GERVAZ, 2006; VITAL & SILVA 2009). Fatores tais como diagnóstico precoce, pronta intervenção cirúrgica, resposta do hospedeiro, controle do foco da infecção e densidade do inóculo bacteriano no local da cirurgia são de grande importância no sucesso do tratamento (CONDON, 1999; LEE, 2009).

O maior de todos os recursos disponíveis, em se tratando de peritonite pós-operatória, é, na realidade, o da antecipação, o do reconhecimento precoce do processo infeccioso emergente que evite ter que enfrentar a situação caracterizada pela sepse abdominal prestes a desencadear um distúrbio inflamatório sistêmico irreversível (SANTOS *et al.*, 2001; MORALES *et al.*, 2004; PICAZZO *et al.*, 2010).

A maioria das IIA, como apendicite aguda, úlcera péptica perfurada, abscesso pancreático, necessita de intervenção cirúrgica ou de drenagem percutânea para resolução do processo infeccioso. A realização da coloração de Gram nos materiais coletados de infecções comunitárias também não tem valor. Por outro lado, em infecções nosocomiais ou pós-operatórias, a realização o Gram pode ser importante para determinar a terapia específica para os microrganismos Gram positivos meticilino-resistentes (MONTRAVERS *et al.*, 1996; PARK *et al.*, 2009; PICAZZO *et al.*, 2010).

O perfil de suscetibilidade local de *S. aureus* e *Enterococcus* spp. poderá justificar a adição de vancomicina ao esquema terapêutico até que os resultados das culturas estejam disponíveis. O uso de antimicrobianos, entretanto, é fundamental para reduzir a possibilidade de falha no tratamento através da diminuição na incidência de infecção intra-abdominal persistente ou recorrente. Também reduz a incidência de

septicemia, endocardite bacteriana e infecção de ferida operatória (PICAZZO *et al.*, 2010).

Os antimicrobianos devem ser administrados após o início da ressuscitação volêmica com a finalidade de restabelecer a perfusão visceral para que haja melhor distribuição da droga (MAZUSKI & YOWLER, 2002; WILSON & MANSLEY, 2005; LEE *et al.*, 2010).

Em algumas situações, como diverticulite aguda não complicada, somente o uso de antimicrobianos, sem utilização de procedimento invasivo, pode ser suficiente para a resolução do processo inflamatório (MORALES *et al.*, 2004).

Os antimicrobianos são geralmente iniciados quando se suspeita de diagnóstico de infecção intra-abdominal, mesmo antes de se confirmar o diagnóstico (WILSON & MANSLEY, 2005). A seleção destes deve ser baseada nos agentes infecciosos mais prováveis de serem encontrados no local de infecção (bactérias anaeróbicas e bactérias entéricas Gram-negativas) e se necessário, modificados após a obtenção do resultado da cultura e antibiograma (KASPER & COHEN-PORADOSU, 2008).

Desde que a sepse se inicia com a proliferação de microrganismos, a partir de um foco infeccioso, o uso de antimicrobianos é mandatório (ACCP, 1992). Sepse por microrganismos Gram-negativo não pode ser distinguida da que ocorre por Gram-positivo, com base nas características clínicas apenas. Entretanto, certos fatores do paciente, epidemiológicos, e clínicos aumentam a incidência de certos organismos selecionados (MURRAY *et al.*, 2000). É fundamental a identificação do microrganismo causador da infecção e o início precoce de antibioticoterapia adequada, esta quando inadequada, em casos de sepse, encontra-se associada a um risco de morte aumentado em até cinco vezes (WILSON *et al.*, 2004).

Por outro lado, a antibioticoterapia indiscriminada é responsável pelo surgimento crescente de bactérias multiresistentes e infecções fúngicas (VERONESI & FOCACCIA, 1996; WILSON *et al.*, 2004). A maioria das IIA, como apendicite aguda, úlcera péptica perfurada, abscesso pancreático, necessita de intervenção cirúrgica ou de drenagem percutânea para resolução do processo infeccioso.

O uso de antimicrobianos, entretanto, é fundamental para reduzir a possibilidade de falha no tratamento através da diminuição na incidência de IIA persistente ou recorrente. Também reduz a incidência de septicemia, endocardite bacteriana e infecção de ferida operatória. Os objetivos da antibioticoterapia são a eliminação do

microrganismo, redução da chance de recidiva e diminuição do tempo de resolução dos sinais e sintomas infecciosos (SOLOMKIN & MAZUSKI, 2003; LEE *et al.*, 2010).

Os antimicrobianos devem ser administrados após o início da ressuscitação volêmica com a finalidade de restabelecer a perfusão visceral para que haja melhor distribuição da droga (WILSON & TURPIN, 2005). No arsenal de medidas para a redução das taxas de infecção cirúrgicas, a utilização apropriada do antimicrobiano exerce papel de destaque. Os antimicrobianos são prescritos com a finalidade profilática ou curativa de um processo infeccioso (FERRAZ & FERRAZ, 1997; SIHLER & NATHENS, 2006; CUNHA, 2008; DELLINGER & LEVY, 2008; SHARMA & KUMAR, 2008).

A seleção do esquema de antimicrobiano deve ser baseada no agente infeccioso mais provável, na eficácia, na segurança (toxicidade e efeitos colaterais, indução de resistência), no custo e, na comodidade posológica (SOLOMKIN & MAZUSKI, 2003). Quanto ao espectro, deve ser escolhido um antimicrobiano que seja eficaz contra a microbiota a ser encontrada e que não confronte com a sensibilidade bacteriológica do hospital em questão (PARK *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2010).

Segundo FELAC (2001) a microbiota do sítio cirúrgico é variável de hospital para hospital. Hospitais de alta complexidade e com maior número de doentes graves, tendem a apresentar perfil microbiológico mais agressivo e resistente. Muitas vezes há necessidade de se associar drogas e, sua farmacocinética é importante para que não sejam utilizados antimicrobianos antagônicos, mas sim sinérgicos (LEE *et al.*, 2010).

A principal condição que favorece a resistência bacteriana é o risco de alteração da microbiota. Deve-se conhecer a farmacocinética da droga para a sua utilização correta. A concentração inibitória mínima, meia vida, metabolização, via de excreção e dose inicial devem ser levadas em consideração (SOLOMKIN & MAZUSKI, 2003).

A terapia antimicrobiana é o único formulário do tratamento exigido, ou pode ser uma adjunção importante a uma aproximação cirúrgica. Porque os anaeróbios são geralmente recuperados em associação com os aeróbios, a escolha de agentes antimicrobiais deve fornecer cobertura para ambos os tipos microbianos (CHEADLE WG 2003; VITAL & SILVA 2009).

