



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

NATHALIA BARIJAN CREPALDI BEZERRA

DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES COLONIZADOS POR *Klebsiella pneumoniae* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

CAMPINAS

2020



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

NATHALIA BARIJAN CREPALDI BEZERRA

DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES COLONIZADOS POR *Klebsiella pneumoniae* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Dissertação de MESTRADO apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para Obtenção de título de Mestra em Ciências na área de Clínica Médica.

Orientação: Prof. Dra. Mariângela Ribeiro Resende

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO** DEFENDIDA PELA ALUNA **NATHALIA BARIJAN CREPALDI BEZERRA**, E ORIENTADA PELA **PROF^ª DR^ª MARIÂNGELA RIBEIRO RESENDE**

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B469d Bezerra, Nathalia Barijan Crepaldi, 1985-
Desfecho clínico de pacientes colonizados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos em unidade de terapia intensiva / Nathalia Barijan Crepaldi Bezerra. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Mariângela Ribeiro Resende.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. *Klebsiella pneumoniae*. 2. Medidas de associação, exposição, risco ou desfecho. 3. Unidades de terapia intensiva. 4. Mortalidade. I. Resende, Mariângela Ribeiro, 1966-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Clinical outcome of colonized carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* patients in intensive care unit

Palavras-chave em inglês:

Klebsiella pneumoniae

Measures of association, exposure, risk or outcome

Intensive care units

Mortality

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Mariângela Ribeiro Resende [Orientador]

Francisco Hideo Aoki

Elisa Donalísio Teixeira Mendes

Data de defesa: 31-01-2020

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-8208-9308>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0957574738826571>

Banca Examinadora da Dissertação de MESTRADO

Membros:

1. Orientador: Prof^a Dr^a Mariângela Ribeiro Resende

2. Prof^o Dr^o Francisco Hideo Aoki

3. Prof^a Dra. Elisa Donalísio Teixeira Mendes

**Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas**

A ata de defesa com as referidas assinaturas da banca encontra-se no processo vida acadêmica do aluno.

Data: 31/01/2020

Dedicatória

A Deus

*À minha família,
André e filhos João Pedro e Laura
Aos meus pais Juarez e Sara.*

Agradecimentos

Ao meu Deus que é fiel em todos os meus dias;

À família que Ele me deu: André, meus filhos João Pedro e Laura;

Aos meus pais Juarez e Sara que permitiram, de diversas formas, que eu chegasse até aqui e que sempre me apoiaram;

Aos que cuidaram das minhas crianças quando eu não pude;

À minha orientadora Prof^a Dra Mariângela pela dedicação e carinho com que exerce seu ofício;

Aos colegas de trabalho da CCIH, SEH e UER que colaboraram sempre de forma solícita.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”

RESUMO

Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenêmicos são patógenos emergentes de infecções relacionadas à assistência à saúde. Nas unidades de terapia intensiva, a vigilância da colonização tem sido recomendada; no entanto, o real impacto dessa medida no resultado clínico do paciente exige mais evidências para a tomada de decisões. Este estudo avaliou o desfecho clínico de pacientes colonizados com *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (KP-KPC) em uma unidade de terapia intensiva. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, de dezembro de 2015 a novembro de 2016. Os pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de uma unidade terciária brasileira foram submetidos à vigilância do KP-KPC. Foi realizada reação em cadeia da polimerase para produção de KPC, NDM e Oxa-48 e / ou carbapenemase, após uma semana de admissão e semanalmente. Durante o período do estudo foram admitidos 542 pacientes, destes 134 (24,7%) foram colonizados por KP-KPC. A densidade de incidência de densidade da colonização por KP-KPC foi de 39,7 por 1.000 pacientes / dia. A infecção pelo KP-KPC ocorreu em 27 (20,1%) casos, distribuídos nos seguintes locais: infecção do trato urinário, pneumonia, infecção da corrente sanguínea, sistema nervoso central e outros em 14 (51,9%), 4 (14,8%), 3 (11,1%),%), 3 (11,1%) e 3 (11,1%) casos, respectivamente. Sexo feminino, ventilação mecânica e maior índice de Charlson foram associados à progressão para infecção por KP-KPC. A taxa de letalidade foi de 22,2% entre os pacientes infectados e 12,1% entre os exclusivamente colonizados pelo KP-KPC ($p = 0,1509$). A densidade de incidência de colonização por KP-KPC foi alta na UTI avaliada com progressão para infecção ativa por KP-KPC, no entanto, neste estudo, encontramos desfecho clínico semelhante entre o grupo colonizado e o infectado. **PALAVRAS CHAVE: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; desfecho; unidade de terapia intensiva; colonização; letalidade; enterobactérias**

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae resistant to carbapenemics are emergent pathogens of infections related to health care assistance. In intensive care units, the surveillance of colonization has been recommended, however the real impact this measure in the clinical outcome of patient requires more evidence to make decisions. This study evaluated the clinical outcome of patients colonized with carbapenemic resistant *Klebsiella pneumoniae* (KP-KPC) at an intensive care unit. A retrospective cohort study was performed from December, 2015 to November, 2016. Patients admitted in an intensive care unit of a Brazilian tertiary care facility were submitted to surveillance for KP-KPC. Polymerase chain reaction for KPC, NDM e Oxa-48 and/or carbapenemase production were performed, after one week of admission and weekly. During the period of study were admitted 542 patients, of this 134(24.7%) became KP-KPC colonized. Incidence density of KP-KPC colonization was 39.7 per 1000 patients-day. Infection by KP-KPC occurred in 27(20.1%) cases, distributed in the following sites: urinary tract infection, pneumonia, blood stream infection, central nervous system and others in 14(51.9%), 4(14.8%), 3(11.1%), 3(11.1%) and 3(11.1%) cases, respectively. Female gender, mechanical ventilation and higher Charlson index were associated to progression to KP-KPC infection. Mortality rate was similar between patients infected (22.2%) and exclusively colonized (12.1%) by KP-KPC (22.2%) (p=0.1509). Incidence density of colonization by KP-KPC was high in ICU evaluated with progression to KP-KPC active infection, however in this study we found similar clinical outcome between the colonized and infected group. Cost-effectiveness studies are necessary to optimize limited resources.

KEY WORDS: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; outcome; intensive care unit; colonized; lethality; enterobacter.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Distribuição dos casos de infecção por KP- KPC conforme o sítio.

Tabela 2 Densidade de incidência de colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos em unidade de terapia intensiva, dezembro de 2015 a novembro de 2016.

Tabela 3 Distribuição dos casos de infecção e colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos segundo variáveis de interesse, em unidade de terapia intensiva, dezembro de 2015 a novembro de 2016.

Tabela 4 Escores de comorbidade e de gravidade entre o grupo colonizado e o grupo com evolução para infecção ativa em unidade de terapia intensiva, dezembro de 2015 a novembro de 2016.

Tabela 5 Evolução temporal dos desfechos clínicos dos casos colonizados por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos em unidade de terapia intensiva, dezembro de 2015 a novembro de 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	Center for Control and Prevention - EUA
ERC	Enterobactéria resistente a carbapenêmicos
KP-KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de carbapenemase da <i>Klebsiella pneumoniae</i>
DI	Densidade de Incidência
KPC	Carbapenemase da <i>Klebsiella pneumoniae</i>
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência a Saúde
GES	β –lactamase de espectro estendido de Guiana
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
UER	Unidade de Emergência Referenciada – HC Unicamp
HC- Unicamp	Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
SME	β –lactamase hidrolisadora <i>Serratia marcescens</i>
NMC	β –lactamase não metalobetalactamase
IMI	β –lactamase hidrolisadora de Imipenem
MBL	Metalobetalactamase
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
BSI	Bloodstream Infection (Infecção de Corrente Sanguínea)
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
SEH	Serviço de Epidemiologia Hospitalar
DDD	Dose Diária Definida
PCR	Reação em cadeia da Polimerase
SNC	Sistema nervoso central
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 ENTEROBACTERIACEAE RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS - ERC	13
1.2 DISTRIBUIÇÃO GLOBAL E NO BRASIL DAS ERC	15
1.3 IMPACTO DAS ERC NA MORBIDADE E MORTALIDADE NAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)	17
1.4. CONTROLE DA DISSEMINAÇÃO DAS ERC NAS INSTITUIÇÕES DE CUIDADOS À SAÚDE	17
1.5 VIGILÂNCIA DA COLONIZAÇÃO COMO MEDIDA DE CONTROLE	20
2. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVOS	22
4. POPULAÇÃO E MÉTODOS	23
4.1 DESENHO DO ESTUDO	23
4.2 LOCAL DA PESQUISA	23
4.3 POPULAÇÃO	23
4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	24
4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:	24
4.4 MÉTODOS	24
4.4.1 MÉTODO DE VIGILÂNCIA DE PATÓGENOS	24
4.4.2 COLETA E PROCESSAMENTO DOS SWABS RETAIS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA COLONIZAÇÃO POR KPC	25
4.4.3 COLETA E ANÁLISE DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS	26
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
4.6 DEFINIÇÕES	27
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	29
4.8 SUPORTE FINANCEIRO	30
4.9 PADRONIZAÇÃO DE REFERÊNCIAS E CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS	30
5. RESULTADOS	31
5.1. DISTRIBUIÇÃO GERAL DOS CASOS	31
5.2 DENSIDADES DE INCIDÊNCIA	34
5.3 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO	35
5.3.1 PACIENTES COLONIZADOS POR KP-KPC	35
5.3.2 PACIENTES INFECTADOS POR KP-KPC	36
5.5 DESFECHO	38
6. DISCUSSÃO	40
7. CONCLUSÃO	44
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
9. APÊNDICE	50

1. INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) apresentam grande impacto na morbidade, mortalidade e custos. Dentre os patógenos causadores de IRAS os microorganismos multidroga resistentes destacam-se pela frequência e dificuldade de controle [1] sendo prioritários na área de pesquisa e desenvolvimento de novos testes diagnósticos, fármacos e avaliação do impacto das medidas de controle [2,3].

Estima-se que mais de dois milhões de pessoas adoeçam a cada ano por infecções por microrganismos resistentes nos Estados Unidos da América (EUA), com no mínimo de 23.000 mortes em decorrência direta [4-5]. Além do impacto na morbimortalidade, ocorre um efeito econômico com elevação dos custos em saúde de difícil estimativa(4).

A resistência aos carbapenêmicos é um dos maiores problemas contemporâneos e representa um desafio no manejo visto que nestas situações o arsenal terapêutico torna-se limitado e de menor eficácia [6]. No Brasil o primeiro relato de microorganismo resistente aos carbapenêmicos foi descrito em 2006 e tornou-se endêmico em diversas instituições de cuidado à saúde [7-13].

Em virtude da emergência das enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) as diversas organizações de controle das IRAS estabelecem diretrizes de controle que englobam diversos eixos. A vigilância ativa de indivíduos colonizados por KP-KPC associada à política de instituição e adesão às precauções de contato de forma ágil e oportuna são propostas como medidas de controle [14]. Além da relevância do conhecimento detalhado do perfil epidemiológico local e regional com definição de unidades com maior vulnerabilidade e avaliação dos processos associados [15].

1.1 *Enterobacteriaceae* RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS - ERC

A família *Enterobacteriaceae* ou enterobactérias compreende um grupo heterogêneo de bacilos gram negativos que habita naturalmente o trato gastrointestinal de animais vertebrados e seres humanos [16]. Nota-se que como residentes da microbiota intestinal, podem representar colonização ao invés de infecção verdadeira [17]. É composta atualmente de 42 gêneros e mais de 100 espécies sendo poucas patogênicas e outras consideradas oportunistas normalmente associando-se às IRAS [16].

Os mecanismos de resistência bacterianos podem ser intrínsecos (já presentes em todas as amostras de determinada espécie) ou adquiridos (devido à presença de mutações, aquisição de plasmídeos, dentre outros) [16].

A resistência das enterobactérias aos carbapenêmicos resulta da produção de enzimas β -lactamases bem como de mutações associadas às porinas. As β -lactamases que hidrolisam os carbapenêmicos são conhecidas como carbapenemases e conferem resistência a um amplo espectro de antimicrobianos β -lactâmicos [17].

As carbapenemases são classificadas segundo Ambler em classes moleculares de A à D. Os genes que codificam a produção destas enzimas podem estar localizados em plasmídeos ou no cromossomo bacteriano.

As β -lactamases da classe A que são codificadas por plasmídeos compreendem as carbapenemases da *Klebsiella pneumoniae* (KPC) e a β -lactamase de espectro estendido da Guiana (GES). No grupo das codificadas por genes cromossomais estão incluídas três principais enzimas: - β -lactamase que hidrolisa a *Serratia marcescens* (SME); - a carbapenemase não metallo β -lactamase (NMC) e a β -lactamase hidrolisadora do imipenem (IMI) [18-20].

As β -lactamases da classe B ou metallobeta-lactamases (MBL) são dependentes de zinco para hidrolisar os betalactâmicos e não são afetadas pelos inibidores de β -lactamases. A primeira MBL foi descrita no Japão em

1991 e desde então foram descritas várias outras: IMP, VIM, GIM, SPM e SIM [21-23]. É conhecido que as MBLs podem ocorrer de maneira natural, codificadas cromossomicamente, ou são adquiridas através de grandes plasmídeos, passíveis de transferência entre duas espécies e gêneros [23-26]. No grupo das MBLs, em 2009, foi identificada nova enzima, em paciente com infecção por *K. pneumoniae* e denominada de Nova Deli metalo β -lactamase (NDM1) [27]. A NDM-1 é codificada por plasmídeo de grande mobilidade e propagação complexa e pouco previsível apresentando susceptibilidade não duradoura a colistina e tigeciclina [24,27,28]. Além da *K. pneumoniae*, a NDM 1 tem sido identificada em *E.coli*, *Enterobacter cloacae*, e *Acinetobacter spp* [29-30]

As β -lactamases da classe D são também chamadas tipo OXA, pois hidrolisam oxacilina em preferência à penicilina[31]. As carbanememases do tipo OXA foram descritas em *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacteriaceae*, sobretudo em *K. pneumoniae*, *E. coli*, e *E. cloacae*[32]. Este extenso grupo inclui seis subgrupos com vários graus de atividade de hidrólise dos carbapenêmicos: OXA-23, OXA-24/OXA40, OXA-48, OXA-58, OXA-143 e OXA-51, apenas este último subgrupo é codificado por cromossomo [33].

