

Prevalência de microorganismos em infecções e casos de SEPSE associadas ao cateter: uma revisão da literatura

Amanda Cristina Ribeiro

Graduanda em Biomedicina. Faculdade de Americana (FAM)

Luana dos Santos

Graduanda em Biomedicina. Faculdade de Americana (FAM)

Elaine Berro

Engenheira Ambiental, Especialista em Microbiologia.
Faculdade de Americana (FAM)

Patricia Ucelli Simioni

Bióloga, Mestre e Doutora em Imunologia. Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Leila Aidar Ugrinovich

Bióloga, Mestre e Doutora em Microbiologia. Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Resumo

Os cateteres são dispositivos médicos muito utilizados em hospitais, e de grande importância no tratamento terapêutico de pacientes. Entretanto, atuam como porta de entrada para várias infecções, tendo como importante fator de virulência a formação biofilme que leva a sérias complicações, como a sepse. A sepse, uma inflamação sistêmica decorrente de uma infecção, que pode levar a falência de múltiplos órgãos, sendo assim causadora de 80% das mortes na UTI. O presente trabalho apresenta os microrganismos causadores de sepse mais prevalentes e suas complicações. Entre os microrganismos mais frequentes nessas infecções, destacam-se *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus epidermidis*. A gravidade dessas infecções torna o conhecimento das características, tratamento e profilaxia de grande importância para a prevenção e correto tratamento do paciente.

Palavras-chave: biofilme, microrganismo, cateter, sepse

INTRODUÇÃO

O cateter pode ser considerado como uma das mais relevantes formas de acesso para os microrganismos, facilitando a aquisição de infecções. A compreensão da relação entre cateter, paciente e microrganismo é essencial para o completo conhecimento sobre a patogênese das infecções associadas ao cateter (FERREIRA, 2007; Reed, 1995). Neste contexto, o biofilme bacteriano destaca-se como um dos principais fatores de virulência associados a estas infecções (BETTIO, 2010). O biofilme é constituído por uma aglutinação das células bacterianas complexamente ligadas a um substrato e aderido a uma matriz composta por polissacarídeos extracelulares gerados pelas próprias células. Boa parte

dos microrganismos agregados ao cateter só não são virulentos, porém quando associados para composição do biofilme tornando-se patogênicos. Isso decorre do fato que o mesmo impede que as células de defesa e os antimicrobianos acessem esses microrganismos, impossibilitando assim sua remoção (BETTIO, 2010; SUZUKI, 2009).

A intensa proliferação desses pode gerar uma liberação de partículas, as quais podem atingir a corrente sanguínea (BETTIO, 2010; SUZUKI, 2009). As consequências de uma infecção por cateter podem ser desde infecções locais até infecções sistêmicas, denominada sepse, uma séria complicação que pode levar o paciente ao óbito (BETTIO, 2010; SUZUKI, 2009). A sepse refere-se a um conjunto de manifestações generalizadas produzidas por uma infecção. A sepse não significa necessariamente que o patógeno esteja em todos os locais do organismo. Por vezes, a infecção pode estar localizada em apenas um órgão, como por exemplo, o pulmão, mas provoca decorrências em todo o organismo. Essa inflamação pode vir a comprometer o funcionamento de vários órgãos do paciente (SALLES et al., 1999). Entre os principais sintomas da sepse se destaca a febre, fraqueza, calafrios, diminuição da pressão arterial, enfartamento dos nódulos linfáticos, diarreia entre outros. Em alguns casos ocorre abrupta queda de temperatura (DIAS, 2014). A gravidade das infecções associadas ao cateter torna de grande importância o conhecimento da característica das infecções e da prevalência de microrganismos que causam essas infecções, bem como de suas complicações para a saúde do paciente, o tratamento e profilaxia adequada para a prevenção da contaminação dos cateteres (BETTIO, 2010; SUZUKI, 2009).

Pelo acima exposto, esse trabalho buscou trazer o conhecimento dos possíveis infecções por cateteres e da prevalência de microrganismos causadores de sepse e formadores de biofilme, um

fator que pode facilitar a instalação do quadro de sepse. Nesse contexto, foi elaborada uma pesquisa detalhada em fontes de dados, com destaque para dados atuais, com menos de 5 anos, sobre os microrganismos mais prevalentes nos casos de sepse decorrente de infecções por cateteres no Brasil.