Os antimicrobianos devem ser utilizados nas IIA (peritonites e abscessos) até a normalização da temperatura e do leucograma e a melhora das manifestações clínicas de infecção (inapetência, náuseas, vômitos, íleo paralítico e febre). Se não houver melhora clínica ou o paciente persistir com febre, leucocitose por mais de cinco dias, deve-se

considerar a possibilidade de abscesso não drenado, presença de infecção extra-abdominal ou resistência aos antibióticos. Outras causas de febre, como tromboflebite e efeitos colaterais dos antibióticos também devem ser considerados (SIHLER & NATHENS, 2006; CUNHA, 2008; DELLINGER & LEVY, 2008; SHARMA & KUMAR, 2008; PICAZZO *et al.*, 2010).

A suspensão da antibioticoterapia enquanto o paciente tem febre ou leucocitose aumenta o risco de recorrência ou persistência de infecção intra-abdominal (RAU & BEGER, 1998; SOLOMKIN & MAZUKI, 2003). Para infecções estabelecidas deve ser mantida até a resolução dos sinais clínicos da infecção, incluindo normalização da temperatura e do hemograma e retorno da atividade gastrointestinal. O risco de falha no tratamento é pequeno em pacientes sem evidências de infecção no momento da suspensão do antimicrobiano (RAU & BEGER, 1998; PARK *et al.*, 2009).

Em 2007, um grupo de peritos no diagnóstico e tratamento de infecções e septicemias, que representaram diferentes organizações, como *American College of Chest Physicians*, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* e *Surgical Infection Society*, entre outras, elaborou uma pauta de recomendações sobre como se deveria tratar a sepse grave e o choque séptico, para, em futuro próximo, diminuir consideravelmente a mortalidade dessas doenças (DELLINGER & LEVY, 2008).

Entre suas principais recomendações, listam-se as que seguem. Reanimação inicial nas primeiras seis horas, com o objetivo primordial de restabelecer o quanto antes a oxigenação e a perfusão tecidual, para minimizar as lesões orgânicas secundárias. Diagnóstico precoce do(s) agente(s) causal (ais) mediante obtenção de amostras do sangue e de locais suspeitos para realização de cultura (RIVERS & AHRENS, 2008; PATROZOU & OPAL, 2008).

Antibioticoterapia precoce, administrada por via intravenosa, iniciada preferencialmente na primeira hora do diagnóstico de sepse e que, mesmo sendo empírica, deve ser racional, ou seja, visar a uma cobertura tão ampla quanto necessária, mas que procure atingir os micróbios mais provavelmente envolvidos em cada caso. Identificação da fonte de infecção e seu controle (DELLINGER & LEVY, 2008).

Todos os estudos têm revelado ser a antibioticoterapia o fator principal de controle e resolução da doença à exceção dos casos em que a remoção de um abscesso, a existência de tecido necrosado ou outro tipo de situação requeiram intervenção cirúrgica (HURTADO & NIN, 2006; SHAPIRO & ZIMMER, 2006; O'BRIEN *et al.*,

2007; TALAN & MORAN 2008; TVERDEK & CRANK, 2008; MORRELL *et al.*, 2009).

Novos estudos de farmacocinética e farmacodinâmica das drogas têm mostrado que não basta usar antimicrobianos mais adequados, mas também procurar usá-los da melhor forma possível e sempre na dose máxima e por via intravenosa (ROBERTS & LIPMAN, 2009).

Há antimicrobianos que são concentração-dependentes (C_{max}/CIM), como os aminoglicosídeos, que têm efeito pós-antibiótico significativo. Podem ser administrados em dose única diária, com menores efeitos colaterais inclusive. Já outros, como os betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos), são tempo-dependentes, ou seja, necessitam de ter níveis de concentração sérica acima da concentração inibitória mínima (CIM) por mais tempo para surtirem o efeito desejado ($T > CIM$). Por sua vez, as fluoroquinolonas e os glicopeptídeos comportam-se em parte como drogas concentração dependentes e, em parte, como as tempo dependentes. A ciprofloxacina, por exemplo, necessita de uma relação C_{max}/CIM igual a 10 para ser eficaz na erradicação bacteriana. (ROBERTS & LIPMAN, 2009).

Os carbapenêmicos têm propriedades farmacocinéticas semelhantes às dos betalactâmicos, com necessidade de $T > CIM$ ser mantida por um mínimo de 40% entre os intervalos das doses.

A tigeciclina, novo antimicrobiano derivado da molécula da minociclina, é considerada o primeiro de uma nova classe de antimicrobianos denominada glicilciclinas. Tem amplo espectro de ação que inclui bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbicas e anaeróbicas. Com relação à farmacocinética é uma droga tanto concentração-dependente como tempodependente. (MULLANGI & PANKEY, 2008).

Na seleção de antimicrobianos para início de terapia empírica, alguns aspectos devem ser atendidos, como: (CUNHA, 2008; CUNHA & SCHOCH, 2009; TOROK & MORAN, 2009).

- monoterapia baseada na cobertura dos patógenos mais prováveis de acordo com o foco de origem da infecção;
- antimicrobiano com boa penetração no órgão afetado;
- droga com baixo potencial para desenvolver resistência;
- antimicrobiano com poucos efeitos colaterais;
- antimicrobiano com meia-vida mais longa e que necessite de menor número de doses diárias.

A existência de antimicrobianos de largo espectro, como meropenem, piperacilina-tazobactam e tigeciclina, entre outros, não mais justifica o uso de antimicrobianos em associação como início de terapia empírica, exceto nos casos em que haja forte suspeita de infecção por germe multirresistente ou mesmo por levedura (CUNHA, 2008; TVERDEK & CRANK, 2008; MULLANGI & PANKEY, 2008; LEROY *et al.*, 2009; DAROUICHE 2009).

Logo que novos dados microbiológicos forem acessíveis, o que costuma ocorrer em 48 a 72 horas será possível fazer nova abordagem terapêutica com estreitamento do espectro antimicrobiano de forma a evitar o desenvolvimento de superinfecção por germe multirresistente. (O'BRIEN *et al.*, 2007; MORRELL *et al.*, 2009).

Com relação aos corticosteróides, os estudos mais recentes têm desaconselhado seu uso indiscriminado nas septicemias, reservando-os apenas para os casos de suspeita de insuficiência da suprarrenal, visto que o uso de corticosteróides propicia desenvolvimento de imunossupressão, hiperglicemia e superinfecção (SIHLER & NATHENS, 2006; CATENACCI & KING, 2008; DELLINGER & LEVY, 2008).

Também o uso de proteína C ativada recombinante tem sido questionado, já que estudos mais recentes têm mostrado que, além de não interferir no curso da doença, pode aumentar o risco de sangramento (MORRELL *et al.*, 2009).

