

# Sepse associada ao cateter venoso central em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva\*

*Central venous catheter-related sepsis in adult patients admitted to intensive care unit*

Alexandre Baggio Todeschini<sup>1</sup>, Fabiana Schuelter-Trevisol<sup>2</sup>

\*Recebido do Curso de Medicina da Universidade Sul Catarinense. Tubarão, SC.

- Parte do trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da UNISUL 2009.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A sepsé é uma importante causa de óbitos em unidades de terapia intensiva (UTI). Pacientes que utilizam cateter venoso central apresentam risco elevado para desenvolver sepsé, pois é porta de entrada para que micro-organismos atinjam a circulação sanguínea. O objetivo deste estudo foi estabelecer o perfil epidemiológico dos casos de sepsé em pacientes adultos internados na UTI em um hospital escola no Sul do Brasil.

**MÉTODO:** Estudo epidemiológico com delineamento transversal. Foram revisados os prontuários de pacientes notificados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar como sepsé associada ao uso de cateter venoso central em UTI entre os anos de 2002 e 2009. Os dados coletados incluíram os perfis demográficos e clínicos dos casos de sepsé.

**RESULTADOS:** Dos 83 casos avaliados, 44 evoluíram para óbito, sendo 63,9% homens. A média de idade foi de 48,6 ± 21,6 anos. O tempo médio de internação foi de 19,8 dias, a comorbidade mais prevalente foi diabetes *mellitus* (34,8%) e a principal causa de internação foi politraumatismo (44,6%). Entre os casos de sepsé confirmada por hemocultura o agente mais frequentemente isolado foi *Staphylococcus* coagulase negativa.

**CONCLUSÃO:** No período estudado houve 83 casos de sepsé associada ao cateter venoso central, sendo que apenas 49,4% foram confirmados laboratorialmente. O perfil predominante era de homens adultos jovens, e a principal causa de internação foi o

politraumatismo. Do total 53% faleceram e a principal bactéria isolada foi o *Staphylococcus* coagulase negativa (58,5%).

**Descritores:** Cateter venoso central, Infecção hospitalar, Sepsé, Unidades de terapia intensiva.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Sepsis is an important cause of death in the intensive care unit (ICU). Patients using central venous catheter present high risk for developing sepsis, because it is the gateway for microorganisms to reach the bloodstream. The objective of this study was to establish the epidemiological profile of sepsis cases in adult patients admitted to the ICU at a teaching hospital in southern Brazil.

**METHOD:** Cross-sectional epidemiological study. Medical records of patients have been reviewed and reported as being central venous catheter-related sepsis by the Hospital Infection Control Committee, between 2002 and 2009. The collected data included patients' demographic and clinical profiles and laboratory-confirmed sepsis cases.

**RESULTS:** Forty-four of the 83 evaluated patients died, and 63.9% were men. The mean age was 48.6 ± 21.6 years. The mean hospital stay was 19.8 days, the most prevalent comorbidity was diabetes mellitus (34.8%) and the leading cause of hospitalization was polytrauma (44.6%). Among the laboratory-confirmed sepsis cases by blood culture, the most frequently isolated agent was the coagulase-negative Staphylococci.

**CONCLUSION:** During the studied period there were 83 central venous catheter-related sepsis cases, and only 49.4% were laboratory-confirmed. Patients were predominantly young adult men, polytrauma was the major cause of hospitalization and 53% of them have died. Coagulase-negative Staphylococci (58.5%) was the most common isolated bacteria.

