



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
MESTRADO EM ENFERMAGEM

ANDRÉ LUIZ SILVA ALVIM

**FATORES DE RISCO PARA INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À
SAÚDE CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE
CARBAPENEMASE PORTADORAS DO GENE blaKPC**

Belo Horizonte

2017

ANDRÉ LUIZ SILVA ALVIM

**FATORES DE RISCO PARA INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À
SAÚDE CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE
CARBAPENEMASE PORTADORAS DO GENE blaKPC**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde e Enfermagem.

Linha de pesquisa: Prevenção, promoção da saúde e controle de agravos.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Andrea Gazzinelli Corrêa de Oliveira.

Co-orientador: Prof. Dr. Bráulio Couto.

Belo Horizonte

2017

Alvim, André Luiz Silva.
AL475f Fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por enterobactérias produtoras de carbapenemase portadoras do gene blaKPC [manuscrito]. / André Luiz Silva Alvim. - - Belo Horizonte: 2017.
67f.: il.
Orientador (a): Andrea Gazzinelli Corrêa de Oliveira. Coorientador (a): Bráulio Couto.
Área de concentração: Enfermagem e Saúde.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Enterobacteriaceae. 2. Infecção Hospitalar. 3. Fatores de Risco. 4. Resistência Microbiana a Medicamentos. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Oliveira, Andrea Gazzinelli Corrêa de. II. Couto, Bráulio. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. IV. Título.

NLM: QW 138

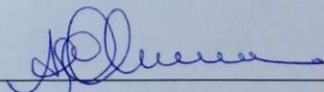
ATA DE NÚMERO 550 (QUINHENTOS E CINQUENTA) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELO CANDIDATO ANDRÉ LUIZ SILVA ALVIM PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM ENFERMAGEM.

Ao 01 (primeiro) dia do mês de dezembro de dois mil e dezessete, às 14:00 horas, realizou-se no Anfiteatro da Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação "*FATORES DE RISCO PARA INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE PORTADORAS DO GENE BLAKPC*", do aluno **André Luiz Silva Alvim**, candidato ao título de "Mestre em Enfermagem", linha de pesquisa "Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores: Andréa Gazzinelli Corrêa de Oliveira (orientadora), Rodrigo Corrêa de Oliveira e José Antônio Guimarães Ferreira, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

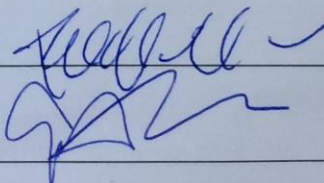
- APROVADA;
 APROVADA COM AS MODIFICAÇÕES CONTIDAS NA FOLHA EM ANEXO;
 REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Andréia Nogueira Delfino, Secretária do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 01 de dezembro de 2017.

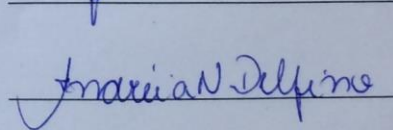
Prof^ª. Dr^ª. Andréa Gazzinelli Corrêa de Oliveira
Orientadora (Esc.Enf/UFMG)



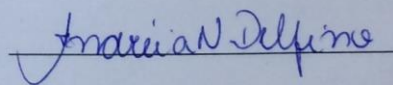
Prof. Dr. Rodrigo Corrêa de Oliveira
(CPqRR)



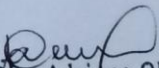
Prof. Dr. José Antônio Guimarães Ferreira
(FASEH)



Andréia Nogueira Delfino
Secretária do Colegiado de Pós-Graduação



HOMOLOGADO em reunião do CPG
Em 04 / 12 / 2017


Prof.ª Dra. Adriana Oliveira
Coordenadora do Colegiado de
Pós-Graduação em Enfermagem
Escola de Enfermagem / UFMG

AGRADECIMENTOS

A Deus, que nunca me desamparou e que sempre esteve ao meu lado nos momentos difíceis. Somente o Senhor sabe o quanto eu fui contemplado pela sua proteção, benção e força para vencer esta etapa.

À minha orientadora Andrea Gazzinelli, pela inteligência, disponibilidade, por sempre esclarecer minhas dúvidas e pela criticidade na avaliação dos meus projetos.

Ao meu co-orientador, Bráulio Couto, pela paciência no auxílio às minhas análises estatísticas.

À minha mãe, ao meu pai, minha irmã e ao Miguel (o sobrinho mais desejado do titio) que são os alicerces da minha vida.

Às minhas tias, tios, primas e primos que sempre respeitaram minha ausência nos encontros de família e sempre me apoiaram por mensagens e também, pessoalmente.

A toda equipe CCIH do hospital de estudo e de outros locais em que tive o prazer de conhecer e aprender.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, em especial, Raquel e Letícia que me ajudaram muito nos momentos de aflição e que foram grandes motivadoras durante minha coleta de dados. Agradeço também, ao Dr. Carlos Starling, Dra. Fernanda Fuscaldi, Dra. Priscila, Rafaela, Isabel Brandão e Luciana Costa.

À minha amiga do coração Jéssica Kloh que há mais de 11 anos me aguentam e nunca reclama das minhas loucuras e ideias mirabolantes.

Ao Centro Universitário UNA, base da minha formação. Aos meus amigos Thais, Kenia, Maria Clara, Wictória, Andreia, Sancler, Kyssi, Lorena e Débora que sempre me fizeram dar profundas gargalhadas.

Às professoras Karinne Souza, Rozilene Lima e Renata Lacerda que foram grandes incentivadoras na minha formação.

Aos meus amigos de mestrado e pós-graduação pelo companheirismo e aprendizado nesta longa trajetória.

À faculdade Pitágoras, lugar que me fez descobrir a paixão em ser professor. Guardo dentro do meu coração todos os meus alunos e ex-alunos do curso MBA Gestão em Saúde com ênfase em Centro Cirúrgico e CME.

Àqueles que contribuíram de alguma forma para que este projeto se concretizasse e vibraram para este momento acontecer, Muito Obrigado!

*“Não tenha medo de voar sozinho
Ache um caminho só seu
O amor abrirá todas as portas
Veja nas suas mãos: o mundo é seu
Não desista e sempre saiba
Que você achará todas as respostas
O que você está esperando?
Abra suas asas e voe”*

(C.A, 2002)

RESUMO

As enterobactérias produtoras de carbapenemase portadoras do gene bla_{KPC} (EPC-KPC) se disseminam de forma rápida e, por limitarem as opções terapêuticas para os pacientes infectados, acabam se associando a uma alta taxa de mortalidade. No ambiente hospitalar, a identificação precoce de fatores de risco para Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) causadas por esses microrganismos específicos são importantes para o controle da disseminação entre pacientes, profissionais e/ou ambientes. No entanto, ainda não há um consenso na literatura sobre quais fatores de risco estão diretamente associados às IRAS causadas por EPC-KPC. Por este motivo, a pesquisa teve por objetivo avaliar os fatores de risco associados às infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por EPC-KPC no ambiente hospitalar. Tratou-se de um estudo de caso-controle que constituiu uma amostra de 82 pacientes casos e 164 controles, totalizando 246 pacientes. Os pacientes do grupo controle foram sorteados aleatoriamente e pareados por sexo e idade proporcional. Os dados foram coletados pelo Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar (SACIH) e prontuário eletrônico do paciente. Os resultados mostraram que os pacientes colonizados previamente por microrganismos gram-negativos (OR: 10,7, IC95%: 2-60, p=0,007), os com câncer (OR:20,8, IC95%:4-120, p<0,001), os que estavam em uso de cateter de duplo lúmen (OR:30,5, IC95%:2-382, p=0,008), os com lesão por pressão (OR:136,2, IC95%:11-1623, p<0,001) e os internados em UTI (OR:1,4, IC95%: 1,2-1,6, p<0,001) tiveram maior chance de desenvolver IRAS causadas por EPC-KPC em relação ao grupo controle. A área sob a curva ROC mostrou bom desempenho global (0,99, IC95%: 0,992-0,998) do modelo final de regressão logística em relação a sensibilidade de classificação do indivíduo como evento infeccioso. Conclui-se que a maioria dos fatores de risco encontrados neste estudo possui características modificáveis e podem ser minimizados quando os programas de prevenção e controle de infecções estão implementados de forma eficaz no ambiente hospitalar.

Palavras-chave: *Enterobacteriaceae*; Infecção Hospitalar; Fatores de Risco; Resistência Microbiana a Medicamentos

ABSTRACT

Enterobacteria producing carbapenemase carrying the bla_{KPC} gene (EPC-KPC) spread rapidly and, by limiting the therapeutic options for infected patients, end up associated with a high mortality rate. In the hospital environment, the early identification of risk factors for Healthcare associated Infections (HAI) caused by the bla_{KPC} gene are important for the control of dissemination among patients, professionals and/or environment. However, there is still no consensus in the literature on which risk factors are directly associated with HAI caused by EPC-KPC. This study aimed to evaluate the risk factors associated with Healthcare associated Infections caused by EPC-KPC in the hospital environment. It was a case-control study that consisted of a sample of 82 infected patients and 164 controls, totaling 246 patients. Patients in the control group were randomly selected and matched by sex and proportional age. The data were collected by the Automated System of Control of Hospital Infection and electronic patient record. The results showed that patients previously colonized by gram-negative microorganisms (OR: 10.7, 95% CI: 2-60, p = 0.007), those with cancer (OR: 20.8, 95% CI: 4-120, p <0.001), those using a double lumen catheter (OR: 30.5, 95% CI: 2-382, p= 0.008), those with pressure lesion (OR: 136.2, 95% CI: 11- 1623, p<0.001) and hospitalized in ICUs (OR: 1.4, 95% CI: 1.2-1.6, p <0.001) had a greater chance of developing HAI caused by EPC-KPC than the control group. The area under the ROC curve showed a good overall performance (0.99, 95% CI: 0.992-0.998) of the final logistic regression model in relation to the sensitivity of the individual's classification as an infectious event. It is concluded that most of the risk factors found in this study have modifiable characteristics and can be minimized when infection prevention and control programs are effectively implemented in the hospital environment.

Keywords: *Enterobacteriaceae*; Cross Infection; Risk Factors; Drug Resistance, Microbial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURA 1. Curva ROC avaliando a capacidade preditiva do modelo final da análise multivariada utilizando a Regressão Logística Múltipla referente aos fatores de risco para IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017..... 38
- FIGURA 2. Curva de simulação de chance de infecção, por paciente, entre o grupo caso e controle com base no modelo final da análise multivariada utilizando a Regressão Logística Múltipla referente aos fatores de risco para IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017..... 39
- FIGURA 3. Curva de simulação de chance de infecção com base no modelo final da análise multivariada utilizando a Regressão Logística Múltipla referente aos fatores de risco para IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017..... 40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características sociodemográficas dos pacientes internados no hospital de estudo, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.....	31
TABELA 2. Perfil das IRAS causadas por enterobactérias portadoras do gene bla _{KPC} (n=82), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.....	32
TABELA 3. Análise descritiva do perfil de sensibilidade por bactéria, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.....	33
TABELA 4. Associação dos períodos de internação hospitalar prévia até um ano, internação atual, internação em UTI e uso de antibióticos com as IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.....	34
TABELA 5. Análise univariada dos fatores sociodemográficos associados às IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.....	34
TABELA 6. Análise univariada dos fatores de risco relacionados às IRAS, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.....	35
TABELA 7. Modelo final da análise multivariada utilizando a regressão logística múltipla referente aos fatores de risco para IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATB	- Antibiótico
CDC	- <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CDL	- Cateter de Duplo Lúmen
CLSI	- <i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i>
COEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CVC	- Cateter Venoso Central
EPC	- Enterobactérias produtoras de Carbapenemase
EPC-KPC	- Enterobactérias produtoras de Carbapenemase portadoras do gene bla _{KPC}
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
IC95%	- Intervalo de Confiança de 95%
ICS	- Infecção de Corrente Sanguínea
IRAS	- Infecção relacionada à Assistência à Saúde
KPC	- <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtoras de Carbapenemase
LACEN	- Laboratório Central de Saúde Pública
MDR	- Multidroga resistente
MIC	- Concentração Inibitória Mínima
NHSN	- <i>National Healthcare Safety Network</i>
NNIS	- <i>National Nosocomial Infections Surveillance</i>
OR	- <i>Odds Ratio</i>
RA	- Resistência Antimicrobiana
ROC	- <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
SACIH	- Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar
SCIH	- Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SVD	- Sonda Vesical de Demora
TOT	- Tubo Orotraqueal
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS.....	18
1.1.1 Objetivo geral.....	18
1.1.2 Objetivos específicos.....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
3 METODOLOGIA	24
3.1 Delineamento da pesquisa	24
3.2 Local do estudo.....	24
3.3 Cálculo e tamanho da amostra	25
3.4 Critérios de inclusão	25
3.5 Variáveis do estudo.....	25
3.5.1 Variável resposta.....	25
3.5.2 Variáveis explicativas	26
3.6 Coleta de dados.....	27
3.7 Análise dos dados	28
3.8 Aspectos éticos	29
4 RESULTADOS.....	31
4.1 Análise descritiva da população	31
4.3 Análise descritiva das infecções relacionadas à assistência à saúde referente aos pacientes-caso do estudo.....	32
4.4 Análise univariada	33
4.5 Análise multivariada	37
5 DISCUSSÃO.....	42
6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
7 REFERÊNCIAS	50
APÊNDICES E ANEXOS.....	57

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são infecções que ocorrem durante ou após três dias de admissão e dizem respeito aos procedimentos decorrentes da assistência ao paciente no espaço nosocomial bem como em instituições de longa permanência, ambulatórios e domicílio (*Home Care*) (CDC, 2017; MCKIBBEN et al., 2005). Representam um grave problema de saúde pública mundial, pois acarretam o prolongamento do tempo de internação, a elevação dos custos assistenciais e o aumento da morbimortalidade nos serviços de saúde (ALLEGIANZI et al., 2011; CDC, 2007).