CATETERES E FORMAÇÃO DO BIOFILME

Cateteres são instrumentos muito utilizados em hospitais, sendo, muitas vezes indispensável o seu uso no tratamento de um paciente (FERREIRA, 2007; ROSS, 2006). Existem diferentes tipos de cateteres, que variam de acordo com a necessidade do paciente, podendo ser utilizados de forma permanente (cateter de longa permanência), e o cateter temporal (de curta permanência) (STORTI, 2006). Os materiais utilizados na confecção dos cateteres venosos também podem diferir, sendo os mais comuns o polímero, teflon, cloreto de polivinil, silicone, poliuretano, e polieteruretano mais conhecido como Vialon. Em cateteres urinários, destacam-se materiais como silicone ou látex, sendo que esses podem envolveridos por silicone ou hidrogel. Os mais utilizados são cateteres de látex, pois possuem menor custo (MACHADO, 2010).

Um fator desencadeante de infecções associadas ao cateter é a ligação entre a natureza química do material coligado a imperfeições da superfície (FERREIRA, 2007; ROSS, 2006). Em geral, no cateter temporal o crescimento do biofilme ocorre na região exterior do cateter, enquanto que no permanente o crescimento dá-se no lúmen do cateter (STORTI, 2006).

O biofilme consiste em um agrupado de bactérias envolvidas em uma substância polimérica extracelular, produzida pela própria bactéria (BETTIO, 2010; DREESZEN, 2003). O primeiro estágio na formação do biofilme é representado pela adesão da bactéria à superfície do cateter, processo denominado adesão primária por interações físico-químicas inespecíficas, incluindo forças hidrodinâmicas, interações eletrostáticas, forças de Van der Waals e interações hidrofóbicas (TRENTIN et al., 2013). Após a adesão primária, as células bacterianas são revestidas pelas proteínas da matriz celular do indivíduo infectado, em conjunto com polissacarídeos produzidos pelas bactérias. A adesão às superfícies dos cateteres, além de ser um meio de sobrevivência do patógeno, é um importante fator de virulência, pois leva a produção de polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos que juntos irão compor a matriz que reveste o biofilme (HENRIQUES, 2013). Em seguida, ocorre a proliferação das bactérias, o acúmulo de células bacterianas livres e outras partículas, formando um aglomerado de células integradas à matriz extracelular, que originam o biofilme maduro (SUZUKI, 2009). A espessura do biofilme varia, geralmente apresentando 100 µm, mas em alguns casos pode atingir 6-8 cm (STORTI, 2006).

O biofilme é um ambiente muito propício à mutação e especialização bacteriana, pois favorece a transferência genética, uma vez que há grande quantidade de fatores genéticos móveis, que passam de uma bactéria para a outra por troca de plasmídeos e conjugação. Esse processo facilitado pela proximidade das bactérias que estão agregadas ao biofilme (AOKI, 2005). A formação do biofilme traz benefícios para os microrganismos aderidos, podendo ainda danificar a superfície do cateter ou até mesmo causar a total obstrução do mesmo, no caso de cateter venoso (BETTIO, 2010; SUZUKI, 2009). A remoção desses microrganismos é um processo difícil, visto que o biofilme os protege das células de defesa do paciente e da ação dos antibióticos, já que esse não adentra a camada exopolissacarídica, levando a sérias complicações para a saúde do hospedeiro (AOKI, 2005-2).

Todos esses fatores em conjunto dificultam a total erradicação do biofilme maduro, sendo muitas vezes necessária a retirada imediata do dispositivo (BETTIO, 2010; AOKI, 2005).

A SEPSE COMO COMPLICAÇÃO DE INFECÇÕES RELACIONADAS AO CATETER

A sepse é uma inflamação sistêmica, causada por microrganismos em um quadro de infecção na corrente circulatória (REINALDO, 2011). No Brasil, a sepse apresenta alto índice de mortalidade, e o tratamento desta na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) tem custo elevado. Contudo, possui grande variação clínica, por vários fatores, entre os quais está o grau de virulência do patógeno, o local da infecção primária, estado imunológico do paciente, entre outros (ALVARES, 2010).