Com base no arsenal terapêutico atual e de eficácia comprovada, o objetivo fundamental do tratamento é a manutenção de um suporte cardiorrespiratório e metabólico, que permita manter o paciente vivo até a sua recuperação integral. O controle definitivo do foco infeccioso é imperativo no tratamento, sendo a primeira prioridade. Atualmente, vêm sendo testadas estratégias para modular a excessiva geração ou ação de mediadores na sepse (MATTAR, 1996; CUNHA, 2008; TVERDEK & CRANK, 2008; SYDNOR & PERL, 2011).

9. CONCLUSÕES

- A alta prevalência e a gravidade das IIA, a despeito de toda tecnologia disponível na medicina moderna, ainda mostra altos índices de mortalidade dos pacientes acometidos também no Brasil.
- Apesar de a cirurgia ser uma importante modalidade de intervenção no tratamento das IIA, a antibioticoterapia apropriada é de suma importância visto que as infecções pós-cirúrgicas devem ser combatidas no seu início para evitar altas complicações e um melhor resultado no perfil de monitoramento regional do foco de contaminação e conduzindo a terapia empírica previa quando esta se justifica.
- A cirurgia convencional deverá produzir o menor trauma possível para que haja uma redução reposta inflamatória da fase aguda, preservando a função imune do paciente no pós-operatório. Visto que a função imune já se encontra debilitada pelo curso evolutivo da própria doença.
- A cultura microbiológica é sem sombra de dúvida o método mais frequentemente empregado e útil no o estudo de microrganismos aeróbios e anaeróbios, pois esse procedimento é utilizado para caracterização da microbiota, avaliação da suscetibilidade a drogas antimicrobianas e análise quantitativa dos principais microrganismos viáveis no espécime clínico e deverá ser feita sempre que possível.
- A sepse ou a resposta inflamatória se for controlada em tempo hábil com antibioticoterapia adequada, poderá evitar que os órgãos dos pacientes acometidos sejam lesados e as taxas de mortalidades sejam elevadas, e, que os microrganismos se tornem resistentes aos antimicrobianos disponíveis.
- Estudos *in situ* são necessários com o objetivo de compreender o efeito das IIA sobre o sistema imune, bem como o curso, a extensão e as repercussões das alterações imunológicas sobre a evolução das doenças.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. [Crit Care Med](#). Jun; 20(6):864-74. 1992.

AKAMINE, N **Choque séptico**. São Paulo: Atheneu,1994

ALDRIDGE, K.E. The occurrence, virulence and antimicrobial resistance of anaerobes in polymicrobial infections. **Am J Surg**, v.169, p.2-7,1995.

ALDRIDGE,K.E., ASHCRAFT,D., CAMBRE,K, PIERSON,C., STEPHEN,G. ROSENBLATT, J. Multicenter Survey of the Changing In Vitro Antimicrobial Susceptibilities of Clinical Isolates of *Bacteroides fragilis* Group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* Species. **Antimicrob Agents Chemother**, p. 1238–1243, 2001.

ALEKSHUN, M. N., LEVY, S. B. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. **Cell**. v.128, p.1037-1050, 2007.

ALMEIDA, A.E., UZEDA, M. Susceptibility to five antimicrobial agents strains of the *Bacteroides fragilis* group isolated in Brazil. **Antimicrob Agents Chemother**, v.31, n.4, p.617-618, 1987.

ANGUS, D.; LINDE-ZWIRBLE, W.T.; LIDICKER, J.; PINSKY, M. R.; Epidemiology of severe sepsis in the United States:analysis of incidence, outcome, and associated cost of care.**Critical Care Medicine**, v.29., p.1303-1310, 2001

ASHIMOTO, A., CHEN, C., BAKKER, I., SLOTS, J. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. **Oral Microbiol Immunol**. 11, 266-273, 1996.

BADIA JM, WHAWELL SA, SCOTT-COOMBES DM et al. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. **Br J Surg**. 83: 347-8.1996

BANDO K., K. WATANABE, Y. MUTO, Y. TANAKA, N. KATO, AND K. VENO. Conjugal transfer of imipenem resistance in *Bacteroides fragilis*. **J. Antibiot.** 45:542–547, 1992

BARON, E. J., BENNION, R., THOMPSON, J. et al. A microbiological comparison between acute and complicated appendicitis. **Clinical Infectious Diseases** 14, 227–31.1992.

BETRIU, C., CAMPOS E., CABRONERO, C. Susceptibilities of species of the *Bacteroides fragilis* group to 10 antimicrobial agents. **Antimicrob Agents Chemother**, v.34,p.671-73, 1990.

BLOT S, DE WAELE J J. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. **Drugs.** 65:1611–20, 2005.

BLOT S, DEPUYDT P, VOGELAERA D, DECRUYENAERE J, DE WAELE J, HOSTE E, PELEMAN R, CLAEYS G, VERSCHRAEGEN G, COLARDYN F, VANDEWOUDE K. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. **Infect Control Hosp Epidemiol** 26:575-579, 2005

BOHNEN J, BOULANGER M, MEAKINS JL, et al. Prognosis in generalized peritonitis: relation to cause and risk factors. **Arch Surg.** 118:285-90, 1983.

BOHNEN. J.M.A. Antibiotic therapy for abdominal infection. **World J Surg**, v.22, p.152-157, 1998.

BONE RC. Towards a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. **Crit Care Med**, 24: 163- 72, 1996.

BONE R T. SIRIS AAC NEWTON, Sepsis, SIRS, and tARS. **Trit Tare Med**, 24:1, 25,28, 1996.

BONOMO, R. A, SZABO, D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. **Clin Infect Dis**, v. 43 Suppl 2:S49-56, 2006

BRANCHINI, OTAVIO AUGUSTO G.; FARHAT, CALIL KAIRALLA. Sepsis por Germes Gram negativos no Lactente. In: PRADO, Felício Cintra do; RAMOS, Jairo de Almeida; VALLE, José Ribeiro do. **Atualização Terapêutica: Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento**. 19 ed. São Paulo: Artes Médicas, p. 1125-1126, 1999.

BRANDT D, GERVAZ P, DURMISHI Y, PLATON A, MOREL P, POLETTI PA: Percutaneous CT scan-guided drainage vs. antibiotherapy alone for Hinchey II diverticulitis: **A case-control study**. **Dis Colon Rectum**, 49(10):1533-1538, 2006

BRASIL. CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE. Resolução n. 358 de 29 de abril de 2005. **Diário Oficial da União, Distrito Federal**, 04 mai. 2005.

BROOK, I. Clinical review: Bacteremia caused by anaerobic bacteria in children. **Critical Care**, vol.6, 2002.

BUSH K & JACOBY GA. Updated Functional Classification of B-Lactamases. **Antimicrob Agents Chemother**. p. 969-976, 2010.

CALICH, V.L.G. & VAZ, C. *Imunologia*, 1 ed. Rio de Janeiro: **Revinter**, 260 p, 2001.