A prevalência destas infecções em países em desenvolvimento é de 15,5%, bem superior à taxa dos países desenvolvidos que varia entre 4,5 e 7,1% (ALLEGIANZI et al., 2011). Estima-se que na Europa, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência atinja cerca de 4 milhões de pacientes internados/ano. Nos Estados Unidos, anualmente, são notificadas 1.7 milhões de IRAS com registros acima de 90.000 óbitos (WHO, 2011; MCKIBBEN et al., 2005). No Brasil, os dados sobre a magnitude dessas infecções ainda são limitados. Sabe-se que o último estudo de abrangência nacional mostrou uma prevalência de 15% nos hospitais (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014).

Os antibióticos (ATB) revolucionaram o tratamento das IRAS representando um grande avanço para a medicina moderna (QUEIROZ et al., 2012). No entanto, o uso empírico, indiscriminado e irracional dessas substâncias tornou-se um fator exponencialmente perigoso para o desenvolvimento da Resistência Antimicrobiana (WHO, 2014; CDC, 2013; QUEIROZ et al. 2012). A Resistência Antimicrobiana (RA) compromete a efetividade dos tratamentos infecciosos tendo em vista a limitação terapêutica. Pode ocorrer de forma intrínseca conforme as características naturais da bactéria, por mutações decorrentes de erros na replicação do DNA ou por resistência transferível caracterizada pelas formas de transformação, transdução e conjugação decorrentes da lise celular com liberação dos genes de resistência nos cromossomos e plasmídeos de um microrganismo para outro receptor (LIN et al., 2015; BLAIR et al., 2015; WHO, 2014; CDC, 2013).

A origem da resistência aos antibióticos é obscura (HAWKEY, 1998). Alexander Fleming relatou resistência intrínseca de algumas bactérias após o processo de descoberta da Penicilina (FLEMING, 1929). Durante as décadas de 50 e 60, o uso desenfreado de novas classes antimicrobianas promoveu a seleção dos genes de resistência. Nos anos de 1980 e

1990, o constante uso abusivo dessas substâncias na área clínica, industrial e comercial agravou a magnitude da disseminação da RA ao redor do mundo (TAVARES, 2000). Em 1998, a ameaça deste fenômeno para a saúde pública e o meio ambiente promoveu um evento continental na Dinamarca reunindo diversos representantes da União Européia para discutir sobre a intensidade da resistência bacteriana aos antibióticos e as formas de prevenção e controle desses microrganismos invisíveis (EARSS, 2008).

Na atualidade, os Estados Unidos registram, aproximadamente, 23.000 mortes por infecções cujo agente etiológico apresenta resistência a determinadas classes de antibióticos (CDC, 2013). As estimativas anuais de custos adicionais para tratar essas IRAS ultrapassam a barreira de 20 bilhões de dólares que geram 8 milhões de dias de internações adicionais (WHO, 2014; CDC, 2013).

Dentre as bactérias de importância epidemiológica que apresentam um crescimento desenfreado em seu perfil de resistência, destacam-se as Enterobactérias produtoras de Carbapenemase (EPC) (CDC, 2013; TAVARES, 2000). Estes microrganismos são bacilos gram-negativos pertencentes à flora intestinal humana e animal que apresentam resistência aos carbapenêmicos que são drogas de estrutura química semelhante a das penicilinas, mas, no entanto, possuem maior potência e um espectro antibacteriano mais amplo (SHANMUGAM; MEENAKSHISUNDARAM; JAYARAMAN, 2013; KILONZONTHENGE; ROTICH; NAHASHON, 2013; NAGARAJ et al., 2012).

Essas enterobactérias, também denominadas microrganismos multidroga resistentes (MDR), produzem a enzima carbapenemase que hidrolisa a ação dos carbapenêmicos e outros antibióticos beta-lactâmicos como os monobactâmicos e as cefalosporinas, inativando a função dos receptores celulares durante a execução terapêutica (CDC, 2015; MAGIORAKOS et al., 2012; QUEENAN; BUSH, 2007). Nos Estados Unidos, anualmente, são notificadas cerca de 140 mil infecções causadas por *Enterobacteriaceae*, sendo que dessas, mais de 9 mil estão relacionadas à produção de carbapenemase, registrando mais de 600 mortes/ano (CDC, 2013). Na Europa, entre 2013 e 2015, todos os países notificaram a ocorrência de EPC, gerando preocupações aos sistemas de saúde devido à séria ameaça aos tratamentos disponíveis (ECDC, 2015).

As enterobactérias podem produzir vários genes produtores de carbapenemase disseminados pelos plasmídeos, a saber, *SPM*, *VIM*, *IMP*, *OXA-23* e *bla_{KPC}*. Desses, destaca-se o gene *bla_{KPC}*, enzima identificada pela primeira vez em 1996 nos EUA na enterobactéria denominada *Klebsiella pneumoniae*, justificando o nome de KPC (*Klebsiella pneumoniae*

produtora de carbapenemase) (PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS; FLIGOU; BARTZAVALI et al., 2017; BOGAERTS; CUZON; EVRARD, 2016; ANVISA, 2013; MUNOZ-PRICE, QUINN, 2009). No Brasil, os primeiros relatos de KPC ocorreram em 2006, identificados em quatro pacientes internados em uma UTI na cidade de Recife-PE (MONTEIRO; SANTOS; ASENSI, 2009).

A alta capacidade de disseminação dos genes bla_{KPC} entre as enterobactérias e seu impacto na elevação da morbimortalidade entre pacientes no ambiente hospitalar chamou a atenção da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que ressaltou que a equipe multidisciplinar deve estar mais atenta às ações de prevenção e controle desses microrganismos para redução de agravos à saúde (ANVISA, 2013). Neste caso, é necessário que o profissional tenha conhecimento das condições que favorecem o desenvolvimento de infecção por esses microrganismos no ambiente hospitalar para direcionamento adequado da conduta terapêutica (PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS et al., 2017; MARIAPPAN; SEKAR; KAMALANATHAN, 2017; POOLEA et al., 2016; WANG et al., 2016; DICKSTEINA et al., 2016; TORRES-GONZALEZ et al., 2015).

As enterobactérias produtoras de carbapenemase portadoras do gene bla_{KPC} (EPC-KPC) se disseminam de forma rápida e, por limitarem as opções terapêuticas para os pacientes infectados, acabam se associando a uma alta taxa de mortalidade (PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS et al., 2017; MUNOZ-PRICE; QUINN, 2009). Esta séria ameaça à saúde pública tem exigido medidas para redução do risco de transmissão desses microrganismos. Dentre as principais recomendações, destacam-se a rápida detecção laboratorial, a identificação precoce dos fatores de risco, medidas de precaução de contato e o uso racional de antimicrobianos (CDC, 2015; ANVISA, 2013). Sabe-se que a ausência dessas medidas preventivas contribui para elevação das colonizações e, conseqüentemente, das IRAS causadas por EPC-KPC no ambiente hospitalar, impactando negativamente na qualidade de vida do paciente devido ao prolongamento do tempo de internação, aumento da morbimortalidade e dos custos assistenciais (CDC, 2015; TACCONELLI; CATALDO; DANCER, 2014; ANVISA, 2013).

Os estudos epidemiológicos internacionais também reforçam que a rápida detecção microbiológica e a identificação precoce de fatores de risco para infecção pelo gene bla_{KPC} são responsáveis pelo controle da disseminação no ambiente e impactam no declínio da mortalidade causada por este patógeno. Os pacientes internados no ambiente hospitalar e expostos a fatores de risco, tais como internação em UTI, procedimentos invasivos,

colonização por microrganismos e o uso prévio de antibióticos tem maior chance de desenvolver infecção quando comparados aos não expostos, no entanto, ainda não há um consenso na literatura sobre quais fatores de risco estão diretamente associados às IRAS causadas por EPC-KPC (MARIAPPAN; SEKAR; KAMALANATHAN, 2017; MADUEÑO et al., 2017; WANG et al., 2016; PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2013). No Brasil, os estudos ainda são limitados em relação ao gene específico (ABBOUD et al., 2016; BORGES et al. 2015; NORCIA; CAPOBIANGO; VESPERO, 2015), motivando os pesquisadores deste estudo a seguinte pergunta: quais os fatores de risco das IRAS causadas por EPC-KPC no ambiente hospitalar?

Por meio da identificação desses múltiplos fatores causais poder-se-á planejar ações que reduzam a chance de infecção relacionada à assistência. Sendo assim, espera-se que este estudo forneça informações que permitirão subsidiar condutas mais eficazes para redução dos riscos de infecções causadas por EPC-KPC nos serviços de saúde, contribuindo para diminuição de complicações mais severas e até a morte. Esta pesquisa poderá fornecer informações que chamem a atenção dos gestores em saúde para traçar ações efetivas nos aspectos relacionados à temática proposta levando a conhecer os fatores de risco que desenvolvem IRAS quando comparados aos pacientes não expostos a tal risco.

OBJETIVOS

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

- Avaliar fatores de risco associados às infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por EPC-KPC no ambiente hospitalar.

1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar o perfil dos pacientes que adquiriram IRAS causadas por EPC-KPC;
- Identificar o perfil epidemiológico das IRAS causadas por EPC-KPC no ambiente hospitalar;
- Identificar o perfil microbiológico dessas enterobactérias associadas às IRAS;
- Identificar a mortalidade dos pacientes pertencentes ao grupo caso;
- Propor um modelo de predição de risco para IRAS causadas por EPC-KPC.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

As Infecções Hospitalares (IH) são relatadas desde a criação dos primeiros hospitais. Na idade média, as doenças epidêmicas começaram a ser associadas com microrganismos que eram transmitidos de forma cruzada. Desde então, surgiram às preocupações em relação às formas de prevenção e controle da disseminação deste agravo (FONTANA, 2006).

Atualmente, o termo IH foi substituído por Infecção relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) que englobou todos os estabelecimentos que prestam cuidados ao paciente. Essas infecções representam um grave problema de saúde pública que impacta no prolongamento do tempo de internação, elevação dos custos assistenciais e o aumento da morbimortalidade nos serviços de saúde (ALLEGIANZI et al., 2011; CDC, 2007).

Na Europa, estima-se que a incidência atinja cerca de 4 milhões de pacientes internados/ano. Nos Estados Unidos, anualmente, são notificadas aproximadamente 1.7 milhões de IRAS com registros totais acima de 90.000 óbitos. Além disso, sabe-se que o alto risco de mortalidade relacionada às IRAS, em torno de 50%, está atribuído a realização de procedimentos invasivos, às características de base dos pacientes, à topografia das infecções e ao uso de antimicrobianos inadequados (SOUZA et al., 2015; WHO, 2014; ALLEGIANZI et al., 2011).

As IRAS estão diretamente associadas com um agente infeccioso e este, ao perder a suscetibilidade aos antimicrobianos passa a ser considerado um microrganismo resistente. Por esse motivo, torna-se importante o conhecimento dos diversos mecanismos de resistência antimicrobiana para que se faça uma escolha terapêutica adequada, reduzindo assim, o uso desnecessário com essas substâncias (LIN et al., 2015; CDC, 2013).