**Keywords:** Central venous catheter, Intensive care unit, Nosocomial infection, Sepsis.

## INTRODUÇÃO

A sepsé refere-se à presença de infecção associada a manifestações sistêmicas, ou seja, é um processo de resposta inflamatória sistêmica à infecção<sup>1</sup>. Essa desordem prolonga o tempo de internação em unidades de terapia intensiva (UTI), além de elevar os custos hospitalares<sup>2</sup>. Embora, entre as infecções hospitalares, a sepsé não seja a mais frequentemente encontrada, sabidamente é responsá-

1. Graduado do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

2. Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Sul Catarinense (UNISUL). Professora do Curso de Medicina e do Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

Apresentado em 04 de julho de 2011

Aceito para publicação em 28 de setembro de 2011

Conflitos de interesses: Nenhum - Fontes de fomento: Nenhuma

Endereço para correspondência:

Dra. Fabiana Schuelter-Trevisol

Av. José Acácio Moreira 787 – Bairro Dehon

88704-900 Tubarão, SC.

Fones: (48) 3622-1442 / 3631-7239

E-mail: fabiana.trevisol@unisul.br ou fastrevisol@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

vel por um aumento da morbimortalidade dos pacientes, principalmente entre aqueles em situações críticas e com comorbidades associadas<sup>3</sup>. Os óbitos observados em pacientes com sepse são mais comuns entre aqueles com idade avançada, nos que há desenvolvimento de patógenos na hemocultura, como *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes e os portadores de doenças crônicas<sup>4</sup>.

O cateter venoso central (CVC) é uma importante porta de entrada para que micro-organismos possam atingir a corrente sanguínea causando, então, a bacteremia, fator que também se relaciona à permanência prolongada nas UTI, elevando ainda mais a morbimortalidade desses pacientes<sup>5,6</sup>. Quando há bacteremia, os agentes mais frequentemente isolados são *Pseudomonas aeruginosa*<sup>5,7</sup> e *Staphylococcus coagulase negativa*<sup>6</sup>. Na ponta do CVC a bactéria mais frequentemente encontrada é o *Staphylococcus coagulase negativa*, sendo que o segundo agente mais prevalente é o *Staphylococcus aureus*<sup>6,8</sup>. *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* são outros patógenos envolvidos<sup>9</sup>.

O objetivo deste estudo foi estabelecer o perfil epidemiológico dos casos de sepse, tanto diagnosticados clinicamente, quanto os confirmados laboratorialmente em pacientes adultos internados na UTI em um hospital escola no Sul do Brasil.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob registro 09.112.4.01 III, realizou-se este estudo epidemiológico com delineamento transversal em hospital escola na Região Sul de Santa Catarina. Foram revisados prontuários de pacientes com diagnóstico de sepse que utilizaram CVC, internados entre 2002 e 2009. Os casos foram selecionados a partir dos registros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) institucional e os dados do prontuário foram coletados do *software* TASY ou no setor de arquivamento de prontuários médicos, sendo incluídos os pacientes com diagnóstico de sepse clínica ou laboratorialmente confirmada por hemocultura que preencheram todas as variáveis da ficha de coleta de dados. Para a realização das hemoculturas foi utilizado um método semiautomatizado contendo três meios de cultura: ágar chocolate, MacConkey e Sabouraud.

Foram excluídos os pacientes com internação no ano de 2003, pois os prontuários não foram encontrados. Os dados coletados foram transferidos para uma ficha especialmente elaborada para esse fim, na qual constavam as variáveis de interesse (dados demográficos, clínicos e laboratoriais). A densidade de infecção hospitalar, conforme determinada pela CCIH da instituição estudada, é obtida através do quociente entre o número de infecções hospitalares diagnosticadas no período estudado pelo somatório dos dias em que os pacientes permaneceram internados durante o mesmo período, multiplicados por mil. Para a densidade de incidência de infecção associada ao CVC, o resultado é o quociente entre o número de infecções associadas ao CVC pela somatória de dias nos quais os pacientes fizeram uso do CVC, multiplicado por mil.

A tabulação dos dados foi feita no programa Epidata versão 3.1 e a análise estatística foi realizada com auxílio do software SPSS versão 16.0. Utilizou-se a epidemiologia descritiva para a apre-

sentação dos dados. A associação entre as variáveis de interesse foi avaliada pelo teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher, quando apropriado, com intervalo de confiança de 95%. Foi utilizado ANOVA de uma via para comparação entre médias.