CAREY PD, WAKEFIELD CH, THAYEB A et al. Effects of minimally invasive surgery on hypochlorous acid production by neutrophils. **Br J Surg**. 81: 557-60, 1994.

CARLET J, COHEN J, CALANDRA T, OPAL SM, MASUR H. Sepsis: time to reconsider the concept. *Crit Care Med*. 36:964-6, 2008.

CARVALHO, PAULO R. A.; TROTTA, ELIANA DE A. **Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse**. In: Scielo, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>> .

CASTRO, EVELINE OLIVEIRA DE; BORTOLOTTI, MARIA RITA DE F. L.; ZUGAIB, MARCELO. Sepsis e choque séptico na gestação: **manejo clínico**. In: Scielo, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php>> acesso em: 15 de julho de 2010.

CATENACCI MH, KING K. Severe sepsis and septic shock:improving outcomes in the emergency department. **Emerg Med Clin North Am.** 26:603-23, 2008

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Screening Young Children for Lead Poisoning: Guidance** for state and local public health officials Cover. November 3, **1997**.

CHAMBERS HF. Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. **Clinical Microbiology Review** 10:781-791, 1997

CHAN KY, LAM HS, CHEUNG HM, CHAN AK, LI K, FOK TF, NG PC. Rapid identification and differentiation of Gram-negative and Gram-positive bacterial bloodstream infections by quantitative polymerase chain reaction in preterm infant. **Crit Care Med.** v. 37:2441-7, 2009.

CHEN, S.C.A., SLOTS, J. GOTTLIEB, T., PALMER, J.M., MORRIS, G., GILBERT, G.L. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in Australia. **J Antimicrob Chemother**, v.30, p.811-820, 1999.

CHEADLE WG, SPAIN DA. The continuing challenge of intra-abdominal infections. **Am J Surg**, 186:15S–22S, 2003.

CHO JM, LAPORTA AJ, CLARK JR et al. Response of serum cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Surg Endosc.** 8:1380-4, 1994.

CHUNG, D.O., KASPER,D.L;. PANZO, R.J., CHTINIS,T., GRUSBY, J.M. CD4 T Cells Mediate Abscess Formation in Intraabdominal Sepsis by an IL-17-Dependent Mechanism. **The Journal of Immunology**, 1958-1963, 2004.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, **Approved Standard.** M 100-S20., 2011.

CRUSE PJ, FOORD R. A five-year prospective study of 23, 649 surgical wounds. **Arch Surg**;107:206-10, 1973.

CONDON, R.E. Microbiology in intraabdominal infections: What is the message for clinical studies? **Infection**, v.27, n.163-166, 1999.

COSTA, M. C. S., CARVALHO, M. A. R., CISALPINO, E. O., DAMASCENO, C. A. V., CARMO, M. Aspectos epidemiológicos se *Staphylococcus* isolados no Hospital das Clínicas/ UFMG. Determinação dos padrões de susceptibilidade a drogas antimicrobianas. **Rev Bras Med** v. 43, p.92,1986.

COUTO, RENATO CAMAGOS; PEDROSA, TÂNIA MARIA GRILLO; NOGUEIRA, JOSÉ MAURO. **Infecção Hospitalar e outras complicações não infecciosas da doença**: Epidemiologia, controle e doença. 3.ed. Rio de Janeiro: MDSI, 2003.

CUCHURAL, G.J. Jr, TALLY, F.P., JACOBUS, N.V. ALDRIDGE,K., CLEARY, T., FINEGOLD, S.M., HILL, G., IANNINNI, P., O'KEEFE, J.P., PIERSON,C. Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United States: Analysis by site of isolation. **Antimicrob Agents Chemother**, v.32, p.717-22, 1988.

CUCHURAL, G. J., JR., F. P. TALLY, J. R. STOREY, AND M. H. MALAMY. Transfer of b-lactamase-associated cefoxitin resistance in *Bacteroides fragilis*. **Antimicrobial Agents Chemother**. 29:918–920, 1986.

CUNHA BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. **Crit Care Clin** 24:313-34, 2008.

CUNHA BA, SCHOCH PE, BOTTONE EJ. Overview of antimicrobial therapy. *In: Antibiotic essentials*. 8th ed. Sudbury:Physician's Press; 2009

CHUNG S S , JAGANNA TH SB, KANTSEVOY SV, VAUGHN C A, COTTON PB, GOSTOUT CJ, *et al*. Peroral transgastric endoscopic ligation of fallopian tubes with long-term survival in a porcine model. **Gastro intest endosc**. 59(2): 220-4, 2004.

DAMME H V, AND R. LIMET, Amputation in diabetic patients, **Clin Podiatr Med Surg** 24/03. pp. 569–582, 2007.

DAROUICHE RO, HEARD SO et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. **N Engl J Med**, v.340: p.1-8, 1999.

DAROUICHE RO. Candida in the ICU. **Clin Chest Med.** 30:287-93, 2009.

DAVIES MG, HAGEN PO, EILBER FR, MORTON DL. Systemic inflammatory response syndrome. **Impaired immunologic Br J Surg.** v.84: p.920-35, 1997.

DELLINGER RP, LEVY MM, CARLET JM, BION J, PARKER MM, JAESCHKE R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Crit Care Med.** 2008;36:296-327, 2008.

DIEKEMA, D.J; BEEKMANN, S.E; CHAPIN, K.C; MOREL, A. ; MUNSON, E.; DOERNE, G.V; Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection, **Journal of clinical microbiology** v. 41, p. 3665-3660, 2003

DIONJGI R, DOMINIONI L, JEMOS V, et al. Sepsis score and complement factor B for monitoring severely septic patients and for predicting their survival. **Eur Surg Res.** 7:269-80, 1985.

DOTY, J.M.; ODA, J., IVATURY, R.R. BLOCHER, C.; CHRISTIE, GAIL E. ; YELON, JAY A. DO; Sugerman, Harvey J. The Effects of Hemodynamic Shock and Increased Intra-abdominal Pressure on Bacterial Translocation **The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care:** v.52, p 13-17, 2002.

EMMI V, SGANGA G: Diagnosis of intra-abdominal infections: **Clin findings Imaging. Infez Med.** V.16:p.19-30, 2008.

FABER M D, YEE J. Diagnosis and management of enteric disease and abdominal catastrophe in peritoneal dialysis patients with peritonitis. **Adv Chronic Kidney Dis;**13:271–9, 2006.

FAUCI AS, BRAUNWALD E, KASPER DL, HAUSER SL, LONGO DL, JAMESON JL, et al. Severe sepsis and septic shock. *In: Harrison's Internal Medicine.* 17th ed. New York: McGraw- Hill; 2008.

FELAC – Federação Latino Americana de Cirurgia. Antimicrobianos: antibióticos profiláticos. *In: FELAC. Ferida e infecção cirúrgica.* Bogotá, Colômbia. p. 287-300, 2001.