Em relação aos mecanismos de resistência, Blair et al. (2015) relata que pode ocorrer de forma intrínseca por mutações decorrentes de erros nos genes cromossômicos ou por transferência genética horizontal. A primeira, respectivamente, depende das características estruturais ou funcionais da bactéria e geralmente, acontece pela ausência de alvo susceptível de um determinado antibiótico. Já a resistência transferível horizontal surge pela troca de informações genéticas por meio das formas de transformação, transdução e conjugação. Esses processos decorrem da lise celular com liberação dos genes de resistência nos cromossomos e

plasmídeos de um microrganismo para outro receptor (BLAIR et al., 2015; WHO, 2014; CDC, 2013).

Vale à pena ressaltar que existem mecanismos mais severos de resistência que são classificados em três grandes grupos, sendo eles, a diminuição da concentração intracelular do ATB resultante da baixa penetração na bactéria, a modificação do alvo do ATB por mutação e também pela inativação do ATB por hidrólise ou modificação. A alteração do local-alvo onde atua determinado antimicrobiano constitui um dos mais importantes mecanismos de resistência, impedindo neste caso que haja qualquer efeito inibitório ou bactericida das substâncias nos alvos celulares dos agentes etiológicos (LIN et al., 2015; BLAIR et al., 2015).

No contexto da Resistência Antimicrobiana destacam-se os vários fatores que contribuem para a emergência do fenômeno, em especial, o uso de antibióticos sem a indicação adequada, a dose incorreta e o tempo de uso prolongado. Segundo Carrara, Strabelli e Uip (2017) a origem da resistência pelos microrganismos é multifatorial. Em virtude disso, não há uma medida única para o controle da disseminação das bactérias multirresistentes no ambiente hospitalar.

Dentre os diversos microrganismos que apresentam alterações no seu perfil de resistência, destacam-se as Enterobactérias produtoras de Carbapenemase (EPC). As enterobactérias são microrganismos que habitam a flora intestinal humana e animal e são consideradas patógenos humanos comuns responsáveis por infecções como a cistite e a pielonefrite (NORDMANN; NAS; POIREL, 2011). Neste caso, estes microrganismos apresentam resistência aos carbapenêmicos, a saber, meropenem, imipenem e ertapenem, que são drogas consideradas de última linha de defesa contra infecções por microrganismos multirresistentes. Desde a década de 1980, esses antimicrobianos vêm sendo utilizados no tratamento de infecções intra-abdominais, infecções complicadas de pele, do trato urinário e infecções de pé diabético (TISCHENDORF et al., 2016; QUEIROZ et al., 2012).

As enterobactérias podem produzir vários genes produtores de carbapenemase disseminados pelos plasmídeos, a saber, *SPM*, *VIM*, *IMP*, *OXA-23* e *bla_{KPC}* (PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS et al., 2017; ANVISA, 2013). Desses, destaca-se o gene *bla_{KPC}*, enzima identificada pela primeira vez na enterobactéria denominada *Klebsiella pneumoniae*. Segundo a ANVISA (2013), a disseminação do gene *bla_{KPC}* entre as enterobactérias é um grave problema de saúde pública que afeta diretamente os tratamentos clínicos em vários serviços de saúde brasileiros. Desde os primeiros relatos no Brasil, em

2006, os casos emergentes vêm alertando sobre a importância do controle da disseminação destes microrganismos e para isso, é necessário um grande esforço por parte da multidisciplinar para redução dos agravos infecciosos (MONTEIRO; SANTOS; ASENSI, 2009).

O *Center for Disease Control and Prevention* (2015) também alertou sobre o forte potencial de disseminação dos genes bla_{KPC} entre os diversos países intercontinentais e reforçou por meio de um *Guideline* que estes microrganismos devem ser reconhecidos como peças-chave fundamentais para a elaboração de diretrizes de prevenção e controle de infecções. Nesse caso, é necessário que as medidas preventivas sejam adotadas na sua totalidade para que se obtenha êxito na redução da propagação destes agentes infecciosos entre os serviços de saúde, levando em conta o contexto epidemiológico atual.

Sabe-se que a higienização das mãos, as precauções de contato, a rápida detecção laboratorial, a identificação precoce de fatores de risco, a limpeza ambiental eficaz e o gerenciamento de antimicrobianos no ambiente hospitalar são medidas extremamente importantes que contribuem para eliminar ou minimizar os agravos inesperados causados pelas enterobactérias portadoras do gene bla_{KPC}. Além disso, é importante que haja um manuseio correto de dispositivos invasivos por parte dos profissionais de saúde, como por exemplo, o cateter venoso central e também, a prescrição do banho diário utilizando a clorexidina nos pacientes internados para redução da colonização por enterobactérias resistentes, principalmente nas UTIs (CDC, 2015; ANVISA, 2013).

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo caso-controle. Pacientes positivos para EPC-KPC fizeram parte do grupo caso e os negativos do grupo controle. Todos os pacientes diagnosticados com o gene bla_{KPC} tiveram confirmação fenotípica pelo laboratório do hospital de estudo e genotípica pelo Laboratório Central de Saúde Pública – LACEN/MG (ANVISA, 2013).

3.2 Local do estudo

A pesquisa foi realizada nas unidades de internação e de terapia intensiva de um hospital particular geral de Belo Horizonte. A instituição, criada em 2002, tem destaque para as especialidades de ortopedia, neurocirurgia, cirurgia geral e buco-maxilo e oferece, também, pronto-socorro, unidade de tratamento intensivo (UTI), hemodinâmica e avançado centro cirúrgico. Possui 180 leitos, sendo 150 de internação e 30 de UTI. Conta com 12 salas cirúrgicas e pronto-socorro 24 horas nas especialidades de ortopedia, cirurgia geral, cardiologia, otorrino e clínica médica.

A instituição possui uma média de 1.130 pacientes internados por mês e realiza aproximadamente 7.389 cirurgias ao ano. As unidades de internação e de terapia intensiva contam com uma equipe de enfermeiros, médicos e fisioterapeutas especializados, além de um sistema de informática com acesso ao prontuário informatizado. Os dados epidemiológicos nestes setores são feitos por meio de busca ativa prospectiva pelos enfermeiros do Serviço de Controle de Infecção conforme a metodologia do sistema NHSN – *National Healthcare Safety Network*, do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), adaptada por Starling et al. (1993), com apoio de um *software* de Controle de Infecções Hospitalares.

3.3 Cálculo e tamanho da amostra

Para a seleção da amostra foi utilizada uma razão de dois controles para cada caso (2:1). Constituiu-se de 82 pacientes casos e 164 controles, totalizando 246 pacientes. Entre 2009 e 2016, foram notificadas 1.443 enterobactérias no hospital de estudo. Dessas, 13% (n=188) foram positivas para o gene bla_{KPC}.

Todos os casos confirmados de IRAS causadas por EPC-KPC entre 2013 e 2016 foram incluídos no estudo (100%). Esse período de tempo foi escolhido pelo fato de o prontuário eletrônico no hospital de estudo ter sido implantado totalmente em junho/2012, os dados estarem incompletos e por ter havido uma grande reforma estrutural nas três UTIs do hospital no ano de 2012, que poderia contribuir para uma alteração do perfil microbiológico local.

Os pacientes do grupo controle foram sorteados aleatoriamente e pareados por sexo e idade proporcional. Para estes pacientes-controle foi utilizada amostragem aleatória sistemática por meio do relatório gerado pelo sistema de prontuários eletrônicos. A partir do número aleatório inicial foram escolhidos pacientes com intervalos a cada três indivíduos (PRODANOV; FREITAS, 2013).

3.4 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para a amostra de casos e controles deste estudo foram: (1) ter 18 anos ou mais de idade e (2) ter três dias ou mais de internação no ambiente hospitalar. Segundo o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) e Ministério da Saúde do Brasil configuram-se IRAS quando a data do evento ocorre durante o terceiro dia de admissão ou após este período (CDC, 2017; BRASIL, 1998).

3.5 Variáveis do estudo

3.5.1 Variável resposta

Infecção relacionada à assistência à saúde causada por EPC-KPC (não/sim).

3.5.2 Variáveis explicativas

Variáveis sociodemográficas: (1) idade em anos, (2) sexo (feminino, masculino), (3) cor da pele (branca, parda, negra), (4) escolaridade e (5) estado civil.

Variáveis relacionadas aos fatores de risco para infecção: (1) transferência de outra instituição (hospital, ambulatório, *home care* e instituição de longa permanência), (2) colonização prévia por microrganismos gram-negativos levando em conta as bactérias detectadas em exames prévios ao período de estudo, (3) uso de imunossupressores para tratamentos oncológicos, (4) uso de corticóides, (5) presença de comorbidades. Se sim, quais: diabetes, cardiopatia, doenças pulmonares crônicas, doenças renais que requerem diálise, câncer (doença ativa), doenças hematológicas, (6) internação hospitalar prévia considerando um período de até um ano e número de dias, (7) internação em UTI considerando o período de estudo e o número de dias de estadia. Nos pacientes-caso, considerou-se o período de internação em UTI da admissão até a data do evento infeccioso, (8) internação atual considerando o período de estudo. Nos pacientes-caso, considerou-se o período de internação da admissão até a data do evento infeccioso, nos pacientes controles considerou o período da admissão até a data de saída, (9) procedimento cirúrgico realizado na internação atual ou até um mês antes da data de admissão nos procedimentos sem próteses e até três meses quando houvesse próteses, (10) presença de procedimentos invasivos antes da positividade da cultura microbiológica, considerando o período de estudo. Se sim, quais: tubo orotraqueal (TOT), sonda vesical de demora (SVD), cateter venoso central (CVC) nos sítios de inserção: subclávia, jugular e/ou femoral, cateter de duplo lúmen (CDL) e/ou outros, (11) uso prévio de antimicrobianos. Se sim, avaliar o nome e o número de dias de uso (12) solução de continuidade da pele. Se sim, quais: ferida cirúrgica, lesão por pressão e/ou outros.

Variáveis relacionadas aos dados epidemiológicos das IRAS: (1) bactéria (gênero e espécie), (2) espécime do isolado (material coletado), (3) topografia da infecção relacionada à assistência à saúde de acordo com os critérios avaliados pelos profissionais do SCIH baseados no NHSN do CDC dos Estados Unidos, (4) concentração mínima inibitória (MIC) (sensível/intermediário/resistente) dos antimicrobianos que seguem os padrões do CLSI (CLSI, 2014; CLSI, 2012) e o (5) desfecho do paciente (alta/transferência/óbito).

3.6 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre janeiro e maio de 2017 pelo próprio pesquisador por meio de busca no Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar (SACIH) e prontuário eletrônico do paciente. O SACIH é utilizado por diversos hospitais de Belo Horizonte e outras regiões para o controle das IRAS. O programa foi criado e validado em 1993 por médicos, estatísticos e analistas de sistema por meio da metodologia adaptada do *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) do CDC dos Estados Unidos. Este sistema é interativo com os profissionais do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar para o lançamento de dados íntegros e fidedignos. O SACIH possui como ferramenta um pacote gráfico-estatístico fundamentado numa base de dados eficaz no suporte ao controle de IRAS (STARLING; PINHEIRO; COUTO, 1993).

Foram utilizados três formulários para coleta de dados para esta finalidade:

- 1) *Sociodemográfico* (APÊNDICE A): objetivou traçar o perfil de todos os participantes e incluiu idade, sexo, cor da pele e escolaridade.
- 2) *Sobre fatores de risco* (APÊNDICE B): objetivou identificar os fatores de risco dos pacientes que desenvolveram IRAS causadas por EPC-KPC (casos) ou que estivessem internados, expostos a riscos semelhantes e que não desenvolveram infecção por esses microrganismos MDR (controles). Este formulário foi construído com base na literatura, experiência dos pesquisadores, estatístico e médicos infectologistas que atuam no controle de infecções hospitalares há mais de 23 anos.
- 3) *Sobre epidemiologia das IRAS causadas por EPC-KPC* (APÊNDICE C): objetivou agregar as informações das infecções relacionadas à assistência de cada paciente-caso do estudo.

Coleta de material biológico: a coleta dos espécimes, tais como sangue, urina, lavado broncoalveolar, secreção de ferida e/ou outros foi realizada pelos técnicos de patologia clínica do hospital de estudo, armazenada em tubos de coleta de sangue e/ou frasco estéril e encaminhada para o laboratório de análises clínicas para realização do método de cultura específica e automação.

A detecção de uma enterobactéria produtora de carbapenemase ocorria por meio do perfil de sensibilidade e resistência pela Concentração Inibitória Mínima (MIC) e pelo Teste de Hodge Modificado (THM) realizados pelo próprio hospital. Após esta detecção inicial, o microrganismo isolado era encaminhado ao LACEN/MG para execução da metodologia de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para identificação molecular do gene *bla_{KPC}*. Todas as metodologias seguiam os parâmetros determinados pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute* e Nota técnica 01/2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (CLSI, 2014; ANVISA, 2013; CLSI, 2012).