## RESULTADOS

No período do estudo foram encontrados 83 registros de pacientes com sepse associada ao CVC na UTI. Destes, 41 (49,4%) tiveram, além do diagnóstico clínico, confirmação laboratorial. Quanto ao perfil demográfico e clínico dos pacientes, 53 (63,9%) eram homens e a média de idade foi de 48,6 ± 21,6 anos, variando entre 14 e 90 anos. O tempo médio de internação foi de 19,8 ± 11,3 dias, com uma variação entre 3 e 52 dias. A principal causa de internação na UTI foi o politraumatismo (44,6%), seguido das doenças cardiovasculares (30,1%) e pós-operatório (10,8%). Houve associação estatisticamente significativa entre politraumatismo e o sexo masculino ( $p = 0,001$ ). A comorbidade mais comumente encontrada foi diabetes *mellitus* (19,3%), e as demais são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Comorbidades apresentadas pelos pacientes com sepse internados na UTI entre 2002 e 2009.

Comorbidades	Nº	%
Diabete <i>mellitus</i>	16	19,3
Insuficiência cardíaca	14	16,9
Hipertensão arterial sistêmica	12	14,5
DPOC	8	9,6
Insuficiência renal	2	2,4
Neoplasia	1	1,2
Outros	21	25,3
Sem comorbidade	38	45,8

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

Entre os casos de sepse diagnosticados no período estudado, 23 (27,7%) apresentavam apenas uma comorbidade, 15 (18,1%) tinham duas comorbidades e 7 (8,4%) tinham três ou mais comorbidades. Não houve associação estatisticamente significativa entre o número de comorbidades associadas e morte no período de internação ( $p = 0,08$ ).

A taxa de mortalidade geral foi de 53%, sendo que destes, 25 (56,8%) eram do sexo masculino. A média de idade dos pacientes que morreram foi de 53,6 anos, sendo maior do que aqueles que tiveram alta hospitalar ou foram transferidos de hospital, que tiveram uma média de 43 anos ( $p = 0,02$ ).

Entre os 41 (49,4%) resultados positivos das hemoculturas realizadas para confirmar o diagnóstico de sepse, os micro-organismos encontrados foram *Staphylococcus coagulase negativa* (58,5%), *Streptococcus spp* (4,9%), *Klebsiella pneumoniae* produtora de  $\beta$ -lactamase de amplo espectro (ESBL) (7,3%) e não produtora de ESBL (12,2%), *Enterobacter* produtora de ESBL (4,9%) e não produtora de ESBL (2,4%), *Staphylococcus aureus* (4,9%), *Acinetobacter* (2,4%) e *Providencia spp* (2,4%).

Foram utilizados antibacterianos para o tratamento da sepse, incluindo diferentes associações. Dos 83 pacientes avaliados, 16 (19,3%) utilizaram somente um antibacteriano, 24 (28,9%) utilizaram dois, 17 (20,5%) utilizaram três, 9 (10,8%) receberam

quatro, 17 (20,5%) utilizaram cinco ou mais antibacterianos diferentes durante o tempo de permanência na UTI. A tabela 2 apresenta os tipos de antibacterianos usados separadamente.

Tabela 2 – Antimicrobianos utilizados durante a internação dos pacientes com sepse na UTI no período de 2002 a 2009

Antimicrobianos	Nº	%
Vancomicina	41	49,4
Imipenem	32	38,6
Piperacilina	30	36,1
Ampicilina + sulbactam	20	24,1
Clindamicina	20	24,1
Cefotaxima	18	21,7
Cefazolina	17	20,5
Ciprofloxacino	14	16,9
Metronidazol	11	13,3
Ceftazidima	10	12,0
Gentamicina	10	12,0
Amicacina	7	8,4
Levofloxacino	4	4,8
Cefepima	3	3,6
Ceftriaxona	3	3,6
Outros*	5	1,2

\*Outros: norfloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, azitromicina, amoxicilina e teicoplanina.