FERRAZ EM, FERRAZ AAB. Antibioticoprofilaxia. In: Ferraz EM, editor. **Infecção em cirurgia**. Rio de Janeiro: Medsi. p.345-52, 1997.

FINEGOLD, S.M. **Anaerobic bacteria in human disease**, New York: Academic Press. p.257, 1977.

FINEGOLD SM. Anaerobic infections in human: an overview. **Anaerobe**. 1:3-9.1995.

FLUIT, A. C., WIELDRS, C. L. C., VERHOEF, J. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. **J Clin Microbiol**, v. 46, p.3727-3732, 2001.

FUGGER R, ZADROBILEK E, GOTZINGER P *et al*. Perioperative TNF alpha and IL-6 concentrations correlate with septic state, organ function and AP ACHE II scores in intra-abdominal infection. **Eur J Surg**. 159: 525-29, 1993.

GALES, A. C. *et al*. Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.45, p, 77-9, 2003

GIRARD TD, ELY EW. Bacteremia and sepsis in older adults. **Clin Geriatr Med**. 23:633-47, 2007

O'GRADY NP, BARIE PS, BARTLETT JG, *et al*. Practice Guidelines for Evaluating New Fever in Critically Ill Adult Patients. **Clin Infect Dis** 1998; 26:1042-59.

GOLDIE AS, FEARON KCH, ROSS JA, *et al*. Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. **JAMA**. 274: 172- 77, 1995.

GOULD, I. M. Relevância clínica do aumento das CIMs de glicopeptídeos contra *Staphylococcus aureus*. **Int J Ant Agents**. v. 31, p. 1-9, 2008.

GOLDSTEIN, E.J.C. Introducion. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 53 (supplement S2): ii5-ii6, 2004

GOLDSTEIN, E.J.C. & SNYDMAN, D.R. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** V.53, Suppl. S2, ii29–ii36, 2004.

GONTIJO FILHO, P.P. Definições de infecção hospitalar sem a utilização de critérios microbiológicos e sua consequência na vigilância epidemiológica no Brasil. **New lab**, n° 53, p. 124, 2002.

GOULART AP, VALLE CF, DAL-PIZZOL F, CANCELIER AC. Fatores de risco para o desenvolvimento da sepse neonatal precoce em hospital da rede pública do Brasil. **Rev Bras Ter Intensiva**. 18:148-53, 2006

HACKAM DJ, ROTSTEIN OD. Host response to laparoscopic surgery: mechanisms and clinical correlates. **Can J Surg**. 41: 103-10, 1998.

HEINZELMANN M, MERCER-JONES M, CHEADLE WG et al. CD14 expression in injured patients correlates with outcome. **Ann Surg**. 224: 91-6, 1996.

HEWITT PM, IP SM, KWOK SP et al. Laparoscopic-assisted vs. open surgery for colorectal cancer: comparative study of immune effects. **Dis Colon Rectum**. 41: 901-9, 1998.

HILDEBRANDT U, KESSLER K, PISTORIUS G et al. Granulocyte elastase and systemic cytokine response after laparoscopicassisted and open resections in Crohn's disease. **Dis Colon Rectum**. 42: 1480-6, 1999.

HOTZHEIMER RE, SHEIN M, WITTMANN DH. Inflammatory response in peritoneal exudates and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis. **Arch Surg**. 130: 1314-20, 1995

HURTADO FJ, NIN N. The role of bundles in sepsis care. **Crit Care Clin**. 22:521-9, 2006.

IBRAHIM, EH, SHERMAN, G, WARD, S, et al (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of blood stream infections on patient outcomes in the ICU setting. **Chest** ; 118,146-155, 2000.

JANEWAY, C.A.; TRAVERS, P.; WALPORT, M.; CAPRA, J.D. *Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença*, 4 ed. Porto Alegre: **Artemed**. p. 767, 2002.

JIMENEZ MF, MARSHALL JC. Source control in the management of sepsis. **Intensive Care Med.** 27: S49-S62, 2001.

JONES, R. N., PFALLER, M. Bacterial resistance: a world wide problem. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 31, p. 379-388, 1998.

KALFF JC, BUCHHOLZ BM, ESKANDARI MK et al. Biphasic response to gut manipulation and temporal correlation of cellular infiltrates and muscle dysfunction in rat. **Surgery.** 126: 498-509, 1999.

KASPER DL, COHEN-PORADOSU R. Infections due to mixed anaerobic organisms. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. Volume 1. 17th ed. New York: McGraw Hill. 999-1006, 2008.

KERNEK CB, AND W.B. ROZZI, Simplified two-stage below-knee amputation for unsalvageable diabetic foot infections, **Clin Orthop Relat Res** 261. pp. 251–256, 1990.

KNAUS W A, ZIMMERMAN JE, WAGNER DP, et al. AP AtHE: acute physiologically and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. **Crit Care Med.** 9:591-97, 1981.

KOPERNA T AND SHULZ F. Prognosis and treatment of peritonitis. **Arch Surg.** 131: 180-86, 1996.

LAPPIN E, FERGUSON AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. **Lancet Infect Dis.** 9:281-90, 2009.

LEE, D.G. Clinical Significance of Anaerobic Infections. **The Korean Journal of Internal Medicine** Vol. 24, 1-11, 2009.

LEE YANGSOON, YONGJUNG PARK, MYUNG SOOK KIM, DONGEUN YONG, SEOK HOON JEONG, KYUNGWON LEE, AND YUNSOP CHONG. Antimicrobial

Susceptibility Patterns for Recent Clinical Isolates of Anaerobic Bacteria in South Korea. **Antimicrob Agents Chemother.** p.3993–3997, 2010.

LENNARD TW, SHENTON BK, BORZOTTA A et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. **Br J Surg.** 72: 771-6, 1985.

LEROY O, GANGNEUX JP, MONTRAVERS P, MIRA JP, GOUINF, SOLLET JP, et al. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). **Crit Care Med.** 37:1612-8, 2009.

LE MOS, ROBERTA LIMA LAVIGNE DE; et al. **Doença Cardiovascular Associada à Mortalidade em Idosos com Sepsis Grave e Choque Séptico.** In: Socerj, 2005. Disponível em: <<http://sociedades.cardiol.br/>>. Acesso em 05 de Fevereiro de 2009.

LILLIENFIELD DE, VLAHOV D, TENNEY JH, et al. Obesity and diabetes as a risk factor of postoperative wound infection after cardiac surgery. **Am J Infect Control.** 16:3- 6,1988.

LIU CY., HUANG, YT., LIAO, CH., YEN., LC. Increasing Trends in Antimicrobial Resistance among Clinically Important Anaerobes and Bacteroides fragilis Isolates Causing Nosocomial Infections: Emerging Resistance to Carbapenems. **Antimicrob Agents Chemother,** p. 3161–3168, 2008.