3.7 Análise dos dados

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória dos dados e análise estatística descritiva para apresentação de valores absolutos e porcentagens relacionadas ao perfil sociodemográfico e das infecções relacionadas à assistência. Posteriormente foram feitas análises univariadas para identificação dos fatores de risco associados com a infecção causada por EPC-KPC por meio de tabelas com cálculo de estimativas pontuais e por intervalos de confiança de 95% (IC95%) para a razão das chances *Odds Ratio* (OR) (SOARES & SIQUEIRA, 2002).

O teste de hipótese foi avaliado por meio do teste de qui-quadrado e, quando necessário, utilizou-se o teste exato de Fisher, que considerou um nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) para testes bilaterais. As variáveis contínuas não paramétricas foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. A análise multivariada foi realizada por regressão logística (ALTMAN, 1991). Foram incluídas todas as variáveis que obtiveram valor de $p<0,20$. Pelo critério *backward* e teste de Wald foram retirados as variáveis menos significativas uma a uma para o ajuste do modelo final que representou apenas as variáveis que obtiveram valor de $p<0,05$. Todas as análises foram realizadas no programa *EPI INFO*[®] versão 7.

Para avaliação da capacidade preditiva do modelo final da análise multivariada foi utilizada a Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) que considerou a sensibilidade versus 1-especificidade para todos os possíveis pontos de corte entre 0 e 1. Além da curva ROC, foram realizados cálculos da predição da chance de infecção baseados nos fatores de risco encontrados no modelo final da análise multivariada, ambos calculados pelo

programa *Microsoft Excel*[®] 2013. Para o segundo, respectivamente, foi utilizada a seguinte fórmula:

$$P = \frac{\exp(-5,7 + 2,4X_1 + 3,0X_2 + 3,4X_3 + 4,9X_4 + 0,3X_5)}{1 + \exp(-5,7 + 2,4X_1 + 3,0X_2 + 3,4X_3 + 4,9X_4 + 0,3X_5)}$$

Onde: P = chance de infecção

X_1 = Colonização prévia por microrganismos (0 ou 1)

X_2 = Câncer (0 ou 1)

X_3 = Cateter de duplo lúmen (0 ou 1)

X_4 = Lesão por pressão (0 ou 1)

X_5 = Dias de internação em UTI (dias) (SOARES & SIQUEIRA, 2002; ALTMAN, 1991)

3.8 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pelo CEP do hospital onde foi desenvolvido o estudo com os números de protocolo CAAE: 60621616.8.0000.5149 (UFMG) e CAAE: 60621616.8.3001.5126 (Hospital).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva da população

A amostra do estudo foi composta por 82 (33,3%) casos e 164 (66,6%) controles, em um total de 246 pacientes. A média da idade nos dois grupos foi de 71 anos ($dp\pm 13,6$), sendo a idade mínima de 30 e máxima de 93 anos. A maioria dos pacientes, tanto no grupo caso quanto o grupo controle, foi do sexo masculino, casados, de cor branca e com ensino médio concluído (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes internados no hospital de estudo, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis	Casos (n=82)		Controles (n=164)	
	n	%	n	%
Sexo				
Feminino	28	34	56	34
Masculino	54	66	108	66
Estado civil				
Casado	47	57	108	66
Separado/Viúvo	23	28	27	16
Solteiro	12	15	29	18
Cor				
Branca	54	66	105	64
Negra	18	22	36	22
Parda	10	12	23	14
Escolaridade				
Ensino fundamental	15	18	27	16
Ensino médio	40	49	75	46
Graduação	26	32	50	30
Pós-graduação	1	1	12	7

Em relação aos casos, o tempo de internação total considerando o período atual de estudo variou entre 7 e 235 dias, com média de 60,57 dias ($dp\pm 48,5$). Já nos controles o tempo foi bem menor, variando de 3 a 50 dias, com média de 8,27 dias ($dp\pm 7,45$). Os pacientes-caso que foram admitidos na UTI permaneceram internados entre 0 e 162 dias, com média de 29,2 dias ($dp\pm 29,5$). Da mesma forma, o tempo de UTI no grupo controle foi bastante menor, variando entre 0 e 17 dias, com média de 1,39 dias ($dp\pm 3,1$). O período de internação hospitalar prévia até um ano da data de internação dos participantes variou de 0 a 60 dias, com média de 8,26 dias ($dp\pm 12,3$). Nos pacientes-controle, variou de 0 a 27 dias, com média de 1,36 dias ($dp\pm 3,9$).

No primeiro grupo, respectivamente, o período de uso de antibióticos prévio variou entre 0 a 54 dias, com média de 14,1 dias ($dp\pm 11,9$). Neste caso destaca-se que a maioria dos pacientes utilizou pelo menos um antimicrobiano da classe dos carbapenêmicos (88%). Os controles receberam antibióticos em período inferior, que variou de 0 a 28 dias, com média de 1,74 dias ($dp\pm 3,9$).

4.3 Análise descritiva das infecções relacionadas à assistência à saúde referente aos pacientes-caso do estudo

A maioria das IRAS causadas por EPC-KPC ocorreu por *Klebsiella pneumoniae* (68%) e foram diagnosticadas no sangue (30%) e lavado broncoalveolar (22%). Em relação à topografia houve prevalência da infecção de corrente sanguínea (ICS) associada a cateter (30%). Na avaliação do desfecho, destacou-se uma taxa de mortalidade de 62% dos pacientes (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil das IRAS causadas por enterobactérias portadoras do gene bla_{KPC} (n=82), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis	n	%
Bactéria		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	68
<i>Serratia marcescens</i>	19	23
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	9
Espécime		
Sangue	25	30
Lavado broncoalveolar	22	27
Urina	18	22
Fragmento de tecido	7	9
Líquido abdominal	7	9
Ponta cateter	3	4
Topografia		
Infecção de corrente sanguínea associada a cateter	25	30
Infecção do trato urinário associada a cateter	18	22
Infecção do trato respiratório inferior, exceto pneumonia	16	20
Infecção de sítio cirúrgico	14	17
Pneumonia associada à ventilação	6	7
Infecção do sistema cardiovascular	3	4
Desfecho		
Alta/Transferência	31	38
Óbito	51	62

A tabela 3 mostrou o perfil de sensibilidade por microrganismo aos antimicrobianos testados por meio da MIC. Neste caso, observou sensibilidade nula (0%) aos carbapenêmicos meropenem, imipenem e ertapenem entre *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* e *Enterobacter cloacae*. O grupo das cefalosporinas, tais como cefepime, ceftazidima e ceftriaxona, também se mostraram muito reduzidas em relação à sensibilidade entre as enterobactérias.

Tabela 3. Análise descritiva do perfil de sensibilidade por bactéria, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.

Antibióticos	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=56)		<i>Serratia marcescens</i> (n=19)		<i>Enterobacter cloacae</i> (n=7)	
	n	%	n	%	n	%
Ácido nalidíxico	1	2%	5	26%	1	14%
Amicacina	44	79%	5	26%	3	43%
Amoxicilina/Ácido clavulânico	1	2%	2	11%	2	29%
Ampicilina	2	4%	2	11%	1	14%
Ampicilina/ Sulbactam	0	0%	2	11%	1	14%
Cefepime	6	11%	1	5%	0	0%
Cefoxitina	1	2%	8	42%	2	29%
Ceftazidima	0	0%	1	5%	0	0%
Ceftriaxona	1	2%	0	0%	0	0%
Cefuroxima	0	0%	3	16%	2	29%
Cefuroxima axetil	2	4%	5	26%	2	29%
Ciprofloxacino	19	34%	14	74%	5	71%
Colistina	47	84%	1	5%	7	100%
Ertapenem	0	0%	0	0%	0	0%
Gentamicina	29	52%	15	79%	5	71%
Imipenem	0	0%	0	0%	0	0%
Meropenem	0	0%	0	0%	0	0%
Piperacilina/Tazobactam	1	2%	5	26%	3	43%
Tigeciclina	30	54%	17	89%	3	43%
Trimetoprim/Sulfametoxazol	13	23%	8	42%	5	71%

4.4 Análise univariada

Os resultados mostraram que o período de internação hospitalar prévia, internação atual, internação em UTI e uso prévio de antibióticos foram associados às IRAS. Todas as variáveis representaram diferença estatisticamente significativa em relação à variável resposta ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4. Associação dos períodos de internação hospitalar prévia, internação atual, internação em UTI e uso de antibióticos com as IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis	Casos (n=82)			Controles (n=164)			p-valor
	Média	dp	Mediana	Média	dp	Mediana	
Internação hospitalar prévia (número de dias)	8,3	12,3	4	1,36	3,95	0	<0,001
Internação atual (número de dias)	60,6	48,5	45	8,27	7,45	5	<0,001
Internação em UTI (número de dias)	29,2	29,5	20	1,39	3,07	0	<0,001
Uso prévio de ATB (número de dias)	14,1	11,9	14	1,74	3,87	0	<0,001

Em relação aos fatores sociodemográficos relacionados às IRAS (Tab. 5), não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em relação à variável resposta ($p>0,05$).

Tabela 5. Análise univariada dos fatores sociodemográficos associados às IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis	Controles (n=164)	Casos (n=82)	p-valor
Estado civil			
Casado	108	47	0,21
Separado/Outros	27	23	
Solteiro	29	12	
Cor			
Branca	105	54	0,92
Negra	36	18	
Parda	23	10	
Escolaridade			
Ensino fundamental	27	15	0,25
Ensino médio	75	40	
Graduação	50	26	
Pós-graduação	12	1	

A chance de desenvolver IRAS foi maior entre os pacientes transferidos de outra instituição (OR: 7,2, IC95%: 3-18, $p<0,001$), os colonizados previamente por microrganismos gram-negativos (OR: 18,7, IC95%: 9-41, $p<0,001$), os com comorbidades, como por exemplo, o câncer como doença ativa (OR: 9,7, IC95%: 5-20, $p<0,001$) e os com internação hospitalar prévia (OR: 7,2, IC95%: 4-13, $p<0,001$) (Tabela 6).

Tabela 6. Análise univariada dos fatores de risco relacionados às IRAS, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis	Controles (n=164)	Casos (n=82)	OR	IC95%	p-valor
Transferência de outra instituição					
Não	157	62			
Sim	7	20	7,2	3-18	<0,001
Colonização prévia por gram-negativos					
Não	154	37			
Sim	10	45	18,7	9-41	<0,001
Uso de imunossupressor para tratamentos oncológicos*					
Não	162	70			
Sim	2	12	13,9	3-64	<0,001
Uso de corticóide*					
Não	162	78			
Sim	2	4	4,1	1-23	0,1
• Comorbidades associadas:					
<i>Diabetes</i>					
Não	144	61			
Sim	20	21	2,5	1-5	<0,001
<i>Cardiopatía</i>					
Não	148	63			
Sim	16	19	2,8	1-6	<0,001
<i>Doenças pulmonares crônicas</i>					
Não	156	70			
Sim	8	12	3,3	1-9	<0,001
<i>Doenças renais que requerem diálise</i>					
Não	150	64			
Sim	14	18	3,0	1-6	<0,001
<i>Câncer (doença ativa)</i>					
Não	150	43			
Sim	14	39	9,7	5-20	<0,001
<i>Doenças hematológicas*</i>					
Não	160	65			
Sim	4	17	10,5	3-32	<0,001
<i>Internação hospitalar prévia</i>					
Não	136	33			
Sim	28	49	7,2	4-13	<0,001

*Teste exato de Fisher.

A chance de adquirir IRAS foi maior, também, entre os pacientes internados em UTI (OR: 33,49, IC95%: 14-82, $p < 0,001$), os que foram submetidos a procedimentos invasivos ($p < 0,001$), os que usaram previamente antibióticos (OR:10,6, IC95%:6-20, $p < 0,001$) e os que apresentaram lesão por pressão (OR: 46,3, IC95%: 14-157, $p < 0,001$). Neste caso, 90% das lesões por pressão estavam localizadas na região sacral (Tabela 6).

Tabela 6. Análise univariada dos fatores de risco relacionados às IRAS, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017 (continuação).