Na Grécia antiga, o termo sepse já era usado para designar casos de infecções onde ocorria putrefação, relacionados com doença e morte. Atualmente a sepse é usada para designar a condição clínica recorrente da infecção bacteriana, enquanto o termo bacteremia descreve apenas a presença de bactérias na corrente sanguínea (SALLES. et al., 1999; ALVARES, 2010).

A sepse é a responsável por cerca de 80% de mortes em UTI (DIAS, 2014). Estudos comprovam que não somente a capacidade de virulência das bactérias leva a gravidade da sepse, mas também a ação da resposta imunológica do paciente (BATISTA. et al., 2011).

A sepse apresenta sinais clínicos que variam de acordo com a região da infecção primária. É extremamente importante o reconhecimento de sinais e sintomas para a adoção de medidas terapêuticas como a reposição sanguínea, administração de antibióticos e cuidados com a nutrição (SALLES. et al., 1999; DIAS, 2014) Pacientes em quadro de sepse podem apresentar taquicardia, agitação, irritabilidade, dispneia, diminuição da diurese, febre, hipotensão, perda de apetite, sonolência e confusão, calafrios, mialgia (ALVARES, 2010; DIAS, 2014).

FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

Na sepse, a inflamação decorre da resposta imunológica do hospedeiro contra os microrganismos invasores. Desta forma, a excessiva produção de fatores inflamatórios, tais como citocinas e quimiocinas, e ativação de células do sistema imunológico, como macrófagos e neutrófilos, levam ao quadro de sepse (SALLES, 1999). A resposta inflamatória gerada é intensa e pode comprometer o bom funcionamento de diversos órgãos, podendo levar ao choque séptico e evoluir para insuficiência de múltiplos órgãos causando alta taxa de mortalidade (SALLES, 1999; ALVARES, 2010).

A primeira resposta do hospedeiro a infecção é executada por células fagocitárias, como os macrófagos, neutrófilos polimorfonucleares e pela via alternativa do complemento, gerando uma resposta imunológica inespecífica. Em seguida, as imunoglobulinas os linfócitos T efetores dão início a resposta específica ou adquirida (REINALDO, 2011).

A complexa interação entre microrganismo e hospedeiro se inicia quando o organismo reconhece substâncias do agente infectante, por exemplo, as endotoxinas da parede celular das bactérias, as quais podem ativar uma resposta imune do hospedeiro. Nas bactérias Gram negativas, o lipídio A destaca-se como molécula antigênica, enquanto nas bactérias Gram positivas o ácido teicóico possui essa função. Ambas as substâncias iniciam a cascata de resposta inflamatória, incluindo células e fatores solúveis (SALLES, 1999; ALVARES, 2010). Entre esses últimos fatores, as citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e a interleucina 1 (IL-1) desencadeiam uma potente resposta imunológica inflamatória, e ativam as células fagocitárias e cascata da inflamação, amplificando o estímulo inflamatório, que causa graves complicações ao paciente (SALLES, 1999; ALVARES, 2010).

ACHADOS LABORATORIAIS NA SEPSE

Os quadros de sepse levam a diversas alterações no hospedeiro, sendo que o conjunto destas alterações, associadas aos sinais clínicos podem ser um indicativo do problema. Porém, a identificação do microrganismo infectante é primordial para uma antibioticoterapia adequada, sendo a hemocultura é imprescindível (DIAS, 2014).

A gasometria arterial na sepse caracteriza-se por pH<7,35 com diminuição do nível de bicarbonato. O nível plasmático de lactato pode apresentar-se elevado (DIAMENT, 2011). No hemograma são encontrados achados como leucocitose, neutrofilia e desvio a esquerda. Nas células vermelhas podem ocorrer hipocromia. Pacientes com disfunção da coagulação microvascular podem exibir trombocitopenia (DIAMENT, 2011). A proteína circulante reativa (PCR), geralmente apresenta-se em nível elevado no sangue (DIAS, 2014). Já a dosagem de IL-6, IL-8 e IL-10 pode auxiliar no diagnóstico da sepse, porém fatores como alto custo e

a necessidade de rápido processamento da amostra, podem ser impedimentos para realização destes exames nos laboratórios, como o. Devido a estes fatores esta dosagem é restrita e pouco utilizada na prática clínica (DIAMENT, 2011).