No Brasil a grande maioria dos casos, até o momento, de ERC apresentam como mecanismo de resistência a presença da enzima denominada *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) descrita na enterobactéria homônima [34]. A primeira enzima foi denominada KPC-1, entretanto constatou-se erro no sequenciamento genético, de tal forma que prevaleceu a denominação KPC-2[35]. Até o momento são descritas 10 variantes de KPC (KPC-2 a KPC-11) e ressalta-se que a enzima KPC é produzida por diversos outros microorganismos gram negativos além da *Klebsiella pneumoniae*: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Salmonella entérica*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Serratia spp*, *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter baumannii*.

1.2 DISTRIBUIÇÃO GLOBAL E NO BRASIL DAS ERC

As enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) disseminaram-se por todo o mundo e os mecanismos de resistência são complexos e variados e estão em constante evolução e elucidação [36].

Em meados da década de 1980, as β -lactamases foram reconhecidas em bacilos gram negativos não fermentadores e de forma subsequente foram descritas enzimas hidrolizadoras de carbapenêmicos em microorganismos da família *Enterobacteriaceae*. Em 1990 verificou-se a transmissão desta enzima por plasmídeo em várias espécies, com maior prevalência na *K. pneumoniae* [36]. Padrão ainda observado na atualidade.

A MBL do tipo IMP descrita no Japão, atualmente é endêmica naquele país, em Taiwan e em outras regiões, relacionada a surtos esporádicos [36, 22-24]

A MBL do tipo VIM 1 foi descrita entre 1996 e 1997 em Verona -Itália e a VIM -2 em Marselha na França. O epicentro desta MBL atualmente é a Grécia sendo encontrada principalmente em isolados de *K. pneumoniae* e *E. coli*. [36, 22-24].

Em 2008 em New Delhi houve a descoberta de um novo gene MBL denominado *bla NDM -1* fato que contribuiu grandemente para a epidemia de *Enterobacteriaceae* produtoras de MBL devido à rapidez da transferência genética entre diversas espécies. As MBL's do tipo NDM predominam sobre outras carbapenemases no continente indiano e têm sido encontradas em ambientes comunitários, em amostras de água potável e de enchente [36, 29-30]. No Brasil, ERC- NDM foi detectada em 2013 e tem sido reportada em diferentes estados em baixa frequência quando comparada às ERC produtoras de KPC.

A carbapenemase do tipo OXA foi descrita inicialmente em 2001 na Turquia em *K. pneumoniae* e se tornou endêmica neste país. Outros poucos países relatam endemicidade que é atribuída principalmente ao clone OXA -48 [36,33].

A disseminação global das enterobactérias produtoras de β -lactamases do tipo KPC representa uma pandemia, ou seja, atingiu grande magnitude em todos os continentes e tornou-se endêmica em diversas unidades de cuidados à saúde. [36]. Desde 2016, os EUA, através do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) reportaram ocorrência em 48 estados com endemicidade regional [36-38]. Na Grécia 40 % das *K. pneumoniae* apresentam o Gene *bla* KPC[36].

Na América Latina, a enzima KPC-2 foi relatada em 2005 na Colômbia e neste mesmo país, em 2008 foi descrito surto de KPC-3. Neste surto 14 de 20 pacientes tiveram mortalidade atribuída diretamente à infecção [39-40] e desde então outros países relataram a introdução de ERC produtoras de KPC incluindo a Argentina, México e Chile. A maior prevalência de *bla* KPC fora da Colômbia está no Brasil [36].

Diversos estudos evidenciam a emergência de KPC em hospitais brasileiros pelo menos desde 2005. O primeiro relato de KPC-2 ocorreu entre setembro e novembro de 2006 em quatro pacientes hospitalizados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em um hospital de nível terciário de Recife [12]. Em 2008, foram detectados casos do Rio de Janeiro oriundos de dois hospitais. No ano de 2009, três grupos de pesquisadores, demonstraram em encontros nacionais, o surgimento da KPC-2 em hospitais de São Paulo e Rio de Janeiro [13]. Em 2010, em estudo que englobou hospitais latinos, 78,6 % das cepas que continham o gene *bla*-KPC eram do Brasil [36].

Na última década, a produção de KPC-2 tem sido o mecanismo de resistência ERC em 96,2% dos pacientes com ERC [35].

1.3 IMPACTO DAS ERC NA MORBIDADE E MORTALIDADE NAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)

As infecções por *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos (ERC) representam uma emergente questão em saúde pública em nível global, pois limita as opções terapêuticas resultando em elevada mortalidade [41], variável de 30 a 75% [42].

A mortalidade relacionada à infecção por estes microorganismos é heterogênea nos diversos países, contudo demonstra-se mais elevada em pacientes oncológicos. Fatores como tempo prolongado de internação, comorbidades prévias, sítio da infecção e os regimes antimicrobianos são relacionados ao aumento da mortalidade [43].

Em estudos brasileiros letalidade em cerca de 40% dos casos de infecção por ERC tem sido observada. [8, 44-46].

1.4. CONTROLE DA DISSEMINAÇÃO DAS ERC NAS INSTITUIÇÕES DE CUIDADOS À SAÚDE

Diante do contexto epidemiológico emergente e intensa disseminação global e de sérios prejuízos ao sistema de saúde, tem sido proposto um conjunto multifacetado de medidas e ferramentas para a prevenção e controle das ERC [3,14].

Este conjunto de medidas prioriza a higienização das mãos como medida de contenção da disseminação das ERC no ambiente hospitalar. As instituições hospitalares devem assegurar que os profissionais de saúde estejam familiarizados com a técnica correta. Recomenda-se a implantação de

líderes em higienização das mãos nos setores. É sabido que não basta possuir políticas para a higienização das mãos, é sempre necessário monitorar as taxas de adesão e retornar a informação à equipe multiprofissional. Para o sucesso desta etapa, é necessário garantir o fácil acesso aos locais de higienização e que os mesmos sempre estejam abastecidos com os suprimentos necessários (água, sabonete, papel-toalha ou álcool gel) [3,14].

Outra medida para conter a disseminação é a instituição de precauções de contato em pacientes colonizados ou infectados por ERC. Estas precauções devem ser sinalizadas e os pacientes com situação desconhecida de colonização e ou infecção, devem ser mantidos em precaução até o resultado dos testes diagnósticos de vigilância. O uso adequado das precauções de contato inclui: higienizar as mãos antes de colocar as luvas e o avental, vestir o avental e luvas antes de entrar no quarto do paciente e remover o avental, luvas e higienizar as mãos antes de deixar o quarto. Faz-se necessário assegurar que os profissionais de saúde estejam bem instruídos sobre esta prática. Pacientes colonizados e ou infectados por ERC preferencialmente devem ser mantidos em quartos privativos, quando não for possível devem ser mantidos em coorte com outros pacientes que possuem o mesmo microorganismo, recomenda-se também que os profissionais de saúde sejam exclusivos para estes casos [3,14].

Uma medida adicional para o controle de ERC é o banho diário com clorexidina que tem sido utilizado como parte da intervenção multifacetada para a redução destes microorganismos. O uso de dispositivos, por exemplo: cateteres venosos centrais, tubo endotraqueal e cateteres urinários, cirurgia prévia e internação prolongada têm sido identificados como fatores de risco para colonização/infecção por ERC. Portanto, a minimização da utilização de dispositivos e de procedimentos invasivos em todos os ambientes de cuidados de saúde deve ser parte do esforço para diminuir a prevalência destes microorganismos [3,14].

Ressalta-se que a educação dos profissionais de saúde é um dos pilares mais importantes. Todos os profissionais que prestam assistência a pacientes infectados ou colonizados por enterobactérias produtoras de KPC devem ser orientados, minimamente, sobre o uso adequado das precauções de contato e

sobre higienização das mãos, sendo aplicável em instituições de curta ou longa permanência [3,14].

A implementação e garantia de efetividade dos programas de racionalização do uso de antimicrobianos é componente essencial no controle das ERC. De modo geral, estes fármacos devem possuir indicação, espectro e duração de tratamento apropriado e auditado [3,14].

Diferentes pacotes de intervenções multifacetadas (*bundle*) de controle têm sido propostas, dentre estes merece destaque o denominado “Turin Bundle” direcionado aos pacientes colonizados por KPC pré-transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH-TMO). As medidas adotadas foram: não utilização de levofloxacina como profilaxia; uso de gentamicina oral na melhor janela de oportunidade antes do TCTH; tratamento empírico da neutropenia febril com tigeciclina e piperacilina/tazobactam ou se disponível ceftazidima/avabactam e terapia tripla com polimixina, tigeciclina e meropenem para sepse ou choque. Este *bundle* foi efetivo na redução de infecção por KPC neste grupo de pacientes [47].

Dentre os estudos de descolonização oral com gentamicina apenas um apresentou impacto na sobrevida. Desta forma baseada em opiniões de especialistas, a descolonização deve ser reservada apenas para pacientes de muito alto risco como neutropenia grave ou infecção por KPC recorrente[47].

Um programa de controle de infecção por KPC multifacetado tem sido capaz de reduzir a densidade de incidência de colonização e de BSI por KPC [48].

1.5 VIGILÂNCIA DA COLONIZAÇÃO COMO MEDIDA DE CONTROLE

O rastreamento da colonização é realizado através de coleta de swabs retais à admissão e periodicamente para pacientes que apresentam riscos para colonização e ou infecção por ERC, a exemplo: internados em unidades de terapia, provenientes de instituições de longa permanência ou de locais com alta prevalência de multirresistentes. É recomendado o rastreio de pacientes que possuem contato com os colonizados e ou infectados. Concomitante, é imprescindível que os laboratórios clínicos possuam protocolos para informar os resultados de culturas para a equipe clínica ou do serviço de controle de infecções [3,14].

A detecção de casos colonizados permite ampliar a suspeita de infecções ativas e orientar o tratamento empírico tanto em nível individual quanto em nível de uma unidade em particular, desta forma podendo interferir na mortalidade e morbidade da infecção por ERC-KPC pela instituição precoce do antimicrobiano apropriado [49-50]. A monitorização mensal de colonização tem sido preditiva de BSI assim é útil no direcionamento da terapia empírica. Desta forma a vigilância de colonização tem sido recomendada [49].

2. JUSTIFICATIVA

Em dezembro de 2015, foram detectados casos de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC na Unidade de Terapia Intensiva como também em outras unidades de internação do hospital estudado. Através da vigilância estabelecida pela CCIH/SEH do HC-Unicamp verificou-se disseminação do microorganismo apesar das medidas de controle adotadas.

Neste contexto a vigilância ativa de colonizados foi estabelecida em unidades e/ou em pacientes vulneráveis através da realização do teste de reação em cadeia da polimerase para a detecção. No período estudado (01 de dezembro de 2015 a 30 de novembro de 2016) foram diagnosticadas 379 colonizações por KP- KPC em todo o hospital.

A identificação de colonização por KP- KPC contribui para o controle e prevenção da disseminação, entretanto do ponto de vista do desfecho clínico do paciente colonizado é necessário avaliar o impacto da vigilância da colonização intestinal na morbidade e letalidade, sobretudo em pacientes críticos [50].

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar o desfecho clínico de pacientes colonizados por *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos através da produção de carbapenemase (KP-KPC) em uma unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital terciário.

Objetivos específicos

Determinar a densidade de incidência de colonização por KP-KPC em unidade de terapia intensiva de hospital terciário.

Avaliar a densidade de infecção por KP-KPC dentre os colonizados;

Comparar o desfecho entre o grupo infectado e no exclusivamente colonizado por KP- KPC.

4. POPULAÇÃO E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, observacional no período de 01 de dezembro de 2015 a 30 de novembro de 2016.

4.2 LOCAL DA PESQUISA

O Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas é uma instituição pública, estadual, universitária, de nível terciário e quaternário e referência para o atendimento de uma população de 6,5 milhões de habitantes da macrorregião metropolitana de Campinas e de outras regiões do Estado de São Paulo e Minas Gerais. É um hospital de grande porte com 457 leitos, sendo 52 de cuidados intensivos adultos distribuídos em quatro unidades. A unidade objeto do presente estudo foi a Unidade de Cuidados Intensivos Clínica/ Trauma com 20 leitos, com média de ocupação de 91%.

4.3 POPULAÇÃO

A seleção dos pacientes foi realizada através da vigilância de infecção hospitalar realizada na UTI pela CCIH-SEH-HC-Unicamp e através do Sistema de Internação do HC-Unicamp. Após a seleção foram estabelecidos os critérios descritos abaixo.

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos internados na unidade de internação de cuidados intensivos clínicos/trauma no período de 01 de dezembro de 2015 a 30 de novembro de 2016.

4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Casos para os quais os dados clínico-epidemiológicos não estiveram disponíveis; - indivíduos admitidos na UTI previamente colonizados por KP- KPC.
- Casos com internação inferior a 7 dias.

4.4 MÉTODOS

4.4.1 SISTEMA DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

O controle e prevenção da transmissão dos patógenos no HC-Unicamp são realizados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar/ Seção de Epidemiologia Hospitalar. Nas unidades de terapia intensiva é realizada vigilância diária pela equipe de enfermagem com busca ativa de infecções através do método *National Healthcare Safety Network* (NHSN) (51) Mensalmente são gerados indicadores epidemiológicos, dentre os principais: densidade de pneumonia associada a ventilação mecânica, densidade de infecção de trato urinário associado a cateter vesical de demora, densidade de infecção primária da corrente sanguínea associada a cateter venoso central, taxa de utilização de dispositivos invasivos. Os dados são encaminhados ao

Programa Estadual de Controle de Infecção Hospitalar do Estado de São Paulo e a seguir à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (52).

As precauções de contato foram instituídas se o resultado foi positivo para KPC. O programa de racionalização do uso de antimicrobianos no HC-Unicamp (*Stewardship*) é organizado através de medidas educativas compostas por diretrizes estabelecidas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar/Seção de Epidemiologia Hospitalar (CCIH/SEH) com as áreas assistenciais. Além destas, medidas restritivas que consistem em uso restrito dos carbapenêmicos, sob auditoria, dos médicos infectologistas da CCIH/SEH. O consumo de antimicrobianos é acompanhado mensalmente através do método de dose diária definida (DDD).