Entre os casos de sepse confirmada por hemocultura, 100% realizaram teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA), e algumas bactérias isoladas apresentaram resistência, em 26,8% dos casos, ao antibacteriano que estava sendo administrado empiricamente na UTI: imipenem em três pacientes, ciprofloxacina em dois, clindamicina, cefalexina, norfloxacino, amicacina, cefepime e ampicilina associada ao sulbactam com uma ocorrência cada.

A densidade de infecção hospitalar na UTI adulto do referido hospital e a densidade de infecção hospitalar associada ao CVC está apresentada no gráfico 1.

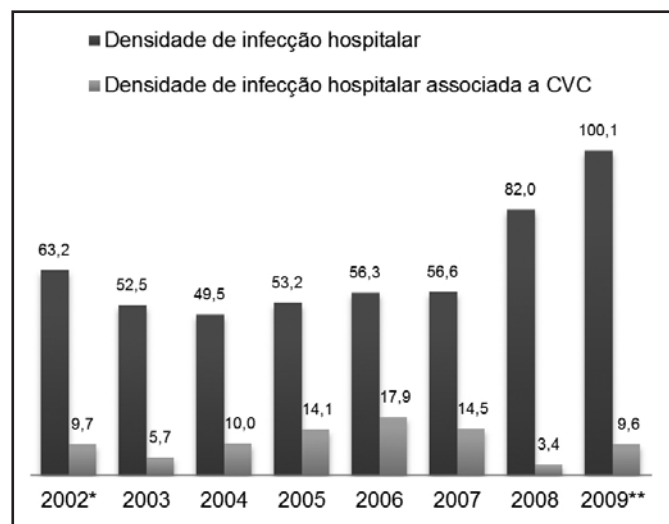


Gráfico 1 – Densidade de infecção hospitalar e associada ao CVC entre os pacientes internados em UTI, entre 2002 e 2009.

\*Densidade avaliada somente no período do segundo semestre.

\*\* Densidade avaliada somente no período do primeiro semestre.

Entre os pacientes estudados, todos realizaram hemograma, sendo que 66 (79,5%) apresentaram leucocitose (contagem de leucócitos > 12.000/mm<sup>3</sup>), 16 (19,3%) não apresentaram alteração na contagem de leucócitos e apenas um (1,2%) apresentou leucopenia (contagem de leucócitos < 4.000/mm<sup>3</sup>).

Não houve associação estatisticamente significativa entre sepse clínica ou laboratorialmente confirmada com leucocitose ( $p = 0,2$ ) e contagem de bastões ( $p = 0,7$ ).

## DISCUSSÃO

No presente estudo os casos de sepse predominaram entre homens adultos jovens com média de idade de 48,6 anos. Em estudo europeu<sup>10</sup>, a média de idade dos pacientes com sepse foi de 60,5 anos, e, em um trabalho realizado em Recife<sup>11</sup> a média de idade foi de 68,8 anos. Essa diferença pode ser atribuída pelas características do hospital estudado, que é um hospital regional no sul de Santa Catarina em uma cidade que fica as margens da BR-101. A principal causa de internação na UTI foi o politraumatismo secundário a acidentes automobilísticos. Em estudo de *coorte* prospectiva realizada em 71 UTI em Brasília (DF)<sup>5</sup>, observaram-se somente infecções da corrente sanguínea em pacientes que utilizaram CVC, semelhante ao presente estudo, e a média de idade dos pacientes foi de 48 ± 20,5 anos.

Um estudo realizado por Hugonnet e col.<sup>12</sup> mostrou que a principal causa na admissão é infecciosa (38,7%), seguida de distúrbios cardiovasculares (24,2%) e pulmonares (17,7%). Já Öncü e col.<sup>13</sup> verificaram que a causa principal de internação na UTI foram doenças cardiorrespiratórias (27%), pós-operatório (25%) e traumatismo (24%).