LIVINGSOTON DH, MOSENTHAL AC, DEITCH EA. Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. **New Horizons.** v. 3:p.257-66, 1995.

LLEWELYN M, COHEN J. Diagnosis of infection in sepsis. **Intensive Care Med** 27:S10-S32, 2001.

LOBO SM, REZENDE E, KNIBEL MF, SILVA NB, PÁRAMO JA, NÁCUL F, et al. Epidemiologia e desfecho de pacientes cirúrgicos não cardíacos em unidades de terapia intensiva no Brasil. **Rev Bras Ter Intensiva.** 20:376-84, 2008.

LOOMER, P.M. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. **Periodontology** 2000, p.34, 49-56, 2004.

MACEDO, JEFFERSON LESSA S. DE; *et al.* **Fatores de risco da sepse em pacientes queimados.** In: Scielo, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em 05 de Dezembro de 2008.

MALANGONI M A, Inui T: Peritonitis - the Western experience. **World J Emerg Surg.** 1:25, 2006.

MANGRAM AJ, HORAN TC, PEARSON ML *et al.* Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 20:p.247-78, 1999.

MARSHALL J C. Intra-abdominal infections. **Microbes Infect.** 6:1015–25, 2004.

MARTINEZ-SUAREZ., J. V., F. BAQUERO, M. REIG, AND J. C. PEREZ-DIAZ. Transferable plasmid-linked chloramphenicol acetyltransferase conferring high-level resistance in *Bacteroides uniformis*. **Antimicrob. Agents Chemother.** 8:113–117, 1985.

MARTINS M A. Manual de Infecção Hospitalar. Epidemiologia prevenção e controle. 2 ed, Rio de janeiro. **Medsa**, 2001

MATTAR,J.A. Análise crítica dos ensaios clínicos no tratamento da sepse e do choque séptico.**Clin Bras Med Intensiva** 1(1), 1996

MAZUSKI JE - The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections: Evidence for the Recommendations. **Surg Infect.** 3:175-233, 2002.

MAZUSKI JE, SAWYER RG, NATHENS AB, *et al.* The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. **Surg Infect (Larchmt).** 3:161–73, 2002.

MAZUSKI, J.E. & SOLOMKIN, J.S. Intra-Abdominal Infections. **Surg Clin N Am** 89 421–437, 2009.

MCLEAN LD, MEAKINS JL, TAGUCHI K, et al. Host resistance in sepsis and trauma. **Ann Surg.** 182: 207-16, 1975.

MENDES, C., HSIUNG, A., KIFFER, C., OPLUSTIL, C., SINTO, S., MÍMICA, I., ZOCCOLI, C. e grupo de estudos MYSTIC. “Avaliação da atividade in vitro de nove antimicrobianos contra cepas bacterianas isoladas em pacientes de unidade intensiva no Brasil: programa de vigilância antimicrobiana MYSTIC”. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 4, n. 5, p. 236-244, 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Expede na forma de anexos diretriz e normas para a prevenção e controle das infecções hospitalares: Portaria Nº 2.616, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União.** Jul 1998.

MONTRAVERS, P., GAUZIT,R., MULLER, C., MARMUSE, J.P. FICHELLE, A., DESMONTS, J.M. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. **Clin Infect Dis**, v.23, p.486-494, 1996.

MORALES, H.C., VILLEGAS, M.I. VILLAVICENCIO, R., GONZALEZ, G., PÉREZ, F.L. PENA, A.M., VANEGAS, M.V. Intra-abdominal Infection in Patients With Abdominal Trauma. **Arch Surg**, v 139, 1278-1285, 2004.

MORRELL MR, MICEK ST, KOLLEF MH. The management of severe sepsis and septic shock. **Infect Dis Clin North Am.** 23:485-501, 2009.

MORRIS, S. ; Olinto, P. ; Flores, R. ; Nilson, E. A. F ; FIGUEIRÓ, A. C. . Conditional Cash Transfers Are Associated with a Small Reduction in the Rate of Weight Gain of Preschool Children in Northeast Brazil. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 134, p. 2336-2341, 2004.

MOURA M EB; CAMPELO S M A; BRITO F C P; BATISTA O M A, ARAÚJO T M E; OLIVEIRA A D S ; Infecção Hospitalar estudo de prevalência em um Hospital Público de ensino ; **Revista Brasileira de Enfermagem.** Vol 60 4 -416-421, 2007.

MULARI K, LEPPÄNIEMI A: Severe secondary peritonitis following gastrointestinal tract perforation. **Scand J Surg.** 93(3):204-208, 2004.

MULLANGI PK, PANKEY GA. Tigecycline in critical care. **Crit Care Clin.** 24:365-75, 2008.

MUNFORD RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. *In: Principles and practice of infectious diseases.* 6th ed. Philadelphia: **Elsevier Churchill Livingstone**; 2005.

MURRAY PT, WYLAN ME, UMANS JG. Nitric oxid and septic vascular dysfunction. **Anesth Analg.** 90: 89-101, 2000.

NAJA AA, CHRISTOU NV, MEAKINS JL. The systemic inflammatory response syndrome and the critically ill surgical patient. **Current Opinion in Critical Care.** 1:290-305, 1995.

O'BRIEN JM JR, ALI NA, ABEREGG SK, ABRAHAM E. Sepsis. **Am J Med.** 120:1012-22, 2007.

O'MAHONY JB, WOOD JJ, RODRICK ML. Change in T cell subsets following injury. **Ann Surg.** 202:580-84, 1985.

OFTENBART K, BENGMARK S. Intra-abdominal infections and gut origin sepsis. **World J Surg.**14: 191-95, 1990.

OLIVEIRA, G. A., FARIA, J. B., LEVY, C. E., MAMIZUKA, E., Characterization of the Brazilian Endemic Clone of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Hospitals Throughout Brazil. **Braz.J. Infect.Dis.** v.5, n.4, p.163 – 170, 2001a.

PALAZZO, I. C. V.; ARAÚJO, M. L. C.; DARINI, A. L. C. First Report of Vancomycin-Resistant Staphylococci Isolated from Healthy Carriers in Brazil. **J Clin Microbiol**, v. 43, n. 1, p. 179–185, 2005.

PANCERA, CHRISTIANE FINARDI; et al. Sepsis grave e choque séptico em crianças com câncer: **fatores predisponentes de óbito.** In: Scielo, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?>> acesso em: 15 de julho de 2010.

PARK Y, CHOI JY, YONG D, LEE K, KIM JM. Clinical features and prognostic factors of anaerobic infections: a 7-year retrospective study. **Korean J Intern Med.** 24:13-18, 2009.

PATROZOU E, OPAL SM. Severe sepsis and septic shock. *In: Conn's Current Therapy*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2008

PEDROSA, COUTO, RENATO CAMAGOS; TÂNIA MARIA GRILLO; NOGUEIRA, JOSÉ MAURO. **Infecção Hospitalar e outras complicações não infecciosas da doença**: Epidemiologia, controle e doença. 3.ed. Rio de Janeiro: MDSI, 2003.