4.4.2 COLETA E PROCESSAMENTO DOS SWABS RETAIS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA COLONIZAÇÃO POR KPC

A vigilância ativa de colonização por enterobactérias produtoras de carbapenemase KPC foi realizada através da coleta de swab retal nas unidades de maior vulnerabilidade com periodicidade semanal. O teste diagnóstico foi realizado através da técnica de PCR que avaliou os genes KPC, NDM e OXA-48 e em determinados momentos através do teste de Hodge modificado e do teste do Ácido Fenilborônico pelo laboratório de Microbiologia/Departamento de Patologia Clínica

4.4.3 COLETA E ANÁLISE DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS

Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários médicos e do sistema informatizado do hospital e coletados entre julho de 2017 a julho de 2018 pelo próprio pesquisador. Para coleta de dados foi elaborado formulário específico (Apêndice 1). As variáveis de interesse coletadas são descritas abaixo.

- Demográficas: idade, gênero
- Clínicas: diagnóstico de admissão na UTI estratificado através dos capítulos do CID 10, escore de comorbidades clínicas Charlson (CHARLSON *et al.* 1987), *SOFA E APACHE II para escores de gravidade*.
- Uso de dispositivos invasivos: cateteres venosos centrais, sondagem vesical de demora, ventilação mecânica, sondagem nasogástrica/nasoentérica, necessidade de terapia renal substitutiva e nutrição parenteral prolongada; procedimentos cirúrgicos;
 - Uso de carbapenêmicos prévios à colonização (sete dias anteriores), fármaco e duração.
 - Diagnóstico microbiológico: culturas de vigilância de colonização e as demais solicitadas para seguimento clínico.
- Desfecho: evolução da colonização para infecção ativa por KPC nos dias 7, 14 e 30 dias; desfecho clínico do caso: favorável, quando o paciente evoluiu para alta/cura ou desfavorável quando ocorreu o óbito nos dias 7, 14 e 30 dias.

Após a coleta, os dados foram registrados em formulário padronizado e estruturado um banco de dados em Epi-Info™ 7.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram definidos dois grupos de estudo: o primeiro, dos indivíduos exclusivamente colonizados por KP-KPC e o segundo constituído por pacientes colonizados por KP-KPC que evoluíram para infecção de acordo com os critérios de definição utilizados pela CCIH

Para a avaliação de associação, as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher quando apropriado e as contínuas pelo teste de Mann-Whitney/Wilcoxon. Significância estatística foi considerada quando o valor de p foi igual ou menor que 0,05.

4.6 DEFINIÇÕES

Colonização - Presença de microorganismo no organismo sem causar infecção ativa. Não há sinais clínicos que indiquem doença, desta forma, não é necessário tratamento.

Infecção ativa: Penetração e desenvolvimento ou multiplicação de um agente infeccioso no organismo do homem ou de outro animal com manifestações clínicas de adoecimento sendo necessário antibioticoterapia.

Densidade de incidência: número de casos multiplicado por 1000 e dividido pela somatória de pacientes-dia. Os dados de pacientes-dias das unidades de internação foram obtidos pelo Setor de Estatística do Hospital de Clínicas da Unicamp e obtidos através da Intranet. A Fórmula da densidade de incidência = $(n \text{ casos}) \times 1000 / \sum \text{pacientes-dia da unidade}$.

Score de Comorbidade Charlson - É um método que prediz a mortalidade hospitalar baseado em uma pontuação que pondera as condições de comorbidades e que segue a pontuação descrita no quadro 1[53].

SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*): Ferramenta que permite calcular escores diários utilizados para descrever o grau de disfunção de órgãos durante a permanência de um paciente na UTI . São atribuídos escores entre zero e 4 a cada um dos sistemas: cardiovascular, respiratório, hepático, hematológico, neurológico e renal resultando no escore de SOFA total.

APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*): é escore de avaliação de gravidade de doença. Utilizam-se dados clínicos, fisiológicos e laboratoriais na admissão do paciente e durante as primeiras 24 horas de internação na UTI para estimar a gravidade da doença aguda por meio de um escore em pontos e a respectiva probabilidade de óbito hospitalar.

Teste de Hodge Modificado: Teste fenotípico realizado com o objetivo de confirmar a presença da carbapenemase através de disco-difusão, .

Teste fenilborônico: Discos de carbapenêmicos, puros e impregnados com ácido fenilborônico (AFB) são utilizados para a detecção fenotípica de carbapenemases de classe A, principalmente do subtipo KPC afim de que o ácido fenilborônico realize o bloqueio enzimático deste tipo de carbapenemase.

PCR (*Reação em cadeia da Polimerase*) : Método laboratorial genotípico direcionado no presente estudo para a detecção dos genes KPC, NDM e OXA-48.

Método NHSN (*National Healthcare Safety Network*): método proposto pelo CDC para vigilância de infecções relacionadas à assistência à saúde onde são gerados indicadores mensais de interesse.

Quadro 1. Pontuação Escore Charlson de acordo com a comorbidade

Comorbidade	Pontuação
Insuficiência Cardíaca Congestiva	2 pontos
Demência	2 pontos
Doença Crônica Pulmonar	1 ponto
Doença Reumatológica	1 ponto
Doença Hepática leve	2 pontos
Doença moderada/grave Hepática	4 pontos
Diabetes <i>mellitus</i> complicada	1 ponto
Hemiparaplegia	2 pontos
Doença Renal	1 ponto
Tumores	2 pontos
Doença Onco-Hematológica	2 pontos
Metástases	6 pontos
HIV	4 pontos

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas com aprovação sem restrições (PARECER 1.517.846). Por tratar-se de um estudo retrospectivo no qual suas informações foram coletadas dos prontuários alocados no serviço de arquivo médico e do sistema informatizado da instituição, não acarretou aos pacientes nenhum procedimento e nem coleta de espécimes clínicos adicionais.

Como o estudo não implicou riscos diretos aos pacientes, foi solicitado ao Comitê de Ética e Pesquisa a liberação da necessidade de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes envolvidos no estudo. O estudo manteve anônimo o nome de todos os pacientes envolvidos e os pesquisadores se comprometeram a respeitar todas as diretrizes e as normas da resolução CNS/MS 196/96 (Apêndice 2).

4.8 SUPORTE FINANCEIRO

Esta pesquisa recebeu suporte financeiro através de Bolsa de Mestrado CAPES por um período de seis meses.

4.9 PADRONIZAÇÃO DE REFERÊNCIAS E CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

As referências e citações bibliográficas foram padronizadas de acordo com as normas preconizadas pela Faculdade de Ciências Médicas e Biblioteca Central da Unicamp, que recomenda as normas dos manuscritos submetidos às revistas biomédicas publicadas pelo grupo Vancouver.

5. RESULTADOS

5.1. DISTRIBUIÇÃO GERAL DOS CASOS

No período estudado foram admitidos 542 pacientes na UTI clínica/trauma, destes foram incluídos 527 e excluídos 11 pela idade e quatro pela internação inferior a sete dias. Dos pacientes incluídos 134 (25,4%) evoluíram com colonização por KPC. Entre os pacientes colonizados, 27 evoluíram para infecção por KP- KPC (**Figuras 1**).

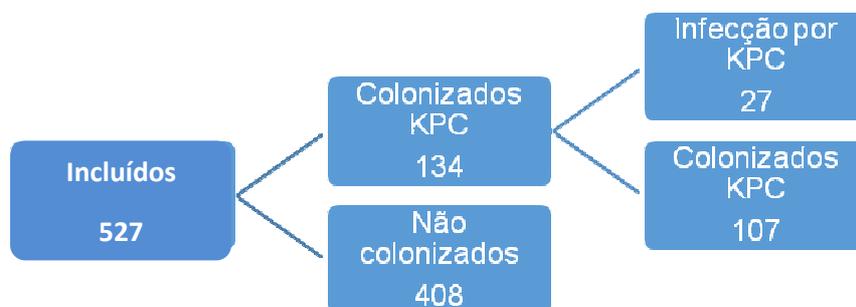


Figura 1. Casos internados na Unidade de Terapia Intensiva distribuídos segundo a presença de colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos e infecção ativa.

O diagnóstico de KP- KPC foi realizado em 81 (61%) casos por pesquisa de carbapenemase positiva e PCR para os genes relacionados à KPC, em 50 (37%) através da pesquisa de carbapenemase e em três (2%) através do antibiograma (**Figura 2**). Em relação ao perfil de susceptibilidade aos outros antimicrobianos, nos 53 casos em que o exame foi realizado, 40 (75%) apresentaram sensibilidade aos aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina); 8 (15%) foram resistentes a gentamicina e amicacina; dois (4%) resistentes à gentamicina e três (6%) resistentes à polimixina.

Nos 27 pacientes com infecção por KP- KPC o sítio mais frequente foi o urinário (Tabela 1).

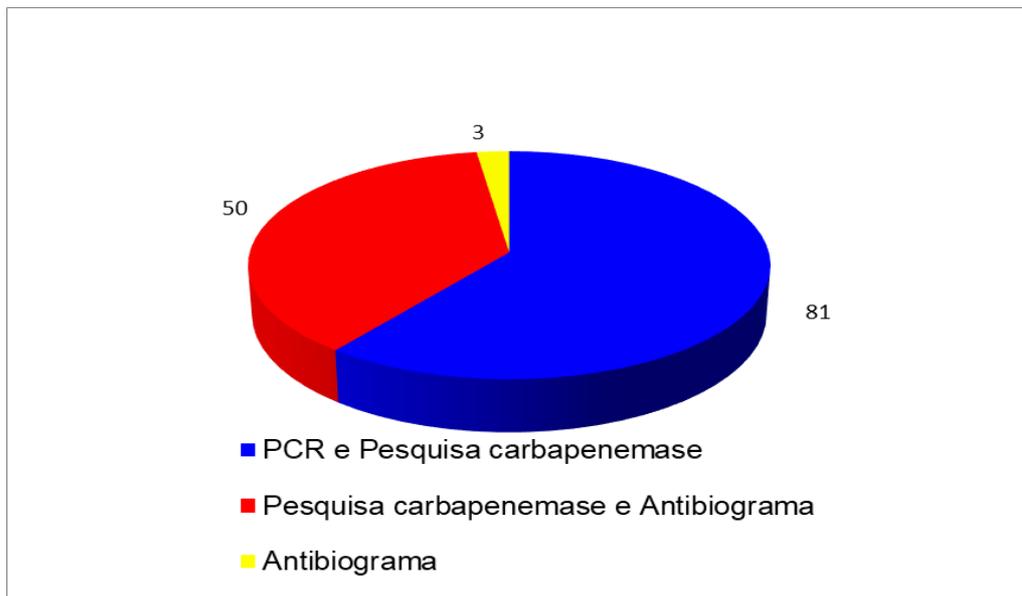


Figura 2. Distribuição dos 134 casos de colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos de acordo com o método microbiológico de detecção utilizado.

Tabela 1. Distribuição dos casos de infecção por KP- KPC conforme o sítio*.

Local de Infecção	N=27	%
Urinária	14	51,9
Pulmonar	4	14,8
Corrente sanguínea	3	11,1
SNC	3	11,1
Outros	3	11,1

***O critério de definição de caso de infecção utilizado baseou-se na avaliação da CCIH e validação pelos pesquisadores**

5.2 DENSIDADES DE INCIDÊNCIA

A densidade de incidência (DI) anual de colonização por KP – KPC na UTI estudada foi de 39,7 por 1000 pacientes-dia com variabilidade de 20,4 a 73,9. Durante cinco meses no período de estudo a DI foi acima da média da unidade (**Tabela 2**).

Tabela 2. Densidade de incidência de colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos em unidade de terapia intensiva, dezembro de 2015 a novembro de 2016.

Mês	Casos KP- KPC	Frequência	Total de pacientes	Pacientes- dia	Densidade de Incidência
Dezembro/15	6	15,4	39	266	22,5
Janeiro/16	19	43,2	44	257	73,9
Fevereiro/16	13	27,1	48	286	45,4
Março/16	7	21,2	33	294	23,8
Abril/16	16	43,2	37	286	55,9
Mai/16	7	20,6	34	263	26,6
Junho/16	7	17,1	41	270	25,9
Julho/16	18	36	50	296	60,8
Agosto/16	9	16,4	55	280	32,1
Setembro/16	6	10,7	56	294	20,4
Outubro/16	18	31,6	57	281	64,1
Novembro/16	8	16,7	48	302	26,5
Total	134	24,7	542	3375	39,7

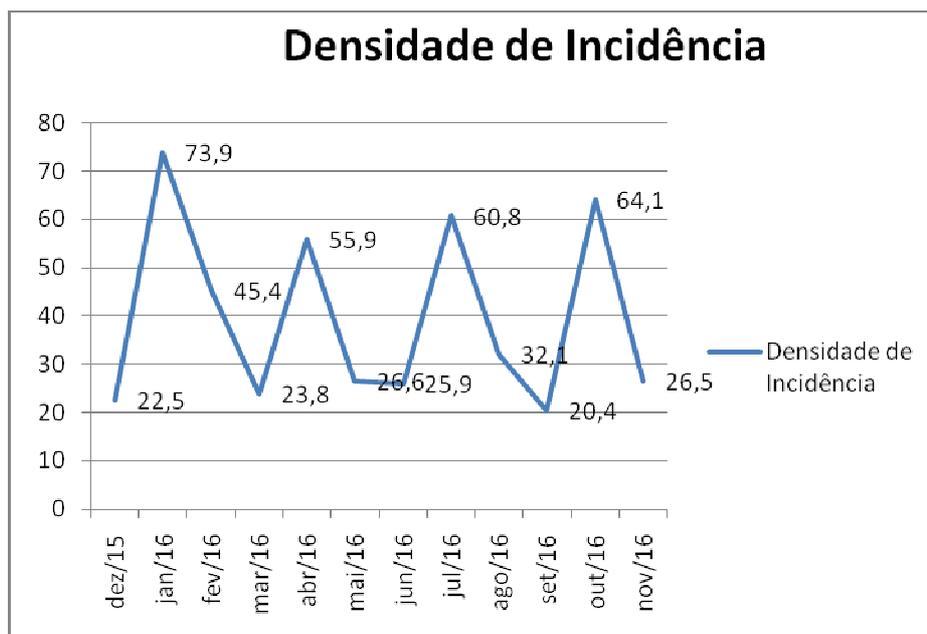


Figura 3. Densidade de incidência de colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos em unidade de terapia intensiva, dezembro de 2015 a novembro de 2016.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

A caracterização dos pacientes estudados é apresentada na **Tabela 3** de acordo com a presença de colonização ou infecção por KP-KPC.