Variáveis	Controles (n=164)	Casos (n=82)	OR	IC95%	p-valor
Internação em UTI					
Não	119	6			
Sim	45	76	33,6	14-82	<0,001
Procedimento cirúrgico					
Não	90	38			
Sim	74	44	1,41	1-2	0,224
• Procedimentos invasivos:					
<i>Tubo orotraqueal*</i>					
Não	159	43			
Sim	5	39	28,8	11-78	<0,001
<i>Sonda Vesical de Demora</i>					
Não	144	38			
Sim	20	44	8,3	4-16	<0,001
<i>Cateter Venoso Central</i>					
Não	147	22			
Sim	17	60	23,6	12-47	<0,001
<i>Cateter de Duplo Lúmen*</i>					
Não	161	71			
Sim	3	11	8,3	2-31	<0,001
Uso prévio de ATB					
Não	125	19			
Sim	39	63	10,6	6-20	<0,001
Solução de continuidade da pele:					
Não	94	21			
Sim	70	61	3,9	2-7	<0,001
<i>Ferida cirúrgica</i>					
Não	96	51			
Sim	68	31	0,8	0-1	0,679
<i>Lesão por pressão*</i>					
Não	161	44			
Sim	3	38	46,3	14-157	<0,001

*Teste exato de Fisher.

4.5 Análise multivariada

O modelo de regressão logística multivariada considerou todas as variáveis relacionadas aos fatores de risco que foram estatisticamente significativas na análise univariada ($p < 0,20$). As variáveis sociodemográficas não apresentaram diferenças significativas para serem incluídas no modelo de regressão ($p > 0,20$).

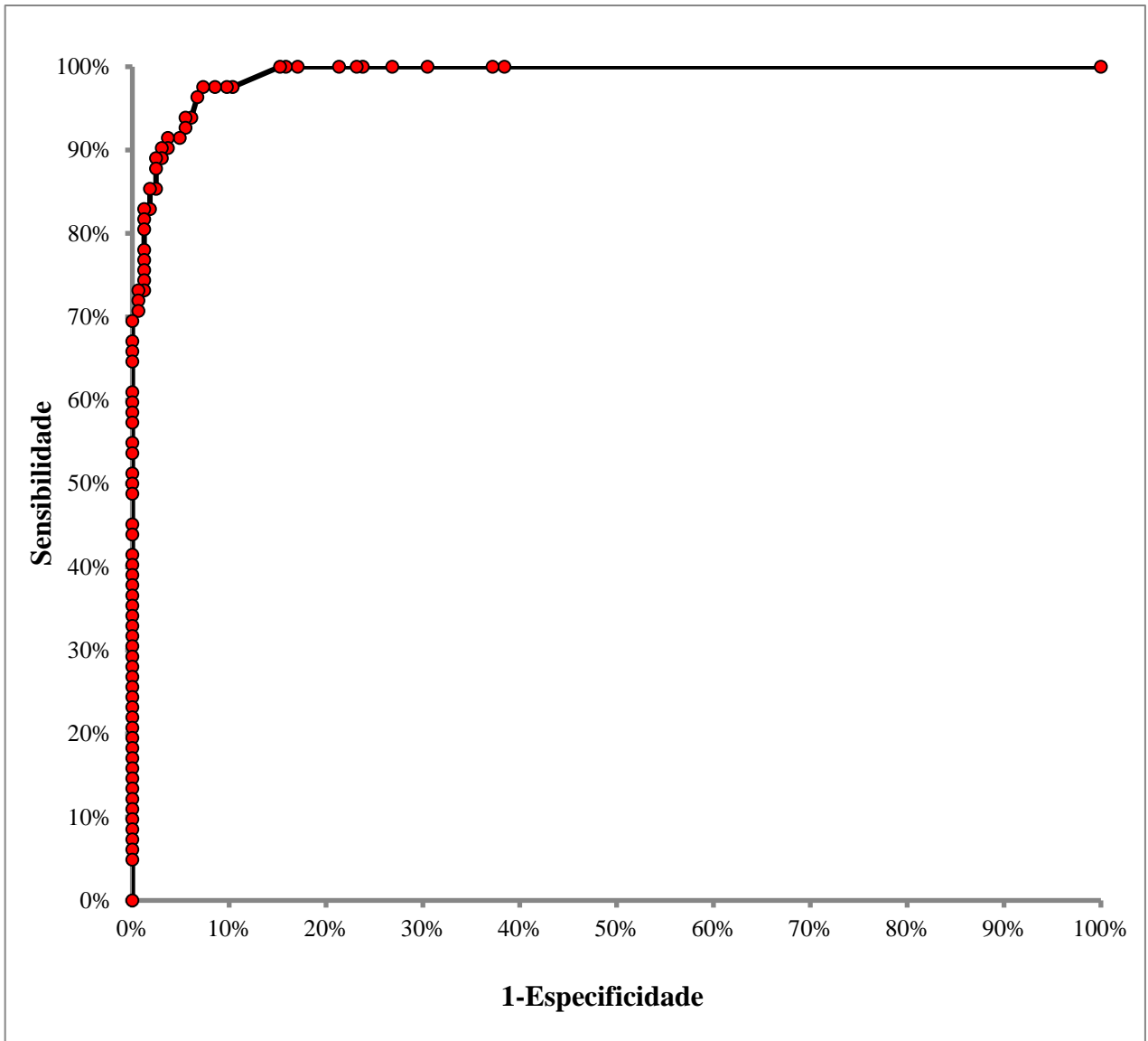
As variáveis colonização prévia, câncer, cateter de duplo lúmen, lesão por pressão e internação em UTI se mantiveram estatisticamente significativas no modelo final de regressão logística. Os pacientes colonizados previamente por microrganismos gram-negativos (OR: 10,7, IC95%:2-60, $p=0,007$), os com câncer (OR:20,8, IC95%:4-120, $p < 0,001$), os que estavam em uso de cateter de duplo lúmen (OR:30,5, IC95%:2-382, $p=0,008$), os com lesão por pressão (OR:136,2, IC95%:11-1623, $p < 0,001$) e os internados em UTI (OR:1,4, IC95%:1,2-1,6, $p < 0,001$) tiveram maior chance de desenvolver IRAS causadas por EPC-KPC em relação aos pacientes-controle (Tabela 7).

Tabela 7. Modelo final da análise multivariada utilizando a regressão logística múltipla referente aos fatores de risco para IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis	OR ajustada	IC 95%	p-valor
Colonização prévia	10,7	2-60	0,007
Câncer (doença ativa)	20,8	4-120	<0,001
Cateter de Duplo Lúmen	30,5	2-382	0,008
Lesão por pressão	136,2	11-1623	<0,001
Internação em UTI (dias)	1,4	1,2-1,6	<0,001

A área sob curva ROC avaliou a capacidade preditiva do modelo final da análise multivariada utilizando a regressão logística múltipla e mostrou bom desempenho global (0,99, IC95%: 0,992-0,998) em relação a sensibilidade de classificação do indivíduo como evento infeccioso (Figura 1). Sabe-se que quanto mais a área sob a curva se aproxima de 1, melhor é o performance do teste estatístico (LOPES et al., 2014).

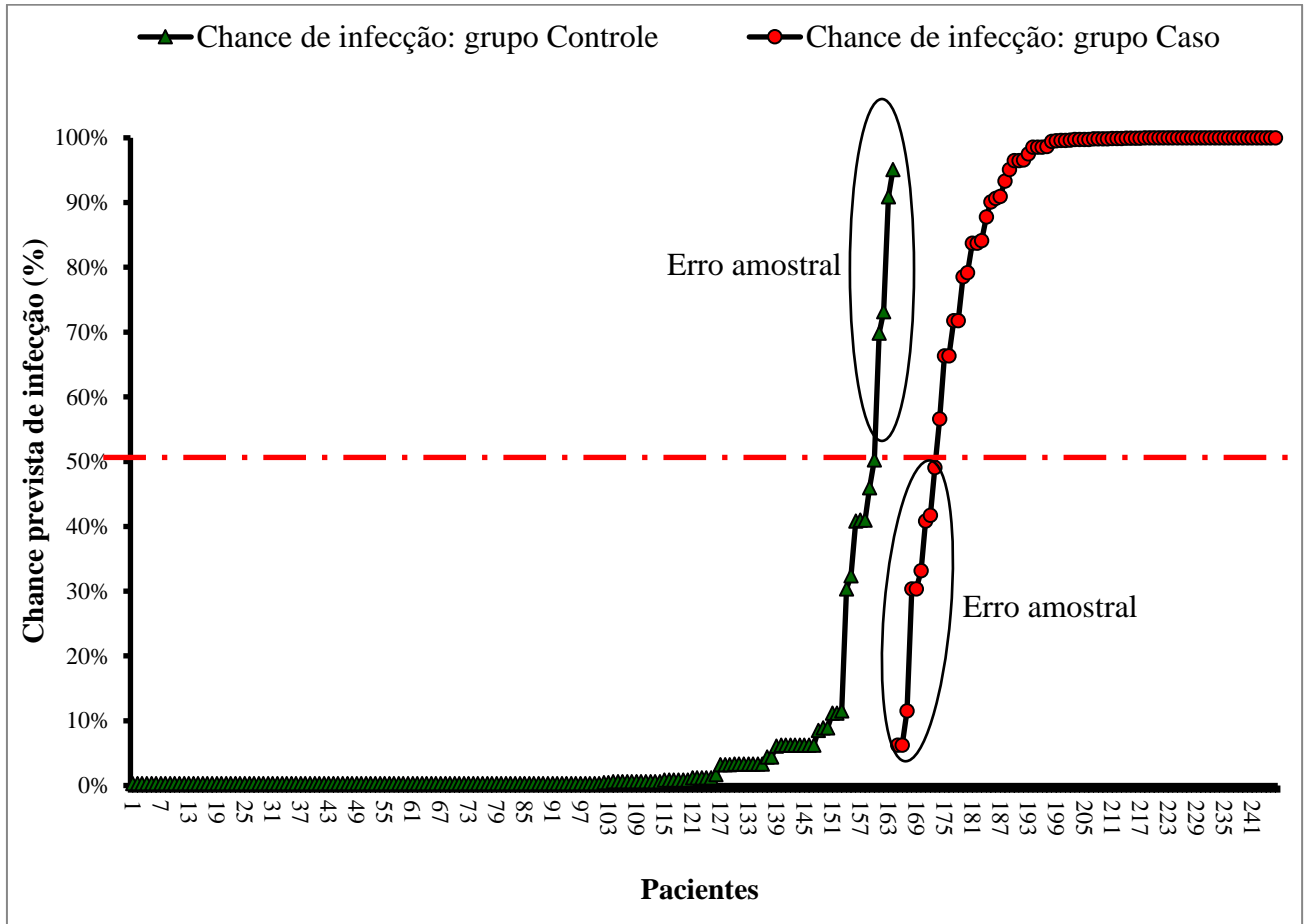
Figura 1. Curva ROC avaliando a capacidade preditiva do modelo final da análise multivariada utilizando a Regressão Logística Múltipla referente aos fatores de risco para IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.



Nota: área sob a curva ROC = 0,99 (IC95% = 0,992-0,998).

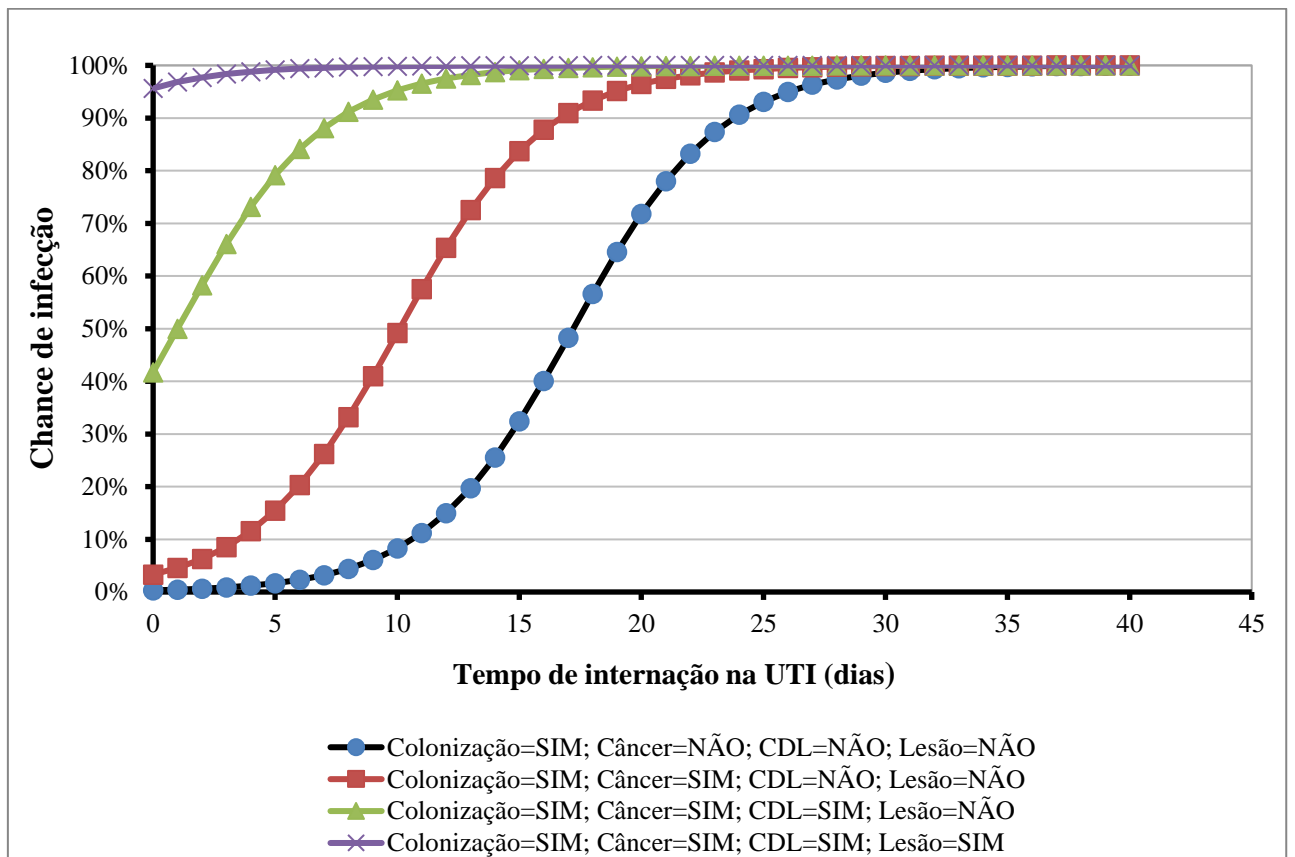
Os cinco fatores de risco que foram avaliados de forma individual, por paciente, com base no modelo final da análise multivariada mostraram por meio da curva de simulação de chance de infecção que o grupo-caso obteve uma chance prevista concentrada entre 90 e 100% pelo fato de possuírem maior número de fatores de risco, sendo bem superior ao grupo controle que permaneceu abaixo dos 10% (Figura 2).