TRATAMENTO DA SEPSE

O tratamento de casos de sepse baseia-se em reposição de líquidos, suporte respiratório, nutrição do paciente, regulação da glicemia, entre outras medidas (DIAS, 2014). Manter um suporte cardiorrespiratório e metabólico é importante para o paciente para sua total recuperação. É imprescindível ainda o controle permanente do foco da infecção (BOECHAT, 2010).

O uso de um antimicrobiano correto é essencial para cessar a proliferação bacteriana. Para isso, é necessária a realização da cultura, a identificação do microrganismo, bem como a identificação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos (SALLES, 1999). A reposição volêmica rápida e intensa pela administração de líquidos faz-se necessária e visa a reposição severa para estabilização da pressão venosa central e arterial, tendo a finalidade de manter a perfusão dos tecidos (BOECHAT, 2010).

O suporte respiratório é realizado pelo uso de medicamentos vasoativos, administrados em pacientes nos quais a reposição volêmica não foi eficaz em restaurar a pressão de perfusão, para o bom funcionamento renal e cerebral. Após a administração de líquidos o tempo máximo de espera de estabilização é de 30 minutos. Caso não ocorra melhora, a infusão de drogas vasoativas deve ser iniciada (BOECHAT, 2010).

A manutenção da nutrição do paciente é muito importante, pois nestes casos há uma situação de hipermetabolismo, ou seja, metabolismo acelerado, para oferecer substratos necessários ao sistema de defesa e para os rearranjos dos tecidos. Por isso, o paciente apresenta excessiva perda de massa muscular. O hipermetabolismo resulta em maior consumo de O₂ e elevada produção de CO₂, e ainda elevados níveis séricos de hormônios como o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), insulina, glucagon, hormônio do crescimento, renina, aldosterona entre outros. Todos têm por objetivo mobilizar reserva específica de proteínas, lipídios e carboidratos. Desta forma, é primordial manter a reposição nutricional para a manutenção da massa corporal (DIAS, 2014; BOECHAT, 2010).

ACHADOS LABORATORIAIS NA SEPSE

Os quadros de sepse levam a diversas alterações no hospedeiro, sendo que o conjunto destas alterações, associadas aos sinais clínicos podem ser um indicativo do problema. Porém, a identificação do microrganismo infectante é primordial para uma antibioticoterapia adequada, sendo a hemocultura é imprescindível (DIAS, 2014).

A gasometria arterial na sepse caracteriza-se por $pH < 7,35$ com diminuição do nível de bicarbonato. O nível plasmático de lactato pode apresentar-se elevado (DIAMENT, 2011). No hemograma são encontrados achados como leucocitose, neutrofilia e desvio a esquerda. Nas células vermelhas podem ocorrer hipocromia. Pacientes com disfunção da coagulação microvascular podem exibir trombocitopenia (DIAMENT, 2011). A proteína circulante reativa (PCR), geralmente apresenta-se em nível elevado no sangue (DIAS, 2014). Já a dosagem de IL-6, IL-8 e IL-10 pode auxiliar no diagnóstico da sepse, porém fatores como alto custo e a necessidade de rápido processamento da amostra, podem ser impedimentos para realização destes exames nos laboratórios, como o. Devido a estes fatores esta dosagem é restrita e pouco utilizada na prática clínica (DIAMENT, 2011).

TRATAMENTO DA SEPSE

O tratamento de casos de sepse baseia-se em reposição de líquidos, suporte respiratório, nutrição do paciente, regulação da glicemia, entre outras medidas (DIAS, 2014). Manter um suporte cardiorrespiratório e metabólico é importante para o paciente para sua total recuperação. É imprescindível ainda o controle permanente do foco da infecção (BOECHAT, 2010).