5.3.1 PACIENTES COLONIZADOS POR KP-KPC

No grupo dos 107 pacientes colonizados, a mediana de idade foi de 49 anos, sendo 18 (16,8%) casos do sexo feminino. O diagnóstico principal na admissão era cirúrgico em 72 (52,7%) pacientes e clínico em 62(46,3%). Destes 13 eram imunossuprimidos.

Quanto ao uso de dispositivos invasivos: 120 (89,55%) utilizaram cateter venoso central; 129 (96,27%) cateter vesical de demora e 119 (88,81%) foram submetidos à ventilação mecânica.

O intervalo entre a internação e a colonização apresentou mediana de 23 dias.

5.3.2 PACIENTES INFECTADOS POR KP-KPC

Dentre os 27 pacientes que apresentaram infecção por KP-KPC, a mediana de idade foi de 54 anos, sendo 21 (77,8%) do sexo feminino. O diagnóstico principal na admissão era cirúrgico em 59 (55,1%) pacientes. Neste grupo três eram imunossuprimidos.

Quanto ao uso de dispositivos invasivos houve semelhança ao grupo dos colonizados, exceto em relação à ventilação mecânica que foi utilizada em 100% dos casos infectados ($p=0,027$).

O intervalo entre a internação e a colonização apresentou mediana de 22 dias.

Os escores de comorbidade (Charlson) e de gravidade Apache II e SOFA foram mais elevados na admissão dentre os casos que evoluíram para infecção por KP- KPC, porém com diferença estatisticamente significativa somente para o índice de Charlson ($p=0,0168$) (**Tabela 4**).

Tabela 3. Distribuição dos casos de infecção e colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos segundo variáveis de interesse, em unidade de terapia intensiva, dezembro de 2015 a novembro de 2016.

Variável	Infecção KP-KPC n=27	Colonização KP-KPC n=107	Valor p	OR (IC 95%)
Dias de permanência na UER mediana (Q25-Q75)	1(1-2)	1(1-2)	1,0	-----
Dias entre internação e colonização (Q25-Q75)	22(13-7)	23(13-6)	0,7241	----
Mediana idade (Q25-Q75)	48 (48-61)	54 (31-67)	0,3113	----
Especialidade				
Trauma/Neurocir/Ortp	12 (44,4)	56(52,4)		
M. Interna	9(33,3)	39(36,4)	0,3218	----
Outro	6(22,2)	12(11,2)		
Sexo feminino	21(77,8)	18(16,8)	<0,0001	16,780 (6,117-51,360)
Diagnóstico admissão				
- Clínico	14(51,8)	48(44,9)	0,3310	1,321
- Cirúrgico	13(48,2)	59(55,1)		(0,5202- 3,378)
Imunossupressão	3(11,1)	13(12,1)	0,5919	0,9045 (0,1532 – 3,676)
Uso de carbapenêmico*	10 (37,0)	43 (40,2)	0,3884	0,876 (0,354-2,095)
Procedimento cirúrgico	22(81,5)	70(65,4)	0,0550	2,313 (0,839-7,356)
Cateter venoso central	26(96,3)	94(87,8)	0,3574	3,571 (0,4917- 158,6)
Ventilação mecânica	27(100)	92(86,0)	0,02758	Indefinido
Cateter vesical de Sonda vesical demora	27(100)	102(95,3)	0,3184	Indefinido

*Sete dias antes da colonização.

Tabela 4. Escores de comorbidade e de gravidade entre o grupo colonizado e o grupo com evolução para infecção ativa em unidade de terapia intensiva, dezembro de 2015 a novembro de 2016

	Infecção KPC			Colonização KPC			p*
	Média	s	s ²	Média	s	s ²	
Apache II admissão	17,0	9,52	83,77	15,1	6,90	47,65	0,4434
Charlson	2,78	2,19	4,79	1,71	1,82	3,32	0,0168
SOFA admissão	7,59	4,45	19,79	7,17	4,17	17,40	0,6184
SOFA infecção	7,70	5,50	30,22	-----	-----	-----	-----

*Mann-Whitney/Wilcoxon.

s: desvio padrão; s²: variância da amostra; Apache II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Charlson: “Índice de comorbidade de Charlson”; SOFA: “Sequential Organ Failure Assessment”.

5.4 DESFECHO

Em relação ao desfecho da colonização para infecção, esta evolução foi observada no 7º dia em 9 pacientes, no 14º dia em 5 e no 30º dia em 13 casos.

Dezenove (14,2%) pacientes evoluíram para óbito até o 7º, 14º e 30º dia em 3 (11,1%), 4(14,8%) e 12(63,1%) casos, respectivamente (Tabela 5). A letalidade no 30º dia foi semelhante entre os que desenvolveram infecção por KP-KPC e aqueles que permaneceram exclusivamente colonizados de 22,2% e de 12,1%, respectivamente (p=0,1509).

Tabela 5. Evolução temporal dos desfechos clínicos dos casos colonizados por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos em unidade de terapia intensiva, dezembro de 2015 a novembro de 2016.

	Alta	%	Óbito	%	Internado	%	Total
7º dia	9	6,7	3	2,2	122	91,1	134
14º dia	18	14,7	4	3,3	100	82,0	122
30º dia	40	40,0	12	12,0	48	48,0	100

6. DISCUSSÃO

Foi observada uma elevada densidade de incidência de colonização por KP-KPC nesta UTI. Sexo feminino, uso de ventilação mecânica e maior índice de Charlson foram associados à evolução para infecção por KP- KPC. Nestes o trato urinário foi o local de infecção mais frequente, fato que pode estar relacionado ao maior número de infecção ativa no sexo feminino.

De nota é relevante destacar que não houve diferença significativa entre os escores de gravidade (Apache II e SOFA) entre os pacientes somente colonizados e entre aqueles que evoluíram para infecção ativa. Desta forma, não podemos relacionar a colonização e ou infecção ao perfil de gravidade dos pacientes.

Na análise descritiva observou-se elevada frequência de procedimentos e/ou dispositivos invasivos, característica do perfil da unidade. O estudo tem a limitação de não ter avaliado as características clínico-epidemiológicas dos pacientes que não evoluíram para colonização, não sendo possível inferir em relação aos fatores de risco independentemente associados a mesma. A maioria dos estudos avaliam os fatores de risco para infecção.

O sítio primário de infecção por KP-KPC mais frequente foi trato urinário em consonância com estudos prévios. A letalidade foi semelhante entre os grupos infectados e exclusivamente colonizados. É provável que este resultado tenha sido associado ao número de pacientes infectados estudados

O período inicial do estudo foi definido baseado na introdução da PCR para KPC como método laboratorial de vigilância, entretanto o método foi descontinuado por um período devido a questões logísticas e econômicas, apesar disto, neste momento a identificação de carbapenemase continuou sendo feita através dos testes fenotípicos (Hodge e ácido fenilborônico). Neste momento as ações da CCIH/SEH para a instituição das precauções de contato e medidas de controle foram embasadas pelo resultado das pesquisas da enzima carbapenemase em conjunto com o antibiograma. Os resultados

obtidos nestes antibiogramas demonstraram um perfil favorável à amicacina fármaco que tem sido utilizado na terapia empírica e dirigida no hospital de forma combinada e baseada nas concentrações inibitórias mínimas dos outros fármacos. No período observou-se uma baixa incidência de resistência da *Klebsiella pneumoniae* à polimixina.

Durante o período de estudo foi realizado um pacote de intervenções conforme recomendado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças, 2015. Foi criado um grupo de trabalho sendo revistos os protocolos de limpeza concorrente e terminal da unidade; foi limitado o acesso de profissionais à unidade através da colocação de barreira física; foram realizadas auditorias de lavagem das mãos baseada nos cinco passos da OMS seguidas de devolutiva e treinamento com formação de multiplicadores nas diferentes equipes multidisciplinares; procedeu-se a troca de parte do mobiliário (macas) danificado e que propiciavam prejuízo à limpeza; foi enfatizada a necessidade da limpeza do mobiliário entre a troca de pacientes. Foi auditada a limpeza de superfícies da unidade do paciente, equipamentos diretamente conectados ao paciente, pela equipe de enfermagem. Houve uma intensificação das medidas de educação continuada para a adesão e adequação das precauções de contato nos pacientes potencialmente ou comprovadamente colonizados por KPC.

De grande relevância para o controle de KPC, o programa de racionalização do uso de antimicrobianos (*Stewardship*) reforçou a educação relacionada ao uso dos carbapenêmicos e estabeleceu protocolo de tratamento para as infecções por KPC disponibilizado para comunidade através da intranet. Apesar das intervenções realizadas houve uma evolução para endemia de KP-KPC e desde então a UTI-Clínica do HC-Unicamp enfrenta a ocorrência de colonização e infecção por KP-KPC, além de outras unidades hospitalares do HC-Unicamp. A CCIH/SEH/HC-Unicamp estabeleceu um diagrama de controle que permite identificar surtos associados às ERC.

Desde 2015 e até a presente data, as ações de controle têm sido realizadas conforme as diretrizes nacionais e internacionais e mantida a vigilância de colonização por ERC-KPC em unidades estratégicas.

No presente estudo foi avaliado um pacote de medidas não sendo possível individualizar o impacto das culturas/PCR de vigilância de forma isolada. Segundo os resultados apresentados houve uma evolução cíclica com períodos com elevada densidade de incidência e outros com um nível mais próximo a mediana da unidade.

Embora a vigilância de colonização por KPC seja recomendada e minimize a carga de indivíduos colonizados ou infectados nas diversas instituições de cuidados à saúde a perspectiva de controle é improvável considerando a situação endêmica desta IRA em nível nacional e internacional. As culturas/PCR de vigilância são recomendadas e devem ser direcionadas a grupos de pacientes e ou unidades específicas, política que tem sido adotada no HC-Unicamp até a presente data [3,34].

Em estudo realizado por TAMINATO et al. 2019 [54] em unidade de transplante renal observou-se que as variáveis independentes associadas à evolução para infecção por KPC foram tempo de hospitalização (OR:4,8), função renal comprometida (OR:5,6), infecção prévia por outro microorganismo (OR:34,1) e infecção por CMV (OR:9,2). Bassetti et al., 2018 [34] apontaram o número de sítios colonizados como fator de risco para progressão de colonização para infecção ativa. Outros fatores de risco relatados para infecção da corrente sanguínea KPC-KP foram admissão em UTI, procedimentos abdominais invasivos, quimioterapia ou radioterapia e infecção sanguínea prévia [55-57].

Nas unidades assistenciais onde a colonização por KPC é comum, como na UTI avaliada, o programa de racionalização do uso de antimicrobianos (*Stewardship*) deve otimizar a cobertura para o patógeno em pacientes com colonização identificada. Desta forma recomenda-se tratamento empírico precoce de forma apropriada e direcionado para perfil epidemiológico atualizado de colonização [58]. Novos antimicrobianos têm sido desenvolvidos. A maioria dos novos fármacos são β -lactâmicos em associação aos inibidores de β -lactamases, ceftazidima/avibactam, ceftarolima/avabactam, imipenem/relebactam e meropenem/varbobactam. Além desta classe, novos

aminoglicosídeos (piazomicina), cefalosporina (cefiderocol) e tetraciclina (eravaciclina) são agentes em estudo para terapêutica.

Em relação ao impacto da infecção na mortalidade SABINO et al., 2019 demonstraram que as infecções por CRE-KPC foram associadas a maior mortalidade geral em pacientes com sepse [59]. No que tange aos aspectos econômicos, ZILDERBERG et al.[60] concluíram que a terapia empírica inadequada eleva os custos em pacientes com pneumonia e sepse no contexto de susceptibilidade ou resistência aos carbapenêmicos. Esta área ainda é carente de evidências robustas.

Este estudo apresenta como limitações: não ter avaliado controles não colonizados conforme a proposta original do projeto; ser unicêntrico e, portanto, com um número relativamente pequeno de casos de infecção ativa por ERC-KPC. Entretanto traz como contribuição a avaliação da progressão da colonização para infecção e fatores de risco associados, além disto, avalia o impacto da colonização e infecção por KP-KPC na morbidade e letalidade.

Diferentes perspectivas para o controle da doença devem levar em conta a produção de pesquisa e desenvolvimento nos diversos momentos da cascata de cuidado dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva, a saber: prevenção da colonização, prevenção da progressão de colonização para infecção, prevenção da disseminação aos contatos e redução da mortalidade do paciente infectado através de métodos diagnósticos oportunos e estratégia terapêutica efetiva. Faz-se necessário a avaliação do impacto econômico da vigilância de colonização por ERC-KPC em relação a utilização de medidas universais de precauções em locais de alta endemicidade como tem ocorrido na UTI avaliada.

7. CONCLUSÃO

A densidade de incidência (DI) de colonização por KP- KPC na UTI avaliada foi de 39,7 por 1000 pacientes-dia. Com variações de 20,4 a 73,4 por 1000 pacientes.

Dentre os pacientes colonizados houve evolução para infecção por KP-KPC em 27 (20,1%), sendo o principal sítio de infecção o trato urinário. O sexo feminino, ventilação mecânica e o índice de Charlson foram associados à progressão para infecção a partir da colonização por KP-KPC.