No estudo de Sales Jr e col.<sup>7</sup> as principais comorbidades descritas foram as doenças cardiovasculares (IC 18,4%), pulmonares (DPOC 25,7%) e metabólicas (DM 23,6%). No estudo de Koury, Lacerda e Barros Neto e col.<sup>11</sup> as principais comorbidades foram HAS (34,9%) e DM (28,3%). Esses achados foram semelhantes aos encontrados no presente estudo, em que a DM (18,3%), IC (16,9%) e HAS (14,46%) foram as comorbidades mais prevalentes. Segundo o trabalho de Vincent e col.<sup>10</sup> a DM e IC são comorbidades associadas à alta mortalidade nos pacientes sépticos.

Nos Estados Unidos a prevalência de sepse é maior entre as mulheres e há um predomínio em pacientes negros. Esta doença constitui a principal causa de morte nas UTI<sup>14,15</sup>. Em contrapartida, observa-se no Brasil um predomínio de sepse em pacientes brancos e, contrariamente aos EUA, a prevalência é maior em homens, mas a mortalidade ainda é maior em negros<sup>7</sup>. Neste estudo observou-se que os pacientes do sexo masculino (63,9%) tiveram mais comumente infecção da corrente sanguínea, sendo que a cor da pele dos pacientes não foi avaliada, mas pressupõe-se, pelas características da região em estudo, que há predomínio de brancos. A taxa de mortalidade encontrada foi de 53%, sendo que, do número total de óbitos, a população masculina representou 56,8%. Em análise realizada em UTI de 65 hospitais, observou-se uma mortalidade global de sepse foi de 46,6%, sendo que em 55,6% foi relacionada a quadros de bacteremia<sup>7</sup>. Contudo, é importante ressaltar que no presente estudo não se comprovou que a causa do óbito foi a sepse ou se esta foi só mais um fator contribuinte para a ocorrência do óbito, uma vez que o método utilizado não permitiu determinar as causas de morte em cada paciente individualmente estudado.

A sepse confirmada laboratorialmente ocorreu em 49,4% dos casos de infecção primária de corrente sanguínea, resultado diferente de estudo realizado na Suíça<sup>12</sup>, no qual somente em 29,2% pacientes foi possível o isolamento do germe causador da infecção da corrente sanguínea. O CVC é um importante fator de risco para infecção primária da corrente sanguínea e, diferente do trabalho realizado por Hugonnet e col.<sup>12</sup>, em que somente alguns pacientes utilizaram acesso venoso central, toda a população do presente estudo utilizou o CVC. A infecção da corrente sanguínea associada ao CVC (30%) representou o segundo maior risco de infecção hospitalar em uma pesquisa que abrangeu 55 UTI em oito países, perdendo somente para pneumonia associada à ventilação mecânica (41%)<sup>16</sup>. Os motivos pelos quais somente em 50% casos houve confirmação laboratorial pode ser explicado por coleta inadequada de sangue, armazenamento inadequado da amostra, uso de antibioticoterapia antes da coleta de sangue ou realmente não haver bacteremia.

O agente mais comum encontrado na cultura sanguínea é variável, dependente do local em estudo. No presente estudo, as bactérias mais frequentemente isoladas nas hemoculturas foram *Staphylococcus coagulase negativa* (58,5%), *Klebsiella pneumoniae* não ESBL (12,2%) e produtora de ESBL (7,3%), concordando com os estudos de Diener, Coutinho e Zoccoli<sup>17</sup> e de Hugonnet e col.<sup>12</sup> que encontraram o *Staphylococcus coagulase negativa* como o germe mais frequente nas hemoculturas, 65,8% e 63,64%, respectivamente. Koury, Lacerda e Barros Neto<sup>11</sup> também encontraram esse mesmo agente em 17,4% das hemoculturas realizadas, e infecção por *Klebsiella pneumoniae* representou um total de 8,4%. Já Mesiano, Merchán-Hamann<sup>5</sup> encontraram, em seu estudo, que o *Staphylococcus aureus* (35%) e a *Pseudomonas aeruginosa* (32,5%) foram os agentes etiológicos mais comumente responsáveis pelos casos de sepse, sendo que o *Staphylococcus coagulase negativa* representou apenas 7,5% do total de casos. Já em uma pesquisa de âmbito nacional<sup>7</sup>, o agente mais comum nas hemoculturas foi a *Pseudomonas aeruginosa*, seguido do *Staphylococcus metiocilino-resistentes*. Provavelmente, as diferenças nos estudos quanto ao agente etiológico mais prevalente pode ser atribuída à diferente colonização das UTI por patógenos resistentes à terapia antibacteriana utilizada naquele ambiente hospitalar específico.