O uso de um antimicrobiano correto é essencial para cessar a proliferação bacteriana. Para isso, é necessária a realização da cultura, a identificação do microrganismo, bem como a identificação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos (SALLES, 1999). A reposição volêmica rápida e intensa pela administração de líquidos faz-se necessária e visa a reposição severa para estabilização da pressão venosa central e arterial, tendo a finalidade de manter a perfusão dos tecidos (BOECHAT, 2010).

O suporte respiratório é realizado pelo uso de medicamentos vasoativos, administrados em pacientes nos quais a reposição volêmica não foi eficaz em restaurar a pressão de perfusão, para o bom funcionamento renal e cerebral. Após a administração de líquidos o tempo máximo de espera de estabilização é de 30 minutos. Caso não ocorra melhora, a infusão de drogas vasoativas deve ser iniciada (BOECHAT, 2010).

A manutenção da nutrição do paciente é muito importante, pois nestes casos há uma situação de hipermetabolismo, ou seja, metabolismo acelerado, para oferecer substratos necessários ao sistema de defesa e para os rearranjos dos tecidos. Por isso, o paciente apresenta excessiva perda de massa muscular. O hipermetabolismo resulta em maior consumo de O_2 e elevada produção de CO_2 , e ainda elevados níveis séricos de hormônios como o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), insulina, glucagon, hormônio do crescimento, renina, aldosterona entre outros. Todos têm por objetivo mobilizar reserva específica de proteínas, lipídios e carboidratos. Desta

forma, é primordial manter a reposição nutricional para a manutenção da massa corporal (DIAS, 2014; BOECHAT, 2010).

MICROORGANISMOS MAIS PREVALENTES EM CATETERES

Segundo dados da literatura, os microrganismos mais prevalentes encontrados em biofilmes associados à cateteres são: *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativo*, seguidos de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Estudos realizados por Storti (2006) demonstraram a alta prevalência de *S. aureus* seguido de *S. epidermidis* e *A. baumannii* em amostras de ponta de cateter provenientes de pacientes hospitalizados em UTI de um hospital da região Noroeste do estado de São Paulo. Marques, Carneiro e Ferreira (2011), analisando os resultados de 50 culturas de cateter venoso central, realizadas pelo método semi-quantitativo, em Belém, Pará, no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2008 demonstraram a prevalência de *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *S. coagulase negativa*. Estes pesquisadores destacaram a presença de *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, patógenos cada vez mais prevalentes e resistentes nas infecções nosocomiais.

Sousa & Teles (2014) e Ross *et al.* (2006) demonstraram em pesquisas realizadas em Ribeirão Preto e Londrina, respectivamente, a alta prevalência de *S. aureus*, *S. coagulase negativa*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *A. baumannii*. Assim, a análise dos dados existentes na literatura, possibilita distinguir cinco microrganismos mais prevalentes em infecções em cateteres: *S. aureus*, *S. Coagulase negativo*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *Acinetobacter Baumannii* (Tabela 1). Estes patógenos possuem como característica comum a capacidade de produção do biofilme, fator este que permite que colonizem os cateteres. Além disso, mantém a nutrição e proteção das bactérias agregadas a eles (BETTIO, 2010).

Tabela 1. Principais microrganismos formadores de biofilme prevalentes em cateteres e suas características morfológicas

Microrganismo	Família	Grupo e formato
<i>S. aureus</i>	Micrococcaceae	Cocos Gram positivos
<i>S. Coagulase negativo</i>	Micrococcaceae	Cocos Gram positivos
<i>P. aeruginosa</i>	Pseudomonadaceae	Bacilos Gram negativos
<i>K. pneumoniae</i>	Enterobacteriaceae	Coco-bacilos Gram negativo
<i>Baumannii</i>	Moraxellaceae	Coco-bacilos Gram negativo

PROFILAXIA DE INFECÇÕES EM CATETERES

Os cateteres constituem um dos principais dispositivos que predispõem à infecções na circulação. Desta forma, é necessária atenção às medidas de prevenção necessárias para o controle destas infecções. Os cuidados vão desde a escolha seletiva de cateter a ser usado até o manuseio e a inserção do mesmo, utilizando-se de correta antisepsia e assepsia (GOMES, 2006).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é necessário que o profissional da saúde higienize as mãos com uso de água e sabonete líquido, quando estas estiverem visivelmente sujas, e quando as mãos não estiverem visivelmente sujas deve-se fazer a higienização com uso de álcool 60 ou 80%, antes da inserção do cateter.