O desfecho clínico de pacientes colonizados por *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, no trigésimo dia após a admissão na unidade de terapia intensiva, foi desfavorável em 12% dos casos. Entre os que desenvolveram infecção ativa a letalidade foi 22%. Não houve diferença na letalidade entre aqueles que evoluíram para infecção e os que permaneceram exclusivamente colonizados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Martino MD, Koga PC, Pasternak J, Doi AM, Ciola CS, da Silva CB, et al. Evaluation of a new rapid test for carbapenemase detection in carbapenem resistant Enterobacteriaceae. *J Microbiol Methods*. 2015;115:20-1.
- [2] BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Medidas de Prevenção e Controle de Enterobactérias Multirresistentes, 2013.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention . Guidance for control of carbapenem -resistant Enterobacteriaceae (CRE).Atlanta: CDC, 2012.
- [4] Paterson, D.L. 2012. Infections Due to Other Members of the Enterobacteriaceae, Including Management of Multidrug-Resistant Strains. *Goldman's Cecil Medicine*, 2: 1874–1877.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Atlanta, Georgia; **US Department of Health and Human Services**, CDC, 2013.
- [6] Valiquette L, Chakra CN, Laupland KB. Financial impact of health care-associated infections: When money talks. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2014;25(2):71-4.
- [7] Arend LN, Toledo P, Pilonetto M, Tuon FF. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in different facilities in Southern Brazil. *Am J Infect Control*. 2015;43(2):137-40.
- [8] Biberg CA, Rodrigues AC, do Carmo SF, Chaves CE, Gales AC, Chang MR. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in the Midwest region of Brazil. *Braz J Microbiol*. 2015;46(2):501-4.
- [9] Borges FK, Moraes TA, Drebes CVE, et al. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. *Clin Biomed Res* 2015;35(1):20- 26. doi: 10.4322/2357-9730.51134
- [10] Freire MP, Abdala E, Moura ML, de Paula FJ, Spadão F, Caiaffa-Filho HH, et al. Risk factors and outcome of infections with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in kidney transplant recipients. *Infection*. 2015;43(3):315-23.
- [11] Lincopan N, Leis R, Vianello MA, de Araújo MR, Ruiz AS, Mamizuka EM. Enterobacteria producing extended-spectrum beta-lactamases and IMP-1 metallo-beta-lactamases isolated from Brazilian hospitals. *J Med Microbiol*. 2006;55(Pt 11):1611-3.
- [12] Pavez M, Mamizuka EM, Lincopan N. Early dissemination of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(6):2702.
- [13] Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MC, Guerra LR, Asensi MD. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):265-8.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention . Facility guidance for control of carbapenem -resistant Enterobacteriaceae (CRE).Atlanta: CDC, 2015.

- [15] Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(5):447-52.
- [16] ANVISA. Curso de Boas Práticas de Microbiologia Clínica 2013 disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/inicio.htm
- [17] Paterson, D.L. 2012. Infections Due to Other Members of the Enterobacteriaceae, Including Management of Multidrug-Resistant Strains. *Goldman's Cecil Medicine*, 2: 1874–1877.
- [18] Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis*. 2016.
- [19] Queenan AM, Shang W, Schreckenberger P, Lolans K, Bush K, Quinn J. SME-3, a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(10):3485-7.
- [20] Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C, et al. Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(9):2080-6.
- [21] Pottumarthy S, Moland ES, Juretschko S, Swanzy SR, Thomson KS, Fritsche TR. NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(8):999-1002.
- [22] Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(1):147-51.
- [23] Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(2):306-25.
- [24] Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5407-13.
- [25] Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis*. 2005;41(11):1549-56.
- [26] Herbert S, Halvorsen DS, Leong T, Franklin C, Harrington G, Spelman D. Large outbreak of infection and colonization with gram-negative pathogens carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP-4 at a 320-bed tertiary hospital in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(1):98-101.
- [27] Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5046-54.
- [28] Centers for Disease Control and Prevention(CDC) . Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(24):750.

- [29] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):597-602.
- [30] Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, et al. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(7):1569-77.
- [31] Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(3):373-83.
- [32] Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(7):1597-606.
- [33] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):440-58, table of contents.
- [34] Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):133-44.
- [35] Sampaio JL, Gales AC. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Braz J Microbiol*. 2016;47 Suppl 1:31-7.
- [36] Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*. 2017;215(suppl_1):S28-S36.
- [37] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):1151-61. 21.
- [38] Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(12):1099-106.
- [39] Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2880-2.
- [40] Lopez JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, et al. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(1):52-6.
- [41] Muñoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):785-96.
- [42] Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):539-43.
- [43] Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldaña-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-

producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Infect.* 2018;76(5):438-48.

[44] Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(2):198-205.

[45] Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB, Nguyen MH, Kwak EJ, Muto CA, et al. Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258. *Clin Infect Dis.* 2011;53(4):373-6.

[46] Rossi Gonçalves I, Ferreira ML, Araujo BF, Campos PA, Royer S, Batistão DW, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2016.

[47] Forcina A, Baldan R, Marasco V, Cichero P, Bondanza A, Noviello M, et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):114-9.

[48] Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(12):1106.e1-8.

[49] Zhou M, Kudinha T, Du B, Peng J, Ma X, Yang Y, et al. Active Surveillance of Carbapenemase-Producing Organisms (CPO) Colonization With Xpert Carba-R Assay Plus Positive Patient Isolation Proves to Be Effective in CPO Containment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:162.

[50] De Rosa FG, Corcione S, Cavallo R, Di Perri G, Bassetti M. Critical issues for *Klebsiella pneumoniae* KPC-carbapenemase producing *K. pneumoniae* infections: a critical agenda. *Future Microbiol.* 2015;10(2):283-94.

[51] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infection Control* 2008; 309-32.

[52] Manuais de Processo de Trabalho, Seção de Epidemiologia Hospitalar, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Disponível em <https://intranet.hc.unicamp.br/manuais/ccih.pdf>. Acesso em 05/11/2019.

[53] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V: Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 15-3-2011;173:676-682.

[54]. Taminato M, Fram D, Pereira RRF, Sesso R, Belasco AGS, Pignatari AC, et al. Infection related to *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase in renal transplant patients. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(3):760-6.

[55]. Mittal G, Gaiind R, Kumar D, Kaushik G, Gupta KB, Verma PK, et al. Risk factors for fecal carriage of carbapenemase producing Enterobacteriaceae among intensive care unit patients from a tertiary care center in India. *BMC Microbiol.* 2016;16(1):138.

[56]. Marimuthu K, Ng OT, Cherng BPZ, Fong RKC, Pada SK, De PP, et al. Antecedent Carbapenem Exposure as a Risk Factor for Non-Carbapenemase-

Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(10).

[57]. Zheng B, Dai Y, Liu Y, Shi W, Dai E, Han Y, et al. Molecular Epidemiology and Risk Factors of Carbapenem-Resistant. *Front Microbiol.* 2017;8:1061.

[58]. Perez LR, Rodrigues D, Dias C. Can carbapenem-resistant enterobacteriaceae susceptibility results obtained from surveillance cultures predict the susceptibility of a clinical carbapenem-resistant enterobacteriaceae? *Am J Infect Control.* 2016;44(8):953-5.

[59]. Sabino YNV, Santana MF, Oyama LB, Santos FG, Moreira AJS, Huws SA, et al. Characterization of antibiotic resistance genes in the species of the rumen microbiota. *Nat Commun.* 2019;10(1):5252.

[60] Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. 30-day readmission, antibiotics costs and costs of delay to adequate treatment of Enterobacteriaceae UTI, pneumonia, and sepsis: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:124.

9. APÊNDICES

9. 1. FORMULÁRIO COLETA DE DADOS

COLONIZAÇÃO POR KPC EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Caso () Controle ()

Nome: _____	HC: _____
Idade: _____	Gênero: _____

DADOS DA INTERNAÇÃO

Internação UER > 24h: () sim () não	tempo UER (dias): _____
Data Internação no HC: ___/___/___	Enf.Origem: _____
Data internação UTI: ___/___/___	Especialidade: _____

Admissão prévia últimos 6 meses: () sim () não	HC-Unicamp ()	Outro Hospital? _____
--	----------------	-----------------------

Leitos Ocupados	
Data: ___/___/___	Leito: _____

Diagnóstico de admissão na UTI

() Clínico () Cirúrgico

INDICES DE GRAVIDADE/COMORBIDADES

APACHE II: _____ Charlson: _____

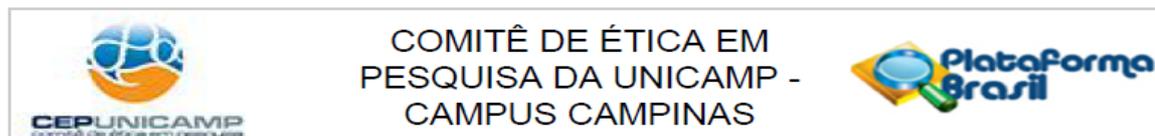
SOFA Admissão	SOFA colonização KPC	SOFA infecção KPC

PROCEDIMENTOS

	Início (data)	Fim (data)
Hemodiálise		
Endoscopias (colonoscopia, broncoscopia, laparoscopia)		
US <i>point of care</i>		

	Procedimento	data
Cirurgia 1		
Cirurgia 2		
Cirurgia 3		
Cirurgia 4		

9.2 PARECER SUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil Epidemiológico dos pacientes colonizados por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases em uma situação epidêmica: avaliação da efetividade e impacto da medidas de controle em unidade de terapia intensiva

Pesquisador: Mariangela Ribeiro Resende

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54975716.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

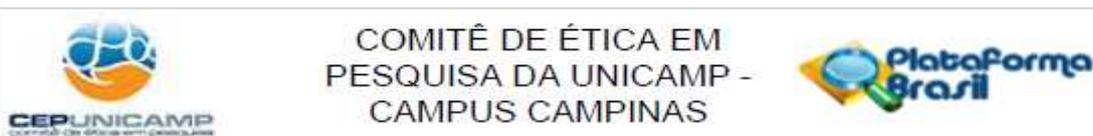
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.517.846

Apresentação do Projeto:

Resumo: O estudo das bactérias produtoras de KPC é relativamente recente e ainda faltam dados conclusivos, sobretudo nacionais, relacionados aos fatores de risco e desfecho de pacientes colonizados bem como a efetividade das medidas de controle propostas (BORGES et al., 2015). O objetivo geral do estudo é descrever o perfil epidemiológico dos pacientes colonizados por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases em uma situação epidêmica numa unidade de terapia intensiva de um hospital terciário universitário, bem como avaliar a efetividade e o impacto das medidas de controle. Os objetivos específicos da presente pesquisa são: determinar a incidência de colonização por KPC antes e após a implantação das medidas de controle; avaliar os fatores de risco para colonização por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC); avaliar os desfechos clínicos dos pacientes colonizados por KPC; avaliar a efetividade de medidas de controle da transmissão de KPC adotadas. O delineamento do estudo é de coorte retrospectiva para avaliação da incidência de colonização por KPC com estudo de caso-controle aninhado para a avaliação de fatores de risco e desfechos. Os dados analisados compreenderão o período de 01 de dezembro de 2015 (data do início do teste molecular para detectar colonização por KPC) a 30 de novembro de 2016. Serão incluídos no estudo indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos internados na unidade de internação de cuidados intensivos clínicos no período de 01 de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

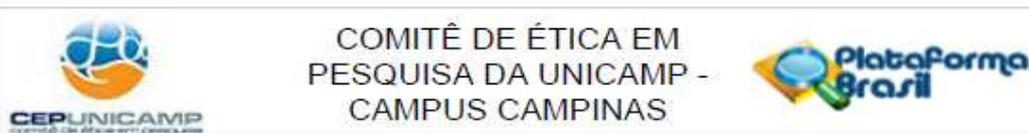


Continuação do Parecer: 1.517.846

dezembro de 2015 a 30 de novembro de 2016. Serão excluídos do estudo: os casos para os quais os dados clínico-epidemiológicos não estiverem disponíveis; com período de internação inferior a sete dias; indivíduos admitidos na UTI previamente colonizados por KPC. Para o estudo caso-controle aninhado serão considerados casos, os indivíduos que se enquadrarem nos critérios de inclusão e nos quais houver a identificação de colonização por KPC através da técnica de reação em cadeia da polimerase para os genes KPC, NDM, OXA-48 e outros. Os controles serão indivíduos que cumprirem os critérios de seleção e nos quais não houver a identificação de colonização por KPC. Os controles serão pareados de acordo com a data de internação, dentro da mesma semana dos casos e por faixa etária (mesma década). Os pacientes serão selecionados a partir da vigilância de infecção hospitalar realizada na UTI bem como através do Sistema de Internação do HC-Unicamp. A partir da inclusão dos casos, o prontuário será revisto e os dados coletados pelo próprio pesquisador, através de formulário padronizado e será estruturado um banco de dados em Epi-Info™ Para a avaliação de associação, as variáveis categóricas serão analisadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher quando apropriado e as contínuas pelo teste de Kruskal Wallis. Significância estatística será considerada quando o valor de p for igual ou menor que 0,01.

Introdução: As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) apresentam grande impacto na morbidade, mortalidade e custos. Dentre os patógenos causadores de IRAS os microorganismos multirresistentes destacam-se pela frequência e dificuldade de controle (MARTINO et al.,2015). A resistência aos carbapenêmicos representa um desafio no manejo terapêutico e é um dos maiores problemas contemporâneos visto que, restam poucas alternativas terapêuticas. Nestas situações o arsenal fica limitado a algumas opções, como colistina, tigeciclina e um ou mais aminoglicosídeos. Estes esquemas em geral apresentam alta toxicidade e eficácia inferior. Uma grande preocupação é o surgimento de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC resistente a colistina devido ao uso indiscriminado, empírico e crescente desta droga (PRICE et al.,2013).A produção de carbapenemase é um dos mecanismos que confere resistência bacteriana das enterobactérias aos antibióticos carbapenêmicos, além de inativar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. (ANVISA, 2013). As carbapenemases são pertencentes às classes moleculares de Ambler, chamadas A, B e D. As do grupo A incluem membros designados SME, IMI, NMC, GES e a família das KPCs. Destes, as KPCs são as mais prevalentes encontradas em plasmídeos de *K. pneumoniae* (DIENSTMANN et al., 2010; MARTINO et al.,2015)A enzima KPC foi reportada em várias bactérias através de estudos moleculares sendo estratificada de KPC 1 a 4, conforme descrição: KPC 1 em isolados de *K. pneumoniae*; KPC -2 em *K. pneumoniae*, *K oxytoca*, *Salmonella* entérica e

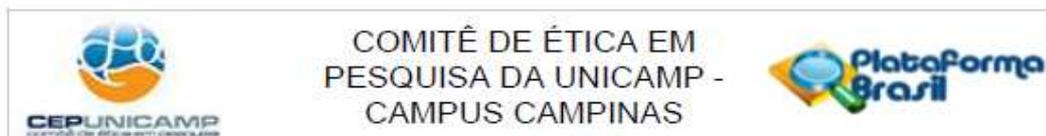
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.517.846