Figura 2. Curva de simulação de chance de infecção, por paciente, entre o grupo caso e controle com base no modelo final da análise multivariada utilizando a Regressão Logística Múltipla referente aos fatores de risco para IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.



Verificou-se que o número de fatores de risco associados ao tempo de internação em UTI foi responsável pelo aumento da chance prevista de infecção no período de estudo. Os pacientes que apresentaram três fatores de risco tiveram 40% de chance de adquirir IRAS por EPC-KPC no primeiro dia de admissão. Já nos pacientes com quatro fatores de risco, a chance prevista de infecção foi bem maior, em torno de 95% no primeiro dia de internação em UTI (Figura 3).

Figura 3. Curva de simulação de chance de infecção com base no modelo final da análise multivariada utilizando a Regressão Logística Múltipla referente aos fatores de risco para IRAS causadas por EPC-KPC, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2017.



DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A média de idade entre os grupos deste estudo foi de 71 anos, bem superior aos dados existentes na literatura que variaram entre 49 e 64 anos (MARIAPPAN; SEKAR; KAMALANATHAN, 2017; CARRILHO et al., 2016; ZARKOTOU et al., 2011). Neste caso, a idade elevada foi atribuída, principalmente, ao perfil de pacientes atendidos na instituição, sendo esses, crônicos, com a necessidade de cuidados semi-intensivos e que permaneciam internados por um tempo maior. No entanto, a prevalência do sexo masculino, como também foi descrita por outros pesquisadores, não obteve uma explicação específica em relação aos eventos infecciosos (MARIAPPAN; SEKAR; KAMALANATHAN, 2017; CARRILHO et al., 2016; SEIBERT et al., 2014; ZARKOTOU et al., 2011).

A *Klebsiella pneumoniae* foi a espécie mais frequente, principalmente, no sangue e no lavado broncoalveolar. Carrilho et al. (2016), Abboud et al. (2016) e Dortet et al. (2014) mostraram a prevalência desse microrganismo nas infecções de corrente sanguínea (ICS) e destacaram sobre a importância do agente etiológico para o contexto epidemiológico atual. As infecções primárias da corrente sanguínea estão geralmente associadas ao uso de cateteres vasculares pelo fato desses dispositivos possuírem ligação direta com os vasos sanguíneos e tal invasibilidade, pode ser considerada uma porta de entrada de microrganismos (CARRARA; STRABELLI; UIP, 2017; DORTET et al., 2014; ZARKOTU et al., 2011).

Também, destacou-se a presença de enterobactérias em amostras de lavado broncoalveolar. Um estudo de revisão sistemática mostrou que o pulmão foi o sítio mais comum de infecções relacionadas à *Klebsiella pneumoniae* (TISCHENDORF; AVILA; SAFDAR, 2016). Outro estudo encontrou achado semelhante em secreções traqueais (SEIBERT et al., 2014), podendo inferir que existe uma afinidade dos microrganismos pelo trato respiratório inferior (PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2012).

Em relação ao desfecho dos pacientes do grupo caso, sendo estes que tiveram IRAS, destacou-se que a alta mortalidade de 62% observada nesta pesquisa foi similar a outros estudos que apresentaram taxas acima dos 50%. Tal variável pode ter sido considerada elevada devido à topografia das infecções, ao número de fatores de risco associados aos pacientes e aos tratamentos com antimicrobianos recebidos durante o período de internação. Além disso, os aspectos relacionados à complexidade do microrganismo, a gravidade do paciente, bem como suas comorbidades influenciam na alta mortalidade (MARIAPPAN;

SEKAR; KAMALANATHAN, 2017; CARRILHO et al., 2016; GIACOBBE et al., 2015; SOUZA et al., 2015; LUBBERT et al., 2014; ZARKOTOU et al. 2011).

As enterobactérias portadoras do gene bla_{KPC} contribuem para o fenômeno da RA que vem ultrapassando barreiras continentais e tornando-se um problema que afeta diretamente os tratamentos antimicrobianos atuais (BLAIR et al., 2015; WHO, 2014; CDC, 2013). Alterações no perfil de sensibilidade dos microrganismos vêm promovendo limitações terapêuticas e gerando uma inquietação em relação ao que vem sendo feito mundialmente para o combate a resistência (BLAIR et al., 2015; CDC, 2013).

Este estudo mostrou que os antimicrobianos do grupo dos carbapenêmicos tinham um perfil de sensibilidade muito reduzido conforme parâmetros descritos na Nota Técnica 01/2013 da ANVISA e *Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* do CDC de Atlanta (CDC, 2015; ANVISA, 2013). Estudo de Bratu et al. (2005) relatou que o perfil de sensibilidade neste grupo específico de antibióticos pode variar entre 0 e 4% quando testado em *Klebsiella pneumoniae*. Dados similares também foram encontrados nas espécies de *Serratia marcescens* e *Enterobacter cloacae* (RECHENCHOSKI et al., 2017; LEE et al., 2005). É importante ressaltar a ênfase que tem sido dada ao fato de a limitação terapêutica ser um problema decorrente da rápida disseminação dos genes de resistência entre a comunidade (RECHENCHOSKI et al., 2017; SEIBERT et al., 2014; BRATU et al., 2005).

No grupo das cefalosporinas observou-se baixa sensibilidade ao cefepime, ceftazidima e ceftriaxona. A gentamicina, pertencente ao grupo dos aminoglicosídeos foi considerada uma boa opção terapêutica, podendo a sensibilidade variar entre 52 e 79%. A tigeciclina também se mostrou uma boa indicação para o tratamento. Já a colistina mostrou-se eficaz no combate a *Klebsiella pneumoniae* (84%) e *Enterobacter cloacae* (100%), porém, não obteve a mesma sensibilidade para *Serratia marcescens* (5%). Isso pode ser atribuído à resistência já intrínseca ao antimicrobiano colistina entre a última espécie (MAGIORAKOS et al., 2012). No entanto, apesar da disponibilidade de algumas drogas para o tratamento dessas IRAS ainda há uma restrição para o uso das opções, sendo indicada a utilização da terapia combinada e/ou otimização da dose para diminuição da mortalidade (NI et al., 2016; MORRILL et al., 2015).

Vale à pena ressaltar também que na atualidade, as indústrias farmacêuticas têm reduzido investimentos para novas descobertas de antibióticos. A aprovação de novos

antimicrobianos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos reduziu 56% nos últimos 20 anos, alertando sobre a importância da criação de medidas que encorajem e facilitem o desenvolvimento de novas substâncias, principalmente para o combate às infecções causadas por microrganismos MDR (SPELLBERG, 2004).

Este estudo mostrou cinco fatores de risco associados às IRAS causadas por EPC-KPC, sendo eles: 1) a colonização prévia, 2) internação em UTI, 3) cateter de duplo lúmen, 4) lesão por pressão e o 5) câncer (doença ativa).

Os pacientes colonizados previamente por microrganismos gram-negativos tiveram maior chance de desenvolver IRAS causadas por enterobactérias portadoras do gene bla_{KPC} e por esse motivo, a variável foi considerada um importante fator de risco (GIACOBBE et al., 2015; PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2012). Estudo de Cronin et al. (2017) revelou que a colonização previa por gram-positivos também foi um fator contribuinte para às infecções relacionadas à assistência, atribuindo tal fato ao uso de antibióticos de amplo espectro que promove efeitos de seleção sob flora intestinal, desencadeando a resistência sob a microbiota local (CRONIN et al., 2017; GIACOBBE et al., 2015). Nesse sentido, os pesquisadores alertaram sobre a importância da implementação de medidas de controle, como por exemplo, as precauções de contato, para redução do risco de transmissão cruzada entre pacientes colonizados para outros susceptíveis (CDC, 2015; ANVISA, 2013; EVALINA et al., 2013).

No ambiente hospitalar, a Terapia Intensiva é uma área destinada à internação de pacientes graves e que podem ser portadores de microrganismos de importância epidemiológica (ANVISA, 2010). Os dados encontrados neste estudo mostraram que os pacientes internados em UTI tiveram maior chance de desenvolver infecções causadas por enterobactérias portadoras do gene bla_{KPC}. Outros pesquisadores não encontraram associações entre as duas variáveis, mas ressaltaram que o período de internação prolongado na área crítica pode contribuir para mortalidade daqueles pacientes que já estão infectados pelas enterobactérias produtoras de carbapenemase (MARIAPPAN et al., 2017; WANG et al., 2016; PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2013; PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2012). É importante reforçar que além da internação em UTI, os pacientes são submetidos frequentemente a procedimentos invasivos de rotina e expostos ao uso de antibióticos de amplo espectro que podem favorecer aquisição de IRAS.

Em relação aos procedimentos invasivos destacou-se que o cateter de duplo lúmen, que é um tipo de procedimento invasivo comumente implantado na UTI, apresentou forte associação em relação à variável dependente. Levando em conta que este dispositivo pode ser considerado um acesso vascular central, encontraram-se associações estatisticamente significantes em várias pesquisas (CRONIN et al., 2017; WANG et al., 2016; LING et al., 2015; PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2013). Os estudos de Carrilho et al. (2016) e Tumbarello et al. (2015) mostraram que as doenças renais e a diálise também são fatores que predispõe às infecções relacionadas à assistência e que podem estar interligados ao uso do duplo lúmen.

Ainda no ambiente hospitalar, as características clínicas e metabólicas dos pacientes internados podem contribuir para o rompimento da pele e assim, o maior órgão do corpo humano que promove barreira mecânica contra hospedeiros, pode ser invadido por microrganismos patogênicos (LIPSKY; SILVERMAN; JOSEPH, 2017; BORGHARDT et al., 2016). Neste estudo, a lesão por pressão, localizada principalmente na região sacral, apresentou-se como um fator de risco que predispõe as IRAS. Estudo de Murri et al. (2017) descreveu um caso de EPC-KPC encontrada em um paciente que apresentou infecção de pele e partes moles na região sacral. Ling et al. (2015) encontrou 10,4% dessas enterobactérias em tecidos de pacientes internados para cuidados terciários. No entanto, outros pesquisadores não encontraram associações entre as duas variáveis (CARRILHO et al., 2016; MEATHERALL et al., 2009). Sabe-se que a restrição ao leito, a internação prolongada e a mudança de decúbito ineficaz são fatores que podem ser trabalhados de forma preventiva pela equipe assistencial para evitar que outros agravos sejam desencadeados por esse evento adverso (BORGHARDT et al., 2016).

O câncer como doença ativa também se apresentou como um dos cinco fatores de risco entre o grupo caso e corroborou com Meatherall et al. (2009) que encontrou os diferentes tipos de cânceres associados as bacteremias causadas por *Klebsiella pneumoniae*. Porém, outros estudos não mostraram associações entre o câncer e às IRAS causadas por enterobactérias portadoras do gene *bla_{KPC}*. Infere-se que os procedimentos agressivos frequentemente utilizados para tratamento da doença bem como as repetidas hospitalizações para o tratamento quimioterápico contribuem para aquisição de microrganismos de importância epidemiológica que predispõe infecções no ambiente hospitalar. Mas é importante citar que na atualidade existe uma tendência para redução da mortalidade por

câncer devido diagnóstico precoce e os avanços tecnológicos mundiais (GUERRA et al., 2017; GIACOBBE et al., 2015).