Observou-se que na UTI estudada está ocorrendo um aumento das infecções hospitalares, conforme evidenciado na distribuição da densidade de infecção hospitalar no referido hospital. Porém, as infecções pelo CVC não apresentaram aumento proporcional. O uso abusivo de antimicrobianos gera um processo de seleção natural dos micro-organismos, em que somente cepas resistentes não são destruídas, contribuindo para o aumento de infecções hospitalares<sup>18,19</sup>. Contudo, principalmente na UTI, por ser um setor com pacientes críticos, o uso empírico de antimicrobianos é recomendado, haja vista a gravidade dos casos e o desfecho não favorável encontrado neste estudo.

Entre as limitações da presente investigação destacam-se o delineamento utilizado, uma vez que estudos transversais não permitem avaliar a causalidade, já que exposição e desfecho são avaliados num só momento. O fato de se extrair dados de banco secundário (prontuário) impossibilita o acesso a algumas variáveis e há perdas de alguns pacientes. Além disso, não houve permissão de acesso aos protocolos de escolha de antimicrobianos para uso em UTI. Contudo, esta investigação permitiu alcançar os objetivos propostos, no intuito de se conhecer a realidade local e compará-la com outras realidades. Com base nos dados coletados é possível concluir que entre 2002

e 2009 houve 83 casos de sepse associada ao cateter venoso central, sendo 50,6% diagnosticados clinicamente e 49,4% confirmados laboratorialmente. Os pacientes apresentaram média de idade de 48,6 anos, predominância do gênero masculino (63,9%), a principal causa de internação foi o politraumatismo (44,6%) e a comorbidade mais frequente foi diabetes *mellitus* (19,3%). Entre os casos, 53% faleceram e a principal bactéria isolada nas hemoculturas foi o *Staphylococcus coagulase negativa*.

## REFERÊNCIAS

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
- Blot SI, Depuydt P, Annemans L, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005;41(11):1591-8.
- Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36(2):144-8.
- Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, et al. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 2005;127(3):942-51.
- Mesiano ER, Merchán-Hamann E. Bloodstream infections among patients using central venous catheters in intensive care units. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007;15(3):453-9.
- Basile-Filho A, Castro PTO, Pereira Júnior GA, et al. Sepse primária, relacionada ao cateter venoso central. *Medicina* 1998;31:363-8.
- Sales Jr JAL D, David CM, Hatum R, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Terap Intensiva* 2006;18(1):9-17.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002;51(No. RR-10):1-29.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1249-72.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53.
- Koury JC, Lacerda HR, Barros Neto AJ. Características da população com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital terciário e privado da cidade do Recife. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006;18(1):52-8.
- Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, et al. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis* 2004;10(1):76-81.
- Öncü S, Özsüt H, Yildirim A, et al. Central venous catheter related infections: risk factors and the effect of glycopeptides antibiotics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003;2(1):1-6.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
- Chaboyer W, Thalib L, Foster M, et al. Predictors of adverse events in patients after discharge from the intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008;17(3):255-63.
- Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006;145(8):582-91.
- Diener JR, Coutinho MS, Zoccoli CM. Central venous catheter-related infections in critically ill patients. *Rev Ass Med Bras* 1996;42(4):205-14.
- Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, et al. Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect* 2003;47(4):307-16.
- Pittet D. Infection control and quality health care in the new millennium. *Am J Infect Control* 2005;33(5):258-67.