Enterobacter sp.; KPC -3 em *K. pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*. Para KPC-4, não foram relacionados microorganismos (DIESNTMANN et al., 2010). Existem outras carbapenemases produzidas por enterobactérias como a New Delhi metallo – – lactamase (NDM) a qual foi recentemente descrita no Brasil e a Imipenamase metallo – – lactamase (IMP) reportada também de maneira esporádica no cenário brasileiro. A carbapenemase OXA 48 não foi reportada no país até o momento. (DIENSTMANN et al., 2010; MARTINO et al., 2015). Atualmente, o mecanismo de resistência induzido pelas KPCs é de grande relevância no contexto hospitalar mundial, embora sejam cada vez mais identificadas em pacientes hospitalizados, pouco se conhece sobre o perfil e o prognóstico dos pacientes colonizados por elas. A primeira *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase foi descoberta na Carolina do Norte em 1996. Rapidamente, entre os anos de 1997 a 2001 foram relatados diversos casos em Nova York e em outros 39 estados. Em 2012 em estudo caso-controle em um hospital da cidade de Nova York, com pacientes infectados com *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos foi observada elevada mortalidade (48%). Neste estudo a mortalidade atribuída foi de 38% (YGITI et al., 2001; PATEL et al., 2008). Na América Latina, a enzima KPC -2 foi relatada em 2005 na Colômbia sendo identificada em dois pacientes que não possuíam histórico de viagem. Neste mesmo país, em 2008 foi descrito um surto de KPC-3: 20 (63%) dos 32 pacientes morreram sendo 14 mortes atribuídas diretamente à infecção (VILLEGAS et al., 2006; LOPEZ et al., 2011). No Brasil, o primeiro relato de KPC -2 ocorreu entre setembro e novembro de 2006. Quatro amostras de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos foram isoladas em quatro pacientes hospitalizados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em um hospital de nível terciário localizado em Recife (PAVEZ et al., 2009). Após um mês da publicação deste primeiro relato, foi detectada a carbapenemase em seis amostras de *K. pneumoniae* providas de dois hospitais (entre setembro e Maio de 2008) do Rio de Janeiro. No ano de 2009, três grupos de pesquisadores, demonstraram em encontros nacionais, o surgimento da KPC-2 em hospitais de São Paulo e também do Rio de Janeiro (PEIRANO et al., 2009). Estudos evidenciam esta emergência em hospitais brasileiros pelo menos desde 2005. Entre 2003 a 2008 realizou-se um inquérito regional na região sudeste do Brasil com o objetivo de determinar a ocorrência da produção de carbapenemase em gram-negativos isolados em ambientes clínicos. Foram identificados 31 casos de Enterobactérias de oito centros médicos. Após testes, 02 amostras coletadas entre 2005 e 2008, foram identificadas como portadoras do gene KPC-2. Portanto, KPC-2 produtoras de *K. pneumoniae* parece ter surgido em São Paulo em 2005 e mais tarde foi observada em dois outros estados do Brasil (LINCOPAN et al., 2006). Entre maio de 2009 e maio de 2010, na região Centro-Oeste do Brasil, especificamente, no Estado do Mato Grosso do Sul, foram

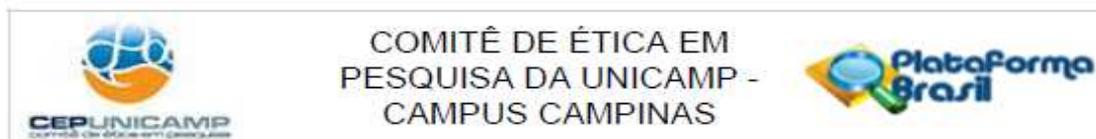
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.517.846

coletadas 360 amostras de *K. pneumoniae*, providas de culturas de urina, sangue, exsudatos cirúrgicos, cateteres, aspirado traqueal e líquido cefalorraquidiano. Destas, 44 amostras eram resistentes aos carbapenêmicos, seguindo os critérios do CLSI. De 44 amostras, 36 possuíam o gene KPC-2. Os pacientes infectados com *K. pneumoniae* produtoras de KPC foram admitidos em Unidade Intensiva (43%) e em unidade coronária (13,6%). Os pacientes estudados possuíam de 0 a 91 anos com mediana de idade de 68 anos. A mortalidade dos pacientes estudados foi de 43,2% (BIBERG et al., 2015). Entre Julho de 2009 e fevereiro de 2010, em hospital público de ensino em São Paulo, foram descritas infecções em receptores de órgãos sólidos. Foram relatados 12 episódios de infecção com *K. pneumoniae* produtoras de KPC: dois de coração, quatro de fígado e seis de rim com incidência de 16,7%, 12,9% e 26,3 % respectivamente. No geral, em 30 dias, a taxa de mortalidade foi de 42% (BERGAMASCO et al., 2012). Em 2012, devido à emergência mundial, intensa disseminação de enterobactérias produtoras de KPC e de sérios prejuízos ao sistema de saúde, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicou um conjunto de ferramentas para a prevenção destes microorganismos. Este conjunto de medidas prioriza a higienização das mãos como medida de contenção da disseminação dos microorganismos multirresistentes no ambiente hospitalar. As instituições hospitalares devem assegurar que os profissionais de saúde estejam familiarizados com a técnica correta. Recomenda-se a implantação de líderes em higienização das mãos nos setores. É sabido que não basta possuir políticas para a higienização das mãos, é sempre necessário monitorar as taxas de adesão e dar feedback para a equipe profissional. Para o sucesso desta etapa, é necessário garantir o fácil acesso aos locais de higienização e que os mesmos sempre estejam abastecidos com os suprimentos necessários (água, sabonete, papel-toalha ou álcool gel). Outra medida para conter a disseminação é a instituição da precaução de contato em pacientes colonizados ou infectados por enterobactérias produtoras de KPC. A precaução de contato deve ser sinalizada. Pacientes com situação desconhecida de colonização e ou infecção, devem ser mantidos em precaução até o resultado de culturas de vigilância. Concomitante, é imprescindível que laboratórios clínicos possuam protocolos para informar resultados de culturas para a equipe clínica ou do serviço de controle de infecções. O uso adequado da precaução de contato inclui: higienizar as mãos antes de colocar as luvas e o avental, vestir o avental e luvas antes de entrar no quarto do paciente e remover o avental, luvas e higienizar as mãos antes de deixar o quarto do paciente afetado. Faz-se necessário assegurar que os profissionais de saúde estejam bem instruídos sobre a prática da precaução de contato. Assim como a higienização das mãos, também é preciso monitorar a adesão da precaução através da vigilância periódica fornecendo feedback à equipe de profissionais.

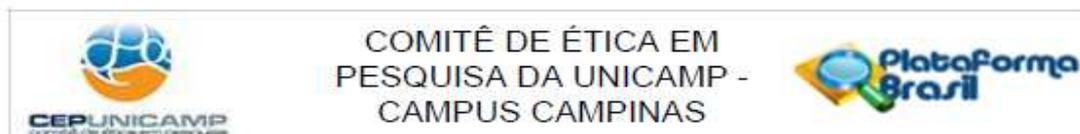
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.517.646

hospitais atingidos pela emergência das KPC's. Em contrapartida, dados sobre o impacto e efetividade dessas medidas na diminuição da incidência de K. pneumoniae produtoras de KPC são pouco conhecidos. Metodologia Proposta: POPULAÇÃO E MÉTODOS. LOCAL: o estudo será realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas instituição pública, estadual, universitária, referência para o atendimento de uma população de 6.000.000 de habitantes da macrorregião metropolitana de Campinas e de outras regiões do Estado de São Paulo e Minas Gerais. É um hospital de grande porte com 419 leitos, sendo 56 de cuidados intensivos distribuídos em quatro unidades. A unidade objeto do presente estudo será a Unidade de Cuidados Intensivos Clínica, com 20 leitos, com média de ocupação de 91%. O controle da transmissão dos patógenos no HC-Unicamp é realizado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar/ Seção de Epidemiologia Hospitalar. Nas unidades de terapia intensiva é realizada vigilância diária com busca ativa de infecções através do método National Healthcare Safety Network (NHSN). Mensalmente são gerados indicadores epidemiológicos, dentre os principais: taxa de pacientes com infecção hospitalar; densidade de pneumonia associada a ventilação mecânica, densidade de infecção de trato urinário associado a cateter vesical de demora, densidade de infecção primária de corrente sanguínea associada a cateter venoso central, taxa de utilização de dispositivos invasivos entre outros. A vigilância ativa de KPC é realizada através de exame de swab retal através da técnica de PCR, que avalia os genes KPC NDM, OXA-48 e outros com periodicidade semanal. As precauções de contato são instituídas de acordo com o resultado. As precauções de contato englobam: higienização obrigatória das mãos antes e após o contato com o paciente e o uso de EPI; quarto privativo ou comum (coorte) para pacientes com o mesmo micro-organismo; uso obrigatório de luvas e avental ao contato com o paciente e/ou objetos e equipamentos próximos ao paciente; artigos e equipamentos (estetoscópio, termômetro, esfigmomanômetro, entre outros) deverão ser de uso exclusivo para cada paciente; o transporte do paciente deve ser evitado, e, quando necessário, o material infectante deverá ser isolado com curativo, avental ou lençol, para evitar a contaminação de superfícies. O uso racional de antimicrobianos no HC-Unicamp é padronizado através de manuais, sendo os carbapenêmicos de uso restrito necessitando avaliação da CCIH para liberação, mediante formulário específico. O consumo de antibióticos é acompanhado mensalmente através do método DDD. POPULAÇÃO: farão parte do estudo todos os indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos internados na unidade de internação de cuidados intensivos clínicos no período de 01 de dezembro de 2015 a 30 de novembro de 2016. GARANTIAS ÉTICAS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA: o projeto será submetido ao Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Estadual de Campinas com solicitação

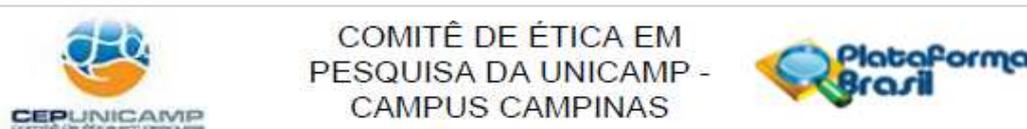
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.517.846

Ressalta-se que a educação dos profissionais de saúde é um dos pilares mais importantes. Todos os profissionais que prestam assistência a pacientes infectados ou colonizados por enterobactérias produtoras de KPC devem ser orientados, minimamente, sobre o uso adequado da precaução de contato e sobre higienização das mãos, sendo aplicável em instituições de curta ou longa permanência. O uso de dispositivos, por exemplo: cateteres venosos centrais, tubo endotraqueal e cateteres urinários têm sido identificados como fatores de risco para colonização/infecção por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. Portanto, a minimização da utilização de dispositivo em todos os ambientes de cuidados de saúde deve ser parte do esforço para diminuir a prevalência destes microorganismos. Pacientes colonizados e ou infectados por enterobactérias produtoras de KPC preferencialmente devem ser mantidos em quartos privativos, quando não for possível devem ser mantidos em coorte com outros pacientes que possuem o mesmo microorganismo, recomenda-se também que os profissionais de saúde sejam exclusivos para estes casos. Uma medida adicional para o controle de enterobactérias produtoras de carbapenemase é o banho diário com clorexidina que tem sido utilizado como parte da intervenção multifacetada para a redução destes microorganismos. A vigilância ativa, também se faz necessária para aqueles que apresentem riscos para colonização e ou infecção por enterobactérias produtoras de carbapenemase, a exemplo: internados em unidades de terapia intensiva, provenientes de instituições de longa permanência ou de locais com alta prevalência de multirresistentes. Os swabs peri-anais para a verificação de colonização normalmente são realizados na admissão e periodicamente. Normalmente, os pacientes são colocados em precaução de contato até o resultado das culturas de vigilância. É recomendado o rastreio de pacientes que possuem contato com os colonizados e ou infectados. A avaliação do uso de antimicrobianos é imprescindível. Múltiplas classes de antibióticos têm se mostrado como risco para colonização por enterobactérias produtoras de carbapenemase. De modo geral, os antibióticos devem possuir indicação, espectro e duração de tratamento apropriados e as instituições de saúde devem implementar programas de racionalização do uso de antimicrobianos com auditoria e educação continuada. Justificativa: o estudo das bactérias produtoras de KPC é relativamente recente e ainda faltam dados conclusivos, sobretudo nacionais e relacionados ao desfecho de pacientes colonizados por estes microorganismos. Questiona-se qual o significado da colonização em relação a morbimortalidade e prognóstico (BORGES et al., 2015). Para tal, julga-se necessário estudar o comportamento deste tipo de microorganismo e sua relevância clínica. Sabemos que o "bundle" trazido pelo CDC com medidas para a prevenção e controle de enterobactérias produtoras de carbapenemases é de primordial relevância e tem sido aplicado como referência nos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.517.846

de liberação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por tratar-se de estudo retrospectivo e observacional não sendo os sujeitos submetidos a nenhuma intervenção diagnóstica ou terapêutica em função da participação no estudo. O protocolo diagnóstico, terapêutico e de controle de transmissão da infecção no ambiente hospitalar foi feito na rotina assistencial e operacional de cuidados, não implicando em nenhuma medida adicional. Em nenhuma hipótese serão divulgados dados individuais dos participantes ou que possam de alguma maneira identifica-los. **MÉTODOS** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo para avaliação da incidência de colonização por KPC concomitante a um estudo caso-controle aninhado para a avaliação de fatores de risco e desfechos. Os dados analisados compreenderão o período de 01 de dezembro de 2015 (data do início do teste molecular para detectar colonização por KPC) a 30 de novembro de 2016. **Critério de Inclusão:** Serão incluídos no estudo indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos internados na unidade de internação de cuidados intensivos clínicos no período de 01 de dezembro de 2015 a 30 de novembro de 2016. Para o estudo caso-controle aninhado serão considerados casos, os indivíduos que se enquadrarem nos critérios de inclusão e nos quais houver a identificação de colonização por KPC através da técnica de reação em cadeia da polimerase para os genes KPC, NDM, OXA-48 e outros. Os controles serão indivíduos que cumprirem os critérios de seleção e nos quais não houver a identificação de colonização por KPC. Os controles serão pareados de acordo com a data de internação, dentro da mesma semana dos casos e por faixa etária (mesma década). **Critério de Exclusão:** Serão excluídos do estudo: - os casos para os quais os dados clínico-epidemiológicos