PLATZER C, MEISEL CH, VOGT K, et al. Up-regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor- α and cAMP elevating drugs. **Int Immunol**. 7:517-23, 1995.

PICAZZO, J. J., BETRIU, C., RODRÍGUEZ-AVIAL, I., CULEBRAS, E., LÓPEZ, F., GÓMEZ, M. Enfermedades Infecciosas y **Microbiología Clínica**. v.28, p.13-16. 2010.

POLK HC JR, GEORGE CD, HERSHMAN MJ et al. The capacity of serum to support neutrophil phagocytosis is a vital host defense mechanism in severely injured patients. **Ann Surg**. 207: 686-92, 1998.

RAU B, PRALLE U, MAYER JM, BEGER HG. Role of ultrasonographically guide fine needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. **Br J Surg**. 85:179-84, 1998.

REÁ NETO, A. Fisiopatologia e manifestações clínicas da sepse. **Clin Bras Med Intensiva** 1(1),1996.

REDFORD, M.R., RICHARD, E., REES, C.J. *Fusobacterium necrophorum* infection associated with portal vein thrombosis. **Journal of Medical Microbiology**, 54, 993–995, 2005.

REDONDO MC, ARBO MDJ, GRINDLINGER J, SNYDMAN DR: Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group. **Clin Infect Dis** 20:1492-1496, 1995.

REIER-NILSEN, T., FARSTAD, T., NAKSTAD, B., LAUVRAK, V., STEINBAKK M. Comparison of broad range 16S rDNA PCR and conventional blood culture for diagnosis of sepsis in the newborn: a case control study. **BMC Pediatrics**, 9:5, 2009.

RICHTMANN, RODRIGUES E A C (etal) Infecções Hospitalares prevenção e controle. São Paulo. **Sarvier**, 1997

RIESE J, SCHOOLMAN S, BEYER A et al. Production of IL-6 and MCP-I y the human peritoneum in vivo during major abdominal surgery. **Shock**. 14: 91-4, 2000.

RIVERS EP, AHRENS T. Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. **Crit Care Clin**. 23(3 Suppl): S1-47, 2008.

ROBERTS JA, LIPMAN J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. **Crit Care Med**. 37: 840-51, 2009.

ROBINSON DT, KUMAR P, CADICHON SB. Neonatal sepsis in the emergency department. **Clin Ped Emerg Med**. 9:160-8, 2008.

ROCHA LC. Infecções da corrente sanguínea e do acesso vascular. In: Martins MA. Manual de infecção hospitalar. 2ª ed. Minas Gerais: **Meds**; p. 210-7, 2001.

RODRIGUES E A C, *et al.*, Infecções Hospitalares prevenção e controle. **Sarvier**. São Paulo, 1997.

ROGY M, FUGGER R, SCHEMPER M, *et al.* Unterschiedliche Aussagekraft von zwei verschiedenen Prognose-Scores bei Patienten mit Peritonitis. **Chirurg**. 61:297- 300, 1990.

ROZMAN, C. **Medicina Interna**. São Paulo: Manole Editora, 1999.

SADER HS, VENDAVAIS AC, PFALLER MA, et al. Patógeno frequência e padrões de resistência em hospitais brasileiros: síntese dos resultados dos três anos do SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Braz J Infect Dis**. 5:200-14, 2001.

SALES JR JA, DAVID CM, HATUM R, SOUZA PC, JAPIASSÚ A, PINHEIRO CT, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. **Rev Bras Ter Intensiva**. 18:9-17, 2006.

SANTOS JCM E LEVY CE. Tratamento das peritonites purulentas generalizadas usando .como terapêutica coadjuvante a associação de clindamicina com gentamicina. **Arq Bras Med.** 61:355-60, 1987.

SANTOS JCM, LEVY CE AND REIS CU. Comparative effectiveness of petloxacin plus metronidazole and gentamicin plus metronidazole in the coadjuvant treatment of peritoneal infections. **Drug Invest.** 8:1-9, 1994

SANTOS, S.G., SERUFO, J.C., SILVA, R.A.P., MARRA, B.A., REIS, C.M.F.R,M HAMDAN, J.S., NICOLI, J.R., CARVALHO, M.A.R., FARIAS, L.M Microbiologic profile of intra-abdominal infections at Belo Horizonte, Brazil. **American J Infect Control.**, vol. 31, no3, pp. 135-143, 2003.

SANTOS, S.G., CARVALHO, M.A.R, SERUFO, J.C., SILVA, R.A.P., ALBUQUERQUE W. PIRES, AFBP., HAHN R., HAMDAN, J. NICOLI, F.R. Antimicrobial susceptibility of microorganisms recovered from intraabdominal infections at Belo Horizonte, Brazil. **American Journal of Infection Control**, Volume 32, Issue 7, Pages 414-416, 2004.

SANTOS JR. Peritonite, Infecção Peritoneal e Sepse - **Rev bras Coloproct.** 21(1): 33-41, 2001

SARMA P.; TANG Y., PRINDIVILLE T. Genotyping of *Bacteroides fragilis* Isolates from stool specimens by arbitrarilyprimed- PCR. **Diagnostic Microb Infect Disease.** vol. 37, no4, pp. 225-229, 2000.

SHAPIRO NI, ZIMMER GD, BARKIN AZ. Sepsis syndromes. In: Rosen's emergency medicine: **Concepts Clin Practice.** 6th ed. Philadelphia: Mosby Inc, 2006.

SHARMA S, KUMAR A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. **Clin Chest Med.** 29:677-87, 2008.

SIETSES C, BEELEN RH, MEIJER S et al. Immunologic consequences of laparoscopic surgery: speculation on the causes and clinical implications. **Langenbeck's Arch Surg.** 384: 250-7, 1999.

SIHLER KC, NATHENS AB. Management of severe sepsis in the surgical patient. **Surg Clin of North Am.** 86:1457-81, 2006.

SILVA E, PEDRO MA, SOGAYAR AMCB, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES): preliminary results. **Crit Care.** 6:S110, 2002.

SILVA, E.; PEDRO, M.A.; SOGAYAR, A.C.; et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care**, v. 8, p. 251-260, 2004.

SILVA, Eliezer. **Sepse Manual:** Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2008

SMELTZER, Suzanne C.; BARE, Brenda G. **Brunner & Suddarth, tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica.** 10 ed. Volume 4. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005

SMITH, C. J., S. M. MARKOWITZ, AND F. L. MACRINA. Transferable tetracycline resistance in *Clostridium difficile*. **Antimicrob. Agents Chemother.** 19:997–1003, 1981.