O uso de luvas é imprescindível, porém não descarta a necessidade de lavar as mãos. A higienização é obrigatória antes e após todo procedimento, assim como quando tocar o local de inserção do cateter, na inserção do cateter, na retirada, no manuseio ou até na troca de curativo (ANVISA, 2010).

Para a preparação da pele, para a inserção do cateter, deve-se fazer a antissepsia com uma das seguintes soluções: gluconato de clorexidina 0,5 a 2%, PVPI alcoólico 10% ou álcool 70%, e após a antissepsia, aguardar a secagem espontânea antes da punção. (GOMES, 2006).

A prevalência dos microrganismos associados aos biofilmes bacterianos está intimamente relacionada à microbiota associada à epiderme do paciente. Segundo levantamento, *S. aureus* e *Staphylococcus*. *Coagulase* negativa estão presentes na flora normal da pele, e podem facilmente contaminar dispositivos médicos invasivos como os cateteres (STORT, 2006). *P. aeruginosa* também pode fazer parte da flora normal, sendo considerados patógenos oportunistas (STORT, 2006). Outro microrganismo encontrado com frequência na formação dos biofilmes é a bactéria *Acinetobacter baumannii*, que também pode colonizar a pele, o trato gastrointestinal e o trato respiratório superior. Devido aos seus mecanismos de resistência, pode sobreviver por longos períodos em ambientes hospitalares (BIERSHALS, 2012).

K. pneumoniae pode ser encontrada na microbiota da orofaringe e intestinal de indivíduos saudáveis. Em imunodeprimidos, esta bactéria encontra um ambiente propício para seu crescimento, levando a graves infecções (COTRIN, 2012).

É importante notar que as bactérias citadas neste artigo são de grande importância clínica. Possuem diferentes fatores de virulência que auxiliam sua patogenicidade e conferem resistência aos mecanismos microbicidas do soro, bem como aos antimicrobianos. A presença do biofilme é um fator agravante nestas infecções, visto que dificulta o tratamento desses pacientes, levando à piora do quadro e até mesmo a impossibilidade do tratamento em alguns casos, fazendo com que o paciente evolua para o óbito (STORTI, 2006).

CONCLUSÃO

O conjunto de dados obtidos permite concluir que a prevalência de microrganismos em infecções associadas aos cateteres, se dão por cinco principais espécies: *S. aureus*, *S. Coagulase* negativo, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *Acinetobacter Baumannii*.

A ocorrência de infecções relacionadas ao uso de cateteres em pacientes internados é um grande problema na atualidade. Os microrganismos associados a estas infecções possuem grande capacidade de sobrevivência a ambientes hostis, principalmente devido à capacidade de formação de biofilme. A capacidade de virulência e resistência dos microrganismos, em conjunto com o estado comprometido do sistema imunológico do paciente e suas condições clínicas, pode agravar o quadro infeccioso, com possibilidade de evolução para um quadro de sepse, muitas vezes fatal. São imprescindíveis cuidados no manuseio do cateter para não haver contaminação e a disseminação de patógenos para outros pacientes.