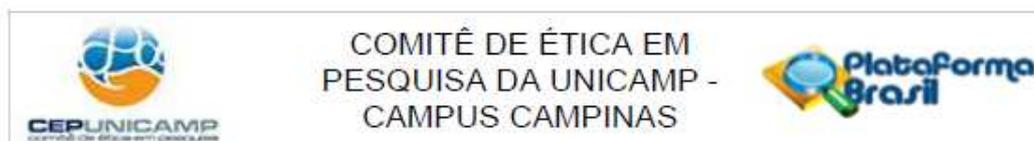
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes colonizados por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases em uma situação epidêmica numa unidade de terapia intensiva bem como avaliar a efetividade e o impacto das medidas de controle. **Objetivo Secundário:** Entre os pacientes da Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário universitário: - Determinar a incidência de colonização por KPC antes e após a implantação das medidas de controle; - Avaliar os fatores de risco para colonização por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC); - Avaliar os desfechos clínicos dos pacientes colonizados por KPC; - Avaliar a efetividade de medidas de controle da transmissão de KPC adotadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os participantes da pesquisa não serão submetidos a nenhuma intervenção diagnóstica ou terapêutica em função da participação no estudo. Trata-se de estudo clínico-epidemiológico observacional no qual, todos os dados obtidos serão de fontes secundárias. Pelo caráter

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.517.846

retrospectivo as medidas de controle do surto foram adotadas na rotina de assistência e operacional da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, baseadas nas evidências científicas disponíveis. Desta forma os benefícios superam qualquer risco eventual e inerente a participação em um estudo clínico-epidemiológico retrospectivo. Benefícios: Os resultados analisados permitirão conhecer os fatores de risco para colonização por KPC e o prognóstico geral dos pacientes colonizados. Concomitantemente, as medidas de prevenção e controle destes microorganismos serão avaliadas quanto a sua efetividade e impacto. Os dados levantados embasarão melhores práticas de contenção para *K. pneumoniae* dentro do ambiente hospitalar no cenário brasileiro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este é um projeto de mestrado em Clínica Médica, orientado pela Profa. Dra. Mariangela Ribeiro Resende. Tem orçamento previsto de R\$300,00 e cronograma com início previsto para 01/05/2016.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou os seguintes documentos: 1) Projeto detalhado em PROJETO_DE_MESTRADO_CLINICA_MEDICA.pdf; 2) PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_690411.pdf; 3) FOLHA_DE_ROSTO.pdf assinada pelo Prof. Dr. Antonio Gonçalves de Oliveira Filho, coordenador de assistência do Hospital de Clínicas da UNICAMP; 4) Cópia da carteira funcional da pesquisadora em MARIANGELA.pdf. om Pede dispensa do TCLE com a justificativa: "Por tratar-se de estudo retrospectivo e observacional não sendo os sujeitos submetidos a nenhuma intervenção diagnóstica ou terapêutica em função da participação no estudo. O protocolo diagnóstico, terapêutico e de controle de transmissão da infecção no ambiente hospitalar foi feito na rotina assistencial e operacional de cuidados, não implicando em nenhuma medida adicional. Em nenhuma hipótese serão divulgados dados individuais dos participantes ou que possam de alguma maneira identifica-los."

Recomendações:

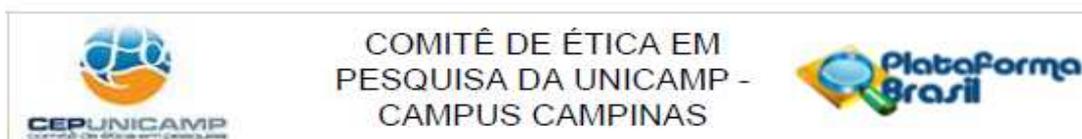
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.517.846

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

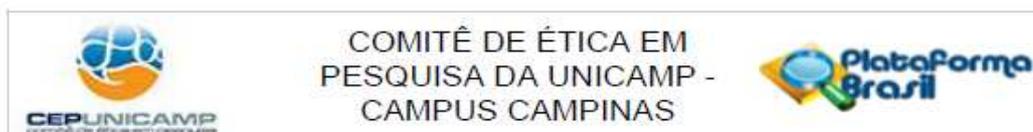
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.517.846

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_690411.pdf	08/04/2016 10:50:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_MESTRADO_CLINICA_MEDICA.pdf	08/04/2016 10:32:37	Mariangela Ribeiro Resende	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	08/04/2016 10:31:26	Mariangela Ribeiro Resende	Aceito
Outros	MARIANGELA.pdf	01/04/2016 14:22:44	Mariangela Ribeiro Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 27 de Abril de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

9.3 CHECAGEM DE SIMILARIDADE PELA BIBLIOTECA FCM



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
(State University of Campinas)
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
(Faculty of Medical Sciences)
BIBLIOTECA
(Library)

Campinas, 22 de Janeiro de 2020

PARECER Nº 37/2020

O documento "Desfecho clínico de pacientes colonizados por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos em unidade de terapia intensiva" passou pela checagem de similaridade do sistema Turnitin. O resultado apontou 7% de semelhança. Taxa de semelhança baixa, dentre os apontamentos do sistema, há trechos inerentes ao discurso científico que, obrigatoriamente, se repetem entre as produções e devem ser desconsiderados para avaliação de originalidade no Programa de Pós-Graduação de FCM-Unicamp.

Orientador(a): MARIANGELA RIBEIRO RESENDE

Aluno(a): Nathalia Barijan Crepaldi Bezerra

Bibliotecária Rosana Evangelista Poderoso
Doutora em Ciências da Saúde
Coordenadora do Serviço de Biblioteca FCM - UNICAMP

Itens	Apontamentos do Sistema Turnitin	Sugestão
2.		A checagem da tese resultou em 7% de similaridade, considerada baixa.
1.	<p>Um resumo genérico para registro dos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (incluindo os) <i>Enterobacteriaceae</i> spp. <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacteriaceae</i> (incluindo) <i>Enterobacteriaceae</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. e <i>Acinetobacter baumannii</i>.</p> <p>Diversos estudos evidenciam a emergência de KPC em hospital brasileiro nos meses desde 2006. O primeiro caso de KPC-3 ocorreu entre setembro e novembro de 2006 em quatro pacientes hospitalizados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital de referência de nível III. Em 2009, foram identificados casos de KPC em Janeiro, outubro de dezembro. No ano de 2008, três casos de <i>Enterobacteriaceae</i> foram identificados em unidades hospitalares, e surgimento de KPC-3 em hospital de São Paulo a Rio de Janeiro (13). Em 2010, um estudo com hospital hospitalizado, 73,3 % dos isolados e confirmaram o gene de KPC em do Brasil (18).</p>	Trechos curtos que devem ser desconsiderados. Checar se é necessário modificar algum ou destacar do texto.

9.4 PLANILHA COM AS VARIÁVEIS E DADOS COLETADOS

ORDEM	DATA_INT_HC	DATA_INT_UTI	SEXO	ESPECIALIDADEI	ESPECIALIDADER	ADMISSÃOPREVA	DIAG_ADM	APACHEI	FORCAPACHE	CHARLSON	RISCOCHARLSON	SOFAADM	FORCSOFAADM	SOFAINFKPC	FORCSOFAKPC	IMUNOSSUP	DTVIGIBACKPC
2	08/11/2015	08/11/2015	M	2	18	1	1	26	56,9	3	3,04	6	<10	2	2	2	14/12/2015
3	04/12/2015	04/12/2015	M	5	18	2	2	18	29,1	3	3,04	7	15-20	2	2	2	14/12/2015
4	09/12/2015	09/12/2015	M	1	18	2	2	6	6,7	0	1	3	<10	2	2	2	15/12/2015
5	30/11/2015	30/11/2015	M	1	18	2	2	16	23,5	0	1	15	>80	2	2	2	14/12/2015
6	13/12/2015	14/12/2015	F	1	18	2	2	29	67,2	2	2	15	>80	14	50-60	2	22/12/2015
7	18/12/2015	18/12/2015	M	1	18	2	2	10	11,3	4	4,4	2	<10	2	2	2	24/12/2015
8	26/12/2015	26/12/2015	M	2	18	2	1	16	23,5	4	4,40	6	<10	2	2	2	04/01/2016
9	20/12/2015	20/12/2015	M	1	18	1	2	17	26,2	1	1,45	6	<10	2	2	2	04/01/2016
10	06/12/2015	16/12/2015	M	6	18	2	1	25	53,3	2	2,1	9	15-20	2	2	2	04/01/2016
11	12/12/2015	12/12/2015	M	5	18	2	2	20	35,5	0	1	11	40-50	2	2	2	05/01/2016
12	07/12/2015	07/12/2015	F	5	18	2	2	25	53,3	4	4,4	11	40-50	2	2	2	05/01/2016
13	15/12/2015	01/01/2016	M	7	18	2	1	15	21	4	4,4	5	<10	16	>90	1	05/01/2016
14	28/12/2015	28/12/2015	M	8	18	2	1	16	23,5	2	2,1	9	15-20	2	2	2	05/01/2016
15	30/12/2015	30/12/2015	M	5	18	2	2	26	56,9	3	3,04	11	40-50	9	15-20	2	06/01/2016
16	24/12/2015	24/12/2015	M	9	18	2	1	7	7,6	2	2,1	0	<10	2	2	1	06/01/2016
17	18/12/2015	18/12/2015	M	2	18	2	1	17	26,2	7	13,37	8	15-20	6	<10	1	09/01/2016
18	03/01/2016	03/01/2016	F	1	18	2	2	19	32,2	0	1	11	40-50	2	2	2	11/01/2016
19	07/01/2016	07/01/2016	M	4	18	2	1	21	38,9	2	2,1	8	15-20	2	2	2	11/01/2016
20	20/12/2015	06/01/2016	F	10	18	2	2	14	18,6	4	4,4	0	<10	2	2	2	11/01/2016
21	02/01/2016	02/01/2016	M	5	18	2	2	22	42,4	1	1,45	8	15-20	2	2	2	12/01/2016
22	23/12/2015	23/12/2015	M	2	18	2	1	21	38,9	3	3,04	5	<10	2	2	2	06/01/2016
23	04/01/2016	04/01/2016	F	1	18	2	2	16	23,5	0	1	10	40-50	2	2	2	18/01/2016
24	31/12/2015	01/01/2016	F	5	18	2	2	20	35,5	1	1,45	13	50-60	2	2	2	18/01/2016
25	09/01/2016	09/01/2016	M	1	5	2	2	20	35,5	0	1	9	15-20	2	2	2	18/01/2016
26	18/01/2016	18/01/2016	F	2	6	2	1	17	38,9	3	3,04	14	50-60	4	<10	2	25/01/2016
27	19/01/2016	27/01/2016	M	2	18	2	1	15	21	4	4,04	4	<10	2	2	2	01/02/2016
28	27/01/2016	27/01/2016	M	2	18	2	1	2	2	2	2	4	<10	2	2	2	01/02/2016
29	13/01/2016	13/01/2016	M	2	18	2	2	11	12,9	2	2,1	7	15-20	2	2	2	01/02/2016
30	24/01/2016	24/01/2016	F	2	18	2	1	21	38,9	6	9,23	13	50-60	2	2	2	02/02/2016
31	23/01/2016	23/01/2016	M	5	18	2	2	27	60,5	0	1	11	40-50	5	<10	2	11/02/2016
32	31/01/2016	31/01/2016	F	1	18	2	2	5	5,8	0	1	7	15-20	2	2	2	11/02/2016
33	12/12/2016	12/02/2016	M	2	4	2	2	18	29,1	3	3,04	9	15-20	2	2	1	19/02/2016
34	08/02/2016	08/02/2016	M	5	18	2	2	24	49,7	1	1,45	10	40-50	2	2	2	22/02/2016
35	12/02/2016	17/02/2016	M	2	18	2	1	7	7,6	4	4,4	5	<10	14	50-60	1	19/02/2016
36	03/02/2016	16/02/2016	M	5	18	2	2	18	29,1	2	2,1	8	15-20	2	2	2	19/02/2016
37	19/02/2016	19/02/2016	M	1	10	2	2	7	7,6	0	1	6	<10	2	2	2	24/02/2016
38	19/02/2016	19/02/2016	M	2	11	2	1	7	7,6	2	2,1	2	<10	2	2	2	01/03/2016
39	05/02/2016	05/02/2016	M	1	5	2	2	14	18,6	0	1	6	<10	2	2	2	15/02/2016
40	07/02/2016	07/02/2016	F	2	12	1	1	29	67,2	2	2,1	8	15-20	2	1	2	15/02/2016
41	24/02/2016	24/02/2016	M	4	2	2	1	21	38,9	5	6,38	6	<10	10	40-50	2	14/03/2016
42	02/03/2016	02/03/2016	M	2	18	2	1	11	12,9	4	4,4	8	15-20	2	2	2	14/03/2016
43	27/02/2016	27/02/2016	F	1	5	2	2	21	38,9	0	1	12	40-50	2	2	2	14/03/2016
44	13/03/2016	13/03/2016	M	2	18	2	1	27	60,5	4	4,4	11	40-50	2	2	2	21/03/2016
45	01/03/2016	01/03/2016	F	10	18	2	2	10	11,3	4	4,4	0	<10	10	40-50	2	22/03/2016
46	03/03/2016	03/03/2016	M	5	18	2	2	29	67,2	4	4,4	9	15-20	2	2	2	28/03/2016
47	21/03/2016	21/03/2016	M	1	18	2	2	19	32,2	0	1	8	15-20	2	2	2	04/04/2016
48	20/03/2016	20/03/2016	M	1	18	2	2	9	9,9	0	1	11	40-50	2	2	2	04/04/2016
49	15/03/2016	15/03/2016	F	2	18	1	1	28	63,9	2	2,1	5	<10	2	2	1	04/04/2016
50	23/03/2016	23/03/2016	M	5	18	2	2	15	21	0	1	7	15-20	2	2	2	04/04/2016
51	21/02/2016	03/03/2016	M	1	18	2	1	13	16,5	4	4,4	1	<10	4	<10	2	04/04/2016
52	11/03/2016	11/03/2016	M	10	5	2	1	19	32,2	0	1	9	15-20	2	2	2	04/04/2016
53	14/03/2016	06/04/2016	M	10	18	2	2	9	9,9	5	6,38	11	<10	2	2	2	11/04/2016
54	31/03/2016	31/03/2016	M	6	18	2	1	14	18,6	4	4,4	10	40-50	2	2	2	09/04/2016
55	07/04/2016	07/04/2016	M	5	8	2	2	15	21	0	1	9	15-20	13	50-60	2	11/04/2016
56	01/04/2016	01/04/2016	F	2	18	2	1	30	70,3	4	4,4	12	40-50	10	40-50	2	11/04/2016
57	25/03/2016	25/03/2016	M	2	18	2	1	18	29,1	0	1	9	15-20	2	2	2	18/04/2016
58	09/04/2016	14/04/2016	F	1	18	2	2	8	8,7	5	6,38	0	<10	2	2	2	18/04/2016
59	16/04/2016	16/04/2016	M	10	18	2	2	6	6,7	0	1	3	<10	2	2	2	25/04/2016
60	12/04/2016	12/04/2016	M	1	5	2	2	17	26,2	1	1,45	10	40-50	2	2	2	25/04/2016