Nesse sentido, verificou-se que a maioria dos cinco fatores de risco possui características modificáveis e, por isso, podem ser rapidamente reconhecidos pela equipe multidisciplinar e trabalhados precocemente no ambiente hospitalar para que não haja evolução para infecções causadas por EPC-KPC e até mesmo óbito acarretado por esses eventos. Em conjunto, os profissionais do SCIH devem instituir as medidas de precaução padrão e específicas, os programas que promovam o uso racional de antimicrobianos, como exemplo, *antimicrobial stewardship* e a vigilância constante em todos os aspectos que tangem às diretrizes atuais de prevenção e controle de infecções (CARRARA; STRABELLI; UIP, 2017; TRUBIANO et al., 2017; PERNA et al., 2015).

Este estudo possui algumas limitações que devem ser reconhecidas. A coleta de dados ocorreu de forma retrospectiva e por esse motivo, notaram-se problemas nos registros de dados no prontuário eletrônico. Verificaram-se falhas de prescrições médicas em relação ao ATB prescrito, gerando dúvidas em relação à monoterapia ou terapia combinada e assim, os pesquisadores optaram por desconsiderar essas variáveis. Foi observado que havia somente três espécies de microrganismos confirmados para o gene *bla_{KPC}*, mostrando que o perfil epidemiológico e microbiológico representou apenas a realidade do hospital de estudo. Também, verificou-se que os pacientes internados no ano de 2013 na UTI não possuíam classificação que determinava o índice de gravidade em UTI, como por exemplo, o APACHE-2, por isso, desconsiderou também tal variável. Por último, mas não menos importante, houve substituição do laboratório de microbiologia no mês de março de 2015 e embora a metodologia CLSI tenha sido mantida, ocorreram pequenas alterações na execução do antibiograma.

CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante destas considerações, os resultados encontrados indicam que a colonização prévia, o câncer, o uso do cateter de duplo lúmen, a lesão por pressão e o período de internação em UTI foram fatores de risco de grande importância para aquisição de IRAS causadas por EPC-KPC. Neste caso, destaca-se que a maioria destes fatores é modificável, podendo ser minimizados quando os programas de prevenção e controle de infecções estão implementados de forma eficaz no ambiente hospitalar.

Por meio deste estudo foi possível reafirmar a importância das enterobactérias produtoras de carbapenemase, em especial, portadoras do gene bla_{KPC} para o contexto epidemiológico atual. Os genes de resistência se disseminam de forma rápida no ambiente hospitalar e, por limitarem as opções antimicrobianas para o tratamento, acabam impactando negativamente na vida do paciente devido às complicações mais severas e até a morte.

Novas pesquisas são fundamentais e imperativas de serem realizadas para o enriquecimento e compreensão dessa temática. Nesse sentido, este estudo poderá contribuir para novas perspectivas de investigação voltadas para as IRAS causadas por EPC-KPC, consideradas um sério problema que impactam diretamente na saúde pública mundial. Espera-se também que este estudo possa alertar os gestores e profissionais de saúde em relação ao impacto destes agravos para que se possam traçar ações eficazes de prevenção e controle de infecções.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

ALLEGIANZI, B et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 377, n. 9761, p. 228-241, 2011.

ALTMAN, D. G. **Practical Statistics for Medical Research**. Chapman & Hall, 610p. 1991.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **NOTA TÉCNICA Nº 01/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por Enterobactérias multiresistentes**. Brasília, 2013.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 7 de 24 de Fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de unidades de terapia intensiva e dá outras providências**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2010.

ABBOUD, C. S et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on a cardiac surgery intensive care unit: successful measures for infection control. **Journal of Hospital Infection**, v. 94, p. 60-64, 2016.

BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nat Rev Microbiol**, v. 13, n. 1, p. 42-51, Jan 2015.

BOGAERTS, P. et al. Evaluation of a DNA microarray for rapid detection of the most prevalent extended-spectrum β -lactamases, plasmid-mediated cephalosporinases and carbapenemases in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. **Int J Antimicrob Agents**, v. 48, n. 2, p. 189-93, Ago 2016.

BORGES, F. K. et al. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. **Clinical & Biomedical Research**, [S.l.], v. 35, n. 1, Fev 2015.

BORGHARDT, A. T. et al. Pressure ulcers in critically ill patients: incidence and associated factors. **Rev Bras Enferm**, v. 69, n. 3, p. 431-438, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998**. Ministério da Saúde. 1998.

BRATU, S. et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. **Arch Intern Med**, v. 165, n. 12, p. 1430-1435, Jun 2005.

CARRARA, D; STRABELLI, T. M. V; UIP, D. E. **Controle de Infecção: a prática do terceiro milênio**. Guanabara Koogan, 2017.

CARRILHO, C. et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. **BMC Infect Dis**, v. 16, n. 1, p. 629, Nov, 2016.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. **Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN surveillance**. Atlanta, 2017.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. **Antibiotic resistance threats in the United States**. Atlanta, 2013.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. **Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings**. Atlanta. 2007.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)**. CRE Toolkit. Atlanta, 2015.

CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eleventh Edition. CLSI document M02-A11. Wayne, PA: **Clinical and Laboratory Standards Institute**; 2012.

CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: **Clinical and Laboratory Standards Institute**; 2014.

CRONIN, K. M. et al. Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. **J Hosp Infect**, v. 96, n. 2, p.111-115, Jun 2017.

DICKSTEINA, Y; Edelmanb, R; Drorb, T. et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. **Journal of Hospital Infection**, v. 94, n. 1, p. 54–59, 2016.

DORTET, L et al. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from blood cultures. **Clin Microbiol Infect**, v. 20, n. 4, p. 340-344, Abr 2014.

EARSS, European Antimicrobial Resistance Surveillance System. **EARSS Annual Report 2008: On-going Surveillance of S. pneumoniae, S. aureus, E. coli, E. faecium, E. faecalis, K. pneumoniae, P. aeruginosas**. EARSS, 2008.

ECDC. Europe Center for Disease Control and Prevention. **Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries**. ECDC, Mai, 2015.

EVALINA, T. et al. Diretrizes da ESCMID para o gerenciamento de medidas de controle de infecção a fim de reduzir a transmissão de bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes em pacientes hospitalizados. **J Infection Control**, v.3, n. 3, p. 50-89. 2014.

FLEMING A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. **Br J Exp Pathol**, v. 10, n. 3, p. 226–236, Jun 1929.

FONTANA, R. T. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. Rev. bras. enferm., Brasília , v. 59, n. 5, p. 703-706, Out. 2006.

GIACOBBE, D. R et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing Klebsiella pneumoniae: results from a multicenter case-control-control study. **Clin Microbiol Infect**, v. 21, n. 12, p.1106.e1-8, Dez 2015.

GUERRA, M. R. et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 20, supl. 1, p. 102-115, Mai 2017.

HAWKEY, P. M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. **BMJ**, v. 317, n. 7159, p. 657-660, Set 1998.

KILONZO-NTHENGE, A; ROTICH, E; NAHASHON, S. N. Evaluation of drug-resistant Enterobacteriaceae in retail poultry and beef. **Poultry Science**, v. 92, n. 4, p. 1098-1107, 2013.

LEE, H. K et al. Prevalence of decreased susceptibility to carbapenems among *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, and *Citrobacter freundii* and investigation of carbapenemases. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 52, n. 4, p. 331-6, Ago 2005.

LIN, J. et al. Mechanisms of antibiotic resistance. **Front Microbiol**, v. 6, n. 34, 2015.

LING, M. L. et al. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 4, n. 26, 2015.

LIPSKY, B; SILVERMAN, M; JOSEPH, W. A Proposed New Classification of Skin and Soft Tissue Infections Modeled on the Subset of Diabetic Foot Infection. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 1, 2017.

LOPES, B. et al. Bioestatísticas: conceitos fundamentais e aplicações práticas. **Rev Bras Oftalmol**, v. 73, n. 1, p. 16-22, 2014.

LUBERT, C. et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. **Infection**, v. 42, n. 2, p. 309-16, Abr 2014.

MADUEÑO, A. et al. Risk factors associated with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital. **American Journal of Infection Control**, v. 45, p. 77-9, 2017.

MAGIORAKOS et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin Microbiol Infect**, v.18, p. 268-281, 2012.

MARIAPPAN, S; SEKAR, U; KAMALANATHAN, A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 7, n. 1, Jan-Mar 2017.

MCKIBBEN, L. et al. Guidance on Public Reporting of Healthcare-Associated Infections: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. **Am J Infect Control**, v.33, p. 217-226. 2005.

MEATHERALL, B. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. **Am J Med**, v. 122, n. 9, p. 866-73, Set 2009.

MONTEIRO, J et al. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 333-334, 2009.

MORRILL et al. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. **Open Forum Infect Dis**, v. 2, n. 2, 2015.

MUNOZ-PRICE, L. S; QUINN, John P. The Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases: A Tale of Strains, Plasmids, and Transposons. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 11, p. 1739-1741, 2009.

MURRI, R. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for patients with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: retrospective single-center case series. **Infection**, v. 45, n. 2, p. 209-213, Abr, 2017

NAGARAJ, S. et al. Carbapenem resistance among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in south India. **India J Med. Microbiol**, v. 30, n. 1, p. 93-95, 2012.

NI, W. et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 11, 2016.

NORCIA B. M. M. et al. Pacientes pediátricos portadores de enterobactéria resistente aos carbapenêmicos em um hospital escola do Sul do Brasil. **J Infect Control**, v. 4, n. 1, p. 11-15, 2015.

NORDMANN, P; NAAS, T; POIREL L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 10, p. 1791-1798, 2011.

PADOVEZE, M. C; FORTALEZA, C. M. C. B. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 48, n. 6, p. 995-1001, 2014.

PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS, M et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 36, n. 7, p. 1125-1131, Jan 2017.

PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS, M. et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. **Diagn Microbiol Infect Dis**. v. 77, n. 2, p. 169-73, Out 2013.

PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS, M. et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n 12, p. 2976–2981, 2012.

PERNA T. D. G. S. et al. Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *Klebsiella pneumoniae* em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Rev Bras Clin Med**, v. 13, n. 2, p. 119-23, Abr-Jun 2015.

POOLEA, K. et al. Active case finding for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a teaching hospital: prevalence and risk factors for colonization. **Journal of Hospital Infection**, v. 94, n 2, p. 125–129, Out 2016.

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E. C. **Metodologia do Trabalho Científico: métodos e técnicas de pesquisa e do trabalho acadêmico**. 2 ed. Novo Hamburgo: FEEVALE, 2013.

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. **Clin Microbiol Rev**, v. 20, n. 3, p. 440-58, Jul 2007.

QUEIROZ G. M, SILVA, L. M, PIETRO, R. C. L. R. et al. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, v. 10, n. 2, p. 132-138 Mar-Abr 2012.

RECHENCHOSKI, D. Z. et al. Antimicrobial activity evaluation and comparison of methods of susceptibility for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) producing *Enterobacter* spp. Isolates. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 48, n. 3, p. 509–514, Set 2017.

SHANMUGAM, P; MEENAKSHISUNDARAM, J; JAYARAMAN, P. blaKPC gene Detection in Clinical Isolates of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae in a Tertiary Care Hospital. **J Clin Diagn Res**, v. 7, n.12, p. 2736-2738, Dez 2013.

SEIBERT, G. et al. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. **Einstein**, v. 12, n. 3, p. 282-286, 2014.

SOUZA E. S. et al. Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde. **Texto Contexto Enferm, Florianópolis**, v. 24, n. 1, p. 220-8, Jan-Mar 2015.

SPELLBERG, B et al. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 9, p. 1279-86, Mai 2004.

STARLING, C.E.F.; PINHEIRO, S.M.C.; COUTO, B.R.G.M. **Vigilância epidemiológica das infecções hospitalares na prática diária: ensaios**. Belo Horizonte: Cuatiara, 1993. 488p.

TACCONELLI, E. et al. Diretrizes da ESCMID para o gerenciamento de medidas de controle de infecção a fim de reduzir a transmissão de bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes em pacientes hospitalizados. **J Infection Control**, v. 3, n. 3, p. 50-89, 2014.

TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 33, n. 3, p. 281-301, Jun 2000.

TISCHENDORF, J; AVILA R. A; SAFDAR, N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. **Am J Infect Control**, v. 44, n. 5, p. 539-543, Mai, 2016.