Referências

- ALVARES, D. M. **Choque séptico**. Associação Brasileira de Medicina Intensiva. Curso de Pós-Graduação em Medicina Intensiva. Cuiabá. 2010.
- ANVISA. **Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde**. Módulo 4. Procedimentos Laboratoriais: da requisição do exame a análise microbiológica e laudo final. 1ª edição – 2010.
- AOKI, E. E.; PIZZOLLITO, C. A.; GARCIA, B. L.; PIZZOLLITO, L. E. **Staphylococcus aureus biofilms on central venous**. Brazilian Journal of Microbiology, 2005.
- BATISTA, S. R. et al. **Sepse: atualidades e perspectivas**. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 2011.
- BETTIO, S. G. **Estudo da aderência e formação de biofilme de Candida spp. Em cateter urinário confeccionado em látex siliconizado e silicone total**. Universidade de São Paulo. Programa de pós-graduação interunidades. Bioengenharia EESC/FMRP/IQSC – USP. São Carlos, 2010.
- BIERSHALS, G, C. **Avaliação da capacidade de formação de biofilme por Acinetobacter baumannii e perfil transcricional de genes envolvidos nesse processo**. Porto Alegre. Rio Grande do Sul. 2012.
- BOECHAT, L. A.; BOECHAT, O. N. **Sepse: diagnóstico e tratamento**. RevBrasClin Med. São Paulo, 2010.
- COTRIN, R. E.; ROCHA, R. D. R.; FERREIRA, R. F. M. **Klebsiella pneumoniae carbapenemase – KPC em Enterobacteriaceae: o desafio das bactérias multirresistentes**. PÓS EM REVISTA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO NEWTON PAIVA 1/2012 - EDIÇÃO 5.
- DREESZEN, H. P. **Biofilme: A chave para compreender e controlar o crescimento bacteriano em Sistemas de Água Potável Automatizados**. Edstrom, 2ª Edição, 2003
- DIAMENT, D. et al. **Sepse: Abordagem do agente infeccioso- diagnóstico**. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Sociedade Brasileira de Infectologia. Instituto Latino Americano de Sepse. Janeiro, 2011.
- DIAS, S. G. B. **Diagnóstico e tratamento precoce da sepse grave no adulto**. Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, 2014.

FERREIRA, F. V. M. **Controle de infecção relacionada a cateter venoso**. Universidade de São Paulo. Escola de enfermagem de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2007.

GOMES, L. V. F.; MARIANO, A. A. L.; COSTA, R. M. **Prevenção de infecção de corrente sanguínea. Comissão de controle de infecção hospitalar**. Goiânia, 2006.

HENRIQUES, A.; VASCONCELOS, C.; CERCA, N. **A importância dos biofilmes nas infecções nosocomiais – o estado da arte**. *Arquivos de medicina*. 2013; 27[1]: 27-36.

MACHADO, C. J. **Nutroterapia parenteral, crescimento de biofilmes e fatores associados à infecção do cateter venoso central**. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão preto. Ribeirão Preto, 2010.

MARQUES, B. P.; CARNEIRO, C. M. F.; FERREIRA, P. A. **Perfil bacteriano de cultura de ponta de cateter venoso central**. *Rev Pan-Amaz Saude* 2011; 2(1):53-58.

Reed, C. R. et al. **Central venous catheter infections: concepts and controversies**. *Intensive Care Med*. 1995.

REINALDO, S. et al. **Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso - controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano**. *Pro*, v. 23, n. 11, p. 145–157, 2011.

ROSS, C. et al. **Análise microbiológica de pontas de cateteres venosos centrais provenientes de pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina**. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 27, n. 2, p. 117-123, jul./dez. 2006.

SALLES, M. J. C. et al. **Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia**. *Revista Associação Medica Brasil*. São Paulo, 1999.

SOUSA, A. G.; TELES, E. R. **Estudo comparativo de microrganismos isolados em culturas da corrente sanguínea e de cateter venoso central**. Ribeirão Preto, 2014.

STORTI, A. **Colonização de cateteres venosos centrais por biofilme Microbiano**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Câmpus de Araraquara – UNESP. Araraquara, 2006.

SUZUKI, C. L. **Desenvolvimento de biofilme formado por *Candida albicans* in vitro para estudo da terapia fotodinâmica**. Instituto de pesquisas energéticas nucleares. Autarquia associada à universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.

TRENTIN, S. D.; GIORDANI, B. R.; MACEDO, J. A. **Biofilmes bacterianos patogênicos: aspectos gerais, importância clínica e estratégias de combate**. *Revista Liberato, Novo Hamburgo*, v. 14, n. 22, p. 113-238, jul./dez. 2013.