SNYDMAN, D. R., N. V. JACOBUS, L. A. MCDERMOTT, R. RUTHAZER, Y. GOLAN, E. J. GOLDSTEIN, S. M. FINEGOLD, L. J. HARRELL, D. W. HECHT, S. G. JENKINS, C. PIERSON, R. VENEZIA, V. YU, J. RIHS, AND S. L. GORBACH. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004. **Antimicrob Agents Chemother.** 51:1649–1655, 2007.

SNYDMAN, D.R., JACOBUS, N.V., McDERMOTT, L.A., SUPRAN, S., CUCHURAL, G.J.Jr, FINEGOLD, S.M. Multicenter study in vitro susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group, 1995 to 1996, with comparison of resistance trends from 1990 to 1996. **Antimicrob Agents Chemother**, v.43, n10, p.2417-2422, 1999.

SYDNOR ERM .& PERL TM. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Setting. **Clin Microbiol Rev**, p. 141–173, Jan. 2011.

SOKI, J., R. EDWARDS, M. HEDBERG, H. FANG, E. NAGY, AND C. E. NORD. Examination of *cfiA*-mediated carbapenem resistance in *Bacteroides fragilis* strains

from a European antibiotic susceptibility survey. **Int J Antimicrob Agents** 28:497–502, 2006.

SOLOMKIN JS, MAZUSKI JE, BARON EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for intra-abdominal infections. **Clin Infect Dis**, 37:997–1005, 2003.

SOLOMKIN JS, MAZUSKI JE, BARON EJ, SAWYER RG, NATHENS AB, DIPIRO JT, BUCHMAN T, DELLINGER EP, JERNIGAN J, GORBACH S, CHOW AW, BARTLETT J. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. **Clin Infect Dis**. 37:997-1005, 2003.

SOLOMKIN JS, MAZUSKI JE, BRADLEY JS, et al . Diagnosis and management of complicated intraabdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. **Clin Infect Dis** 50:133-164, 2010.

STEINBERG S, FLYNN W, KELLY K, et al. Development of a bacteria-independent model of multiple organ failure syndrome. **Arch Surg**. 124: 1390-5, 1989.

STEWART AG, CAOTTERILL T, HARRIS T. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors exert differential effects on neutrophil platelet-activating factor generation and release, **Immunol Guimarães AS**. (comunicação pessoal- 1982). 82:51-56. 57, 1994.

TALLY, F.P., CUCHURAL, G.J., JACOUBS, N.V. Antimicrobial susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United states in 1981. **Antimicrob Agents Chemoth**, v.23, p.536-540, 1983.

TALAN DA, MORAN GJ, ABRAHAMIAN FM. Severe sepsis and septic shock in the emergency department. **Infect Dis Clin North Am**. 22:1-31, 2008.

TVERDEK FP, CRANK CW, SEGreti J. Antibiotic therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care. **Crit Care Clin**. 24:249-60, 2008.

TAYLOR E, BERJIS A, BOSCH T, HOEHNE F, OZAETA M. The efficacy of postoperative oral antibiotics in appendicitis: a randomized prospective double-blinded study. **Am Surg.**70:858, 2004.

THEADLE W J, PEMBERTON RM, ROBINSON D, *et al.* Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis. **J Trauma.** 35:844-49, 1993.

TEIXEIRA, L.A., NUNES, A. P. F., BASTOS, C. C. R. Geografic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. **J Clin Microbiol.** v.33, p. 2400 – 2404, 1995.

TEPASKE R, VELTHUIS H, OUDEMANS-VAN STRAATEN HM *et al.* Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. **Lancet.** 358: 696-701, 2001.

TVERDEK FP, CRANK CW, SEGRETI J. Antibiotic therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care. **Crit Care Clin.** 24:249-60, 2008

TOROK E, MORAN E, COOKE F. Antimicrobials. *In: Oxford handbook of infectious diseases and microbiology.* 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.

TSUKADA K, KATOH H, SHIOJIMA M *et al.* Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. **Eur J Surg.** 159: 475-9, 1993.

VAN BERGE HENEGOUWEN MI, VAN DER POLL T, VAN DEVENTER SJ *et al.* Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. **Am J Surg.** 175: 311-6, 1998.

VAN DER POLL T, OPAL SM. Host-pathogen interactions in sepsis. **Lancet Infect Dis.** 8:32-43, 2008.

VERONESI R; FOCACCIA, R. Pneumonias bacterianas de origem hospitalar. *In: Tratado de Infectologia.* 2.ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Atheneu, cap.146, 2002.

VERONESI R, FOCACCIA R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Editora Atheneu; 1996.

VICENT, J. L; Nasocomial Infections in Adult Intensive-Care **units**. **The lancet**, v.361, p. 2068-77, 2003

VIEIRA, A.A.S., GUEDES, R.M.C., SALVARANI, F.F., SILVA, R.O.S, LOBATO, F.C.F. genotipagem de *Clostridium perfringens* isolados de leitões diarreicos. **Arq Inst Biol**, São Paulo, v.75, n.4, p.513-516, out./dez., 2008.

VITAL A C, MELO S J, SILVA T G, CARNEIRO S, ARAÚJO J M, MENDONÇA F J B. **Avaliação da Toxicidade aguda e das Atividades Citotóxica, Antimicrobiana e Antiinflamatória** de 7-*aril-2,3-diidrotiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona-6-carbonitrila*; 28 (4): 507-12, 2009.

VITTIMBERGA FJ JR, FOLEY DP, MEYERS WC et al. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. **Ann Surg**. 227: 326-34, 1998.

ZUEV, S.M.; KINGSMORE, S.F.; GESSLER, D.D.G. Sepsis progression and outcome: a dynamical model. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v. 3, nº 8, p. 1-15, 2006

WAKEFIELD CH, CAREY PD, FOULDS S et al. Polymorphonuclear leukocyte activation: an early marker of the postsurgical sepsis response. **Arch Surg**. 128: 390-5, 1993.

WASHINGTON JA II, ISLTRUP DM: Blood cultures: issues and controversies. **Rev Infect Dis**. 8:792-802, 1986.

WILSON JR, LIMAYE AP. Risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 23: 310-316, 2004.

WILSON SE, TURPIN RS, HU XH, SULLIVAN E, MANSLEY EC, MA L. Does initial choice of antimicrobial therapy affect length of stay for patients with complicated intra-abdominal infections? **Am Surg**. 71:816-20, 2005.

WINDSON ATJ, KLAVA A, SOMERS SS, et al. Manipulation of local and systemic host defense in the prevention of perioperative sepsis. **Br J Surg.** 82: 1460-67, 1995.

WONG PF, GILLIAM AD, KUMAR S, et al. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. **Cochrane Database Syst Rev.** 2: CD004539, 2005.

YU, D.T.; et al., Severe sepsis: variation in resources and therapeutic modality use among academic center. **Critical care**, v. 7, p.24-34, 2003.