61	13/04/2016	16/04/2016	F	2	4	2	1	11	12.9	2	2.3	0	<10	2	2	1	25/04/2016
62	16/04/2016	16/04/2016	F	2	18	2	1	34	82	3	3.04	2	2	2	2	2	25/04/2016
63	17/04/2016	17/04/2016	F	5	18	2	2	21	38.9	0	1	11	40-50	2	2	2	02/05/2016
64	28/04/2016	28/04/2016	M	1	18	2	2	8	8.7	1	1.45	9	15-20	2	2	2	02/05/2016
65	06/05/2016	06/05/2016	M	2	18	2	1	13	16.5	1	1.45	9	15-20	2	2	2	16/05/2016
66	04/05/2016	04/05/2016	F	2	18	1	1	19	32.2	1	1.45	12	40-50	2	2	2	19/05/2016
67	12/05/2016	12/05/2016	F	5	18	2	2	18	29.1	3	3.04	7	15-20	2	2	2	23/05/2016
68	17/05/2016	17/05/2016	M	2	18	2	1	26	56.9	0	1	13	50-60	2	2	2	23/05/2016
69	14/05/2016	25/05/2016	M	1	5	2	2	36	23.5	0	1	6	<10	2	2	2	31/05/2016
70	26/04/2016	04/05/2016	M	2	18	2	1	34	18.6	3	3.04	11	40-50	2	2	2	06/06/2016
71	27/05/2016	27/05/2016	M	13	18	2	2	9	9.9	4	4.4	4	<10	1	<10	2	06/06/2016
72	27/05/2016	27/05/2016	M	2	18	2	1	35	21	4	4.4	11	40-50	2	2	2	06/06/2016
73	26/05/2016	01/06/2016	M	2	18	2	1	18	29.1	7	13.17	14	50-60	2	2	2	06/06/2016
75	02/06/2016	02/06/2016	F	1	18	2	2	24	49.7	3	3.04	11	40-50	18	>90	2	13/06/2016
76	06/06/2016	08/06/2016	F	6	18	2	1	17	26.2	0	1	6	>10	2	2	2	20/06/2016
77	09/06/2016	09/06/2016	M	2	18	1	1	28	63.9	4	4.4	13	50-60	2	<10	2	20/06/2016
78	22/06/2016	22/06/2016	M	2	18	2	1	20	35.5	0	1	15	>80	17	>90	2	01/07/2016
79	21/06/2016	21/06/2016	M	2	18	2	1	24	49.7	2	2.3	12	40-50	2	2	2	01/07/2016
80	30/06/2016	30/06/2016	F	1	18	1	2	5	5.8	0	1	2	<10	2	2	2	05/07/2016
81	02/07/2016	02/07/2016	F	1	5	2	2	17	26.2	0	1	10	40-50	2	2	2	08/07/2016
82	29/06/2016	02/07/2016	M	2	18	2	1	4	5.1	2	2.1	5	<10	2	2	2	08/07/2016
83	03/07/2016	06/07/2016	M	7	18	1	1	14	18.6	6	9.23	0	<10	2	2	1	11/07/2016
84	01/07/2016	01/07/2016	F	2	14	2	1	7	7.6	5	6.38	1	<10	2	2	2	11/07/2016
85	03/07/2016	06/07/2016	M	1	5	2	2	36	23.5	4	4.4	5	<10	2	2	2	11/07/2016
86	04/07/2016	04/07/2016	M	1	5	2	2	32	14.6	0	1	8	15-20	2	2	2	11/07/2016
87	02/07/2016	02/07/2016	M	10	5	2	2	18	29.1	0	1	8	15-20	2	2	2	12/07/2016
88	02/07/2016	02/07/2016	F	10	18	2	2	21	38.9	0	1	9	15-20	8	15-20	2	18/07/2016
89	14/07/2016	14/07/2016	F	2	18	2	1	30	11.3	2	2.3	5	<10	2	2	2	18/07/2016
90	09/07/2016	09/07/2016	M	5	18	2	2	12	14.6	0	1	8	15-20	2	<10	2	18/07/2016
91	21/06/2016	21/06/2016	M	1	18	2	2	17	26.2	2	2.1	9	15-20	2	2	2	18/07/2016
92	12/07/2016	12/07/2016	M	1	5	2	2	15	21	0	1	7	15-20	2	2	2	25/07/2016
93	12/07/2016	12/07/2016	M	6	18	2	1	3	4.4	0	1	1	<10	2	<10	2	25/07/2016
94	03/07/2016	03/07/2016	M	2	12	2	1	25	53.3	1	1.45	8	15-20	3	<10	1	25/07/2016
95	23/07/2016	25/07/2016	M	15	18	2	1	9	9.9	0	1	1	<10	2	2	1	30/07/2016
96	26/06/2016	25/07/2016	F	10	7	1	2	34	18.6	4	4.4	5	<10	2	2	1	01/08/2016
97	28/07/2016	28/07/2016	F	8	18	2	1	27	60.5	6	9.23	12	40-50	16	>90	2	02/08/2016
98	26/07/2016	26/07/2016	F	2	13	2	2	18	29.1	3	3.04	7	15-20	2	2	2	06/08/2016
99	17/07/2016	19/07/2016	M	1	18	2	2	14	18.6	0	1	6	<10	2	2	2	08/08/2016
100	23/07/2016	23/07/2016	M	5	1	2	2	22	42.4	0	1	13	50-60	2	2	2	15/08/2016
101	16/08/2016	16/08/2016	F	2	10	2	2	30	11.3	0	1	9	15-20	2	2	2	22/08/2016
102	14/08/2016	14/08/2016	F	2	4	1	1	9	15-20	2	2.3	29	67.2	2	2	1	22/08/2016
103	16/08/2016	16/08/2016	M	5	18	2	2	13	16.5	0	1	4	<10	2	2	2	25/08/2016
104	18/08/2016	18/08/2016	F	2	18	2	1	9	9.9	7	13.17	2	<10	1	<10	2	29/08/2016
105	26/08/2016	30/08/2016	M	2	18	2	1	35	21	3	3.04	9	15-20	9	15-20	2	05/09/2016
106	01/09/2016	01/09/2016	M	2	18	2	1	14	18.6	5	6.38	5	<10	2	2	2	12/09/2016
107	06/09/2016	13/09/2016	M	2	18	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	12/09/2016
108	12/08/2016	17/08/2016	F	10	18	2	2	4	5.1	0	1	4	<10	2	2	2	12/09/2016
109	03/09/2016	03/09/2016	M	2	4	1	1	26	56.9	6	9.23	5	<10	2	2	1	13/09/2016
110	15/09/2016	15/09/2016	M	1	18	2	2	12	14.6	0	1	7	15-20	2	2	2	26/09/2016
111	25/09/2016	28/09/2016	M	16	18	2	2	14	2	1	1.45	5	<10	2	2	2	03/10/2016
112	26/09/2016	26/09/2016	M	1	18	2	2	21	38.9	0	1	12	40-50	2	2	2	03/10/2016
113	22/09/2016	22/09/2016	M	5	18	2	2	10	11.3	0	1	6	<10	2	2	2	03/10/2016
114	19/09/2016	19/09/2016	F	1	10	2	2	9	9.9	0	1	8	<10	3	<10	2	03/10/2016
115	21/09/2016	21/09/2016	M	1	5	2	2	17	26.2	0	1	11	40-50	2	2	2	03/10/2016
116	10/09/2016	10/09/2016	F	2	18	2	1	21	38.9	3	3.04	6	<10	2	2	2	03/10/2016
117	24/09/2016	24/09/2016	M	5	18	2	2	15	21	0	1	9	15-20	2	2	2	10/10/2016
118	01/10/2016	01/10/2016	M	2	4	2	1	22	42.4	6	9.23	10	40-50	2	2	2	10/10/2016
119	28/09/2016	28/09/2016	M	5	18	2	2	9	9.9	0	1	7	15-20	2	2	2	10/10/2016
120	22/08/2016	22/08/2016	M	1	18	2	2	34	18.6	0	1	7	15-20	2	2	2	10/10/2016
121	03/10/2016	03/10/2016	M	10	18	2	2	6	6.7	0	1	5	<10	2	2	2	17/10/2016

ORDEN	PCBKPC	CARBAPENEMASEPOS.	SENSPOLUE	SENSAMICA	SUSCEPSULFA	GENTAMICINA	DESFCOLON7D	DESFCOLON14D	DESFCOLON30D	DESFCAS07D	DESFCAS014D	DESFCAS030D
2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
3	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
4	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
5	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
6	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2
7	2	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1
8	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	1	1
9	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	1	1
10	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	1	1
11	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2
12	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2
13	1	1	2	2	2	2	2	1	1	3	2	2
14	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2
15	1	1	2	2	2	2	2	2	1	3	3	3
16	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
17	1	1	2	2	2	2	1	1	1	3	3	1
18	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
19	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
20	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
21	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2
22	2	1	1	1	2	1	2	2	2	3	3	3
23	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
24	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2
25	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	1	1
26	2	1	1	1	2	1	2	2	1	3	3	3
27	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
28	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2
29	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2
30	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
31	1	1	2	2	2	2	2	2	1	3	3	3
32	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
33	2	1	2	1	2	1	2	2	2	3	3	3
34	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
35	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
36	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
37	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
38	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
39	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	1	1
40	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
41	1	2	2	2	2	2	1	1	1	3	3	3
42	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
43	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
44	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
45	1	1	2	2	2	2	1	1	1	3	3	3
46	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
47	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
48	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
49	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
50	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
51	1	1	2	2	2	2	2	2	1	3	3	3
52	2	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3
53	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2
54	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
55	1	1	2	2	2	2	2	1	1	3	3	2
56	2	1	2	2	2	2	1	1	1	3	3	3
57	2	1	2	1	2	1	2	2	2	3	3	1
58	2	1	1	1	1	1	2	2	2	3	1	1
59	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
60	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3

122	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
123	1	1	2	2	2	2	2	2	1	3	3	3
124	1	1	2	2	2	2	2	2	1	3	3	3
125	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
126	2	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1
127	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
128	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
129	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
130	2	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3
131	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
132	1	1	2	2	2	2	2	2	1	3	3	3
133	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	1	1
134	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1
135	2	1	1	1	2	1	2	2	2	3	3	1
136	2	1	1	1	2	2	2	2	2	3	1	1

CIRURGIAS

- 1 TRACQUEOSTOMIA
- 2 NÃO REALIZOU
- 3 DRENAGEM HEMATOMA SUBDURAL
- 4 CIRURGIA ORTOPÉDICA
- 5 TRM TRAUMA RAQUIMEDULAR
- 6 OUTRAS
- 7 LE ou laparotomia exploradora
- 8 DERIVAÇÃO EXTERNA
- 9 CRANIOTOMIA

Clinico

- 1 Cardiovascular
- 2 Hepática
- 3 Infecciosa
- 4 Metabólica
- 5 Neurológico
- 6 Oncohematológico
- 7 Pulmonar
- 8 Renal
- 9 Reumatológico
- 10 TG

Cirúrgico

- 1 Gastrocirurgia
- 2 Neurocirúrgico
- 3 Proctológico
- 4 Torácica
- 5 Trauma

MOTIVO SAÍDA UTI

- 1 ALTA
- 2 ÓBITO
- 3 TRANSFERÊNCIA

MICROORGANISMOS

- 1 SIM
- 2 NÃO

DIAGNÓSTICOS

- 1 CLÍNICO
- 2 CIRÚRGICO

ATB

- 1 AMICACINA
- 23 CEFTAZIDIMA
- 3 CEFTRIAXONA
- 4 CIPROFLOXACONO
- 5 CLAVULIN
- 6 FLUCONAZOL
- 7 GENTAMICINA
- 8 IMPENEM
- 9 MEROPENEM
- 10 METRONIDAZOL
- 11 MICAFUNGINA
- 12 OXACILINA
- 13 POLMIDINAA
- 14 TAZOCIN
- 15 TEGOCPLANINA
- 16 UNASYN
- 17 VANDOMICINA
- 18 AZITROMICINA
- 14 PIPERACILINA TAZOBACTAM
- 20 LEVOFLOXACIN

DESF COLONIZAÇÃO KPC

- 1 INFECÇÃO DE KPC
- 2 permaneceu colonizado

ESPECIALIDADE

- 1 CIRURGIA DO TRAUMA
- 2 MEDICINA INTERNA
- 3 MOLÉSTIAS INFECCIOSAS
- 4 NEFROLOGIA
- 5 NEUROQUIRURGIA
- 6 NEUROLOGIA
- 7 HEMATOLOGIA
- 8 CARDIOLOGIA
- 9 OTORRINO
- 10 ORTOPEDIA
- 11 ENDOCRINOLOGIA
- 12 REUMATOLOGIA
- 13 CIRURGIA DO TORAX
- 14 PNEUMOLOGIA
- 15 ONCOLOGIA
- 16 CIRURGIA CARDÍACA
- 17 UROLOGIA
- 18 SEM SEGUNDA ESPECIALIDADE

ESPECIME

- 1
- 3
- 4
- 5
- 6
- 2

- HEMOCULTURA OU SANGUE
- URIOCULTURA OU URINA
- ESCARRO
- OUTROS LÍQUIDOS
- CATETER
- NÃO HÁ

- 21 AMPICILINA SÓDICA
- 22 RIFE
- 5 AMOXI CLAVULANATO
- 24 CEFEPIME
- 25 CLORANFENICOL
- 26 ERTROMICINA
- 27 CEFAZOLINA
- 28 CLINDAMICINA
- 29 SULFA