TORRES-GONZALEZ, T.et al. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. **PLoS One**, v. 10, n. 10, Out 2015.

TRUBIANO, J. A. Impact of an Integrated Antibiotic Allergy Testing Program on Antimicrobial Stewardship: A Multicenter Evaluation. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 1, p. 166-174, Jul 2017.

TUMBARELLO, M. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. **J Antimicrob Chemother**, v. 70, n. 7, p. 2133-43 Jul 2015.

WANG, Q. et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 35, n. 10, p. 1679-89, Oct 2016.

WHO, World Health Organization. **Antimicrobial resistance Global Report on Surveillance**. WHO. 2014.

WHO, World Health Organization. World Health Day 2011. **Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide**. WHO. 2011.

ZARKOTOU, O. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. **Clin Microbiol Infect**, v. 17, p. 1798–1803, 2011.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A - “QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO”

- Nome do paciente: _____.
- Endereço residencial: _____.
- Telefone: _____.
- **Idade:** _____.
- **Sexo:**
 - 0 Feminino
 - 1 Masculino.
- **Estado civil:**
 - 0 Solteiro
 - 1 Casado
 - 2 Separado/outros: _____.
- **Cor da pele:**
 - 0 Branca
 - 1 Parda
 - 2 Negra.
- **Escolaridade:**
 - 0 Analfabeto (a)
 - 1 Ensino fundamental
 - 2 Ensino médio
 - 3 Graduação
 - 4 Pós-graduação
- Diagnóstico médico: _____.

APÊNDICE B - “QUESTIONÁRIO SOBRE FATORES DE RISCO”

▪ **Transferência de outra instituição:**

0 Não

1 Sim

Se SIM, de onde (local):

- Hospital
- Ambulatório
- Home care
- Inst. de longa permanência
- Outra: _____.

▪ **Colonização prévia por microrganismos:**

0 Não

1 Sim

Se SIM, descrever o (s) microrganismo (s):

_____.

_____.

▪ **Imunossupressão:**

(0 Não/ 1 Sim);

▪ **Uso de corticóide:**

(0 Não/ 1 Sim);

▪ **Comorbidades:**

0 Não

1 Sim

Se SIM, qual (is)?

▪ **Diabetes**

(0 Não/ 1 Sim);

▪ **Cardiopatia**

(0 Não/ 1 Sim);

▪ **Doenças pulmonares crônicas**

(0 Não/ 1 Sim);

▪ **Doenças renais que requerem diálise**

(0 Não/ 1 Sim);

▪ **Câncer**

(0 Não/ 1 Sim);

Qual? _____.

▪ **Doenças hematológicas**

(0 Não/ 1 Sim);

Qual? _____.

▪ **Internação hospitalar prévia recente – até 1 (um) ano da data de internação atual:**

0 Não

1 Sim

Se SIM, nº de dias de internação: _____.

▪ **Admissão em UTI:**

0 Não

1 Sim

Se SIM, nº de dias de estadia: _____. APACHE-II: _____.

▪ **Procedimento cirúrgico realizado na internação atual ou até um mês da data de admissão:**

0 Não

1 Sim

Se SIM qual (is)?

_____.

_____.

▪ **Procedimentos invasivos:**

0 Não

1 Sim

Se SIM, qual (is)?

- Tubo orotraqueal (0 Não/ 1 Sim);
- Sonda vesical (0 Não/ 1 Sim);
- Cateter central (0 Não/ 1 Sim);
- Duplo lúmen (0 Não/ 1 Sim);
- Outro _____.

Tempo de invasão? _____.

- Nº de dias de internação (admissão até a data da infecção): _____.
- Nº de dias da internação (data da infecção até o desfecho): _____.
- Nº de dias total da internação atual: _____.

▪ **Administração recente de antimicrobianos:**

0 Não

1 Sim

Se SIM, avaliar:

Nº de dias de uso: _____.

Nome(s) do(s) antibiótico (s):

(ATB_nome1)_____.

(ATB_nome2)_____.

(ATB_nome3)_____.

Monoterapia

0 Não

2 Sim

Terapia combinada:

0 Não

1 Sim

▪ **Solução de continuidade da pele:**

0 Não

1 Sim

Se SIM, qual?

➤ Ferida Cirúrgica:

(0 Não/ 1 Sim);

➤ Úlcera por pressão:

(0 Não/ 1 Sim);

➤ Outros _____.

▪ **Infecção hospitalar por KPC:**

0 Não

1 Sim

▪ Topografia da infecção: _____.

▪ **Desfecho:**

0 Óbito

1 Alta/Transferência

APÊNDICE C – “FORMULÁRIO MICROBIOLÓGICO”

Após identificação de uma Enterobactéria KPC, preencher os dados abaixo:

S= Sensível; R= Resistente; I= Intermediário.

- **Bactéria (Gênero e espécie):**

_____.

- **Local do isolado:**

_____.

- **Concentração Mínima Inibitória (MIC):**

Ácido Nalidíxico: () S; () R; () I

Amicacina: () S; () R; () I

Amoxicilina/Ácido clavulânico: () S; () R; () I

Ampicilina: () S; () R; () I

Ampicilina/Sulbactam: () S; () R; () I

Cefalotina: () S; () R; () I

Cefoxitina: () S; () R; () I

Cefepime: () S; () R; () I

Ceftazidima: () S; () R; () I

Ceftriaxona: () S; () R; () I

Cefuroxima: () S; () R; () I

Cefuroxima Axetil: () S; () R; () I

Ciprofloxacina: () S; () R; () I

Ertapenem: () S; () R; () I

Gentamicina: () S; () R; () I

Iminepem: () S; () R; () I

Meropenem: () S; () R; () I

Nitrofurantoína: () S; () R; () I

Norfloxacina: () S; () R; () I

Piperacilina/Tazobactam: () S; () R; () I

Tigeciclina: () S; () R; () I

Trimetoprim/Sulfametoxazol: () S; () R; () I

Outros (caso não tenha o antibiótico na lista acima):

_____.

_____.

_____.

▪ **Teste de Hodge Modificado:**

0 Positivo

1 Negativo

▪ **Biologia molecular positiva para o gene bla_{KPC}:**

0 Não

1 Sim

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Plataforma Brasil.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS DOS PACIENTES INFECTADOS COM ENTEROBACTÉRIA KPC

Pesquisador: Andréa Gazzinelli

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60621616.8.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.821.249

Apresentação do Projeto:

Resumo do projeto de pesquisa inserido na plataforma: "O objetivo principal deste estudo é avaliar os fatores epidemiológicos e microbiológicos associados à infecção por Enterobactéria KPC no ambiente hospitalar. Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, do tipo caso-controle. Para a amostra, será utilizada uma razão de dois controles para cada caso (2:1), sendo necessários 41 pacientes com KPC e 82 controles, em um total de, pelo menos 123 pacientes. A coleta de dados será realizada pelo pesquisador com auxílio de um acadêmico de enfermagem previamente treinado. Serão aplicados os seguintes questionários: demográfico e socioeconômico e, sobre fatores de risco. Além disso, utilizará o Prontuário Eletrônico da instituição de estudo para complementar os dados do questionário. A coleta do material biológico (sangue, urina, aspirado traqueal, secreção de ferida e/ou outros) será feita pelos técnicos de patologia clínica do hospital de estudo, armazenada em tubos e/ou frasco estéril e encaminhada para o laboratório de análises clínicas para realização do método de cultura específica e automação. Após a constatação de resistência do microrganismo aos antibióticos carbapenêmicos, o pesquisador encaminhará o material biológico ao Centro de Pesquisas René Rachou, FIOCRUZ-MINAS. Após os resultados finais da pesquisa microbiológica cedidos pelo Centro de Pesquisas mencionado, os dados serão transcritos para o instrumento denominado "Formulário microbiológico". Com o objetivo de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.821.249

verificar infecções hospitalares associadas aos pacientes-casos será realizada uma busca semanal no Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar, programa de propriedade do Serviço de Controle de Infecção do hospital. Para análise exploratória dos dados será elaborado um resumo gráfico, tabular e numérico das informações (perfil epidemiológico, letalidade, tempo de internação etc.). As análises univariadas, para identificação dos fatores associados com a evolução para Enterobactéria KPC, serão feitas por meio de tabelas de contingência, com cálculo de estimativas pontuais e por intervalos de 95% de confiança para a razão das chances (odds ratio). A hipótese será avaliada por meio do teste de qui-quadrado e, quando necessário, teste exato de Fisher, considerando um nível de significância de 5% (= 0,05) para testes bilaterais. A análise multivariada será feita por meio de regressão logística. O presente projeto de pesquisa está de acordo com os princípios éticos de não maleficência, beneficência, justiça e autonomia contidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes serão informados sobre os objetivos da pesquisa e assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar os fatores epidemiológicos e microbiológicos associados à infecção por Enterobactéria KPC no ambiente hospitalar.

Objetivo Secundário: Identificar o perfil dos pacientes portadores de Enterobactérias KPC no ambiente hospitalar; Identificar o perfil microbiológico das Enterobactérias KPC; Identificar a variabilidade molecular das Enterobactérias KPC nas infecções.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios descritos no projeto de pesquisa: "Riscos: Em relação aos riscos desta pesquisa destaca-se que a participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Um dos riscos de pesquisas como esta seria a possível identificação dos sujeitos entrevistados, porém, para evitar este risco os pesquisadores codificarão seu nome somente com as iniciais de cada palavra e posteriormente números, preservando assim a sua identificação e privacidade. É importante dizer que todas as informações coletadas neste estudo serão estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores terão conhecimento dos dados. Em relação a coleta de material do exame para encaminhamento ao laboratório, destaca-se que para este procedimento, poderá ocorrer dois riscos relacionados: 1) identificação incorreta da amostra e 2) queda da embalagem, levando a contaminação. Para prevenir os riscos, respectivamente, será feito a identificação correta do material contendo nome completo (que será codificado para não ocorrer o extravasamento de informações referentes ao paciente) além da data de nascimento, dia e hora da coleta e, caso

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.821.249

ocorra à queda do material, será feita nova coleta da amostra com um novo Swab, evitando possíveis contaminações acidentais. Após esses procedimentos, a amostra será encaminhada imediatamente para pesquisa molecular rigorosa no Laboratório do Centro de Pesquisas Rene Rachou – FIOCRUZ.

Benefícios: Ao participar desta pesquisa, o participante não terá nenhum benefício remunerado direto. Entretanto, os benefícios da participação estão relacionados à possibilidade de que os resultados desse estudo subsidiarão discussões críticas e reflexivas no âmbito científico, que servirão de embasamento para fundamentar ações, estratégias e ajustes necessários contribuindo para o desenvolvimento e preparo dos profissionais."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa pertinente à área da saúde. Término previsto para 31/12/2017. As solicitações do COEP foram atendidas: esclarecido no TCLE como será coletado o material, acrescentado o e-mail da pesquisadora e trocada a palavra "cópia" por "via" no TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados à plataforma os seguintes documentos: informações do projeto, carta resposta à pendências, projeto, TCLE, instrumento de coleta de dados, cronograma, currículo, aprovação na câmara, autorização da coleta de dados, termo de compromisso e folha de rosto.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS DOS PACIENTES INFECTADOS COM ENTEROBACTÉRIA KPC

do (a) pesquisador(a) responsável Prof.(a) Dr (a.) Andréa Gazzinelli".

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.821.249

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_788996.pdf	31/10/2016 17:46:05		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_A_PENDENCIAS.doc	31/10/2016 17:45:41	André Luiz Silva Alvim	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	31/10/2016 17:44:10	André Luiz Silva Alvim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	31/10/2016 17:43:36	André Luiz Silva Alvim	Aceito
Outros	Instrumento_Coleta_de_Dados.docx	29/09/2016 09:32:25	André Luiz Silva Alvim	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	29/09/2016 09:31:28	André Luiz Silva Alvim	Aceito
Outros	Curriculo.docx	29/09/2016 09:30:44	André Luiz Silva Alvim	Aceito
Outros	Projeto_aprovado_camara_UFMG.docx	29/09/2016 09:17:33	André Luiz Silva Alvim	Aceito
Outros	Autorizacao_Coleta_de_Dados.docx	29/09/2016 09:15:58	André Luiz Silva Alvim	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Cumprimento_Resolucao_466.docx	29/09/2016 09:13:30	André Luiz Silva Alvim	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.docx	29/09/2016 07:45:49	André Luiz Silva Alvim	Aceito
Outros	60621616aprovacao.pdf	16/11/2016 13:28:06	Vivian Resende	Aceito
Outros	60621616parecer.pdf	16/11/2016 13:29:07	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 08 de Novembro de 2016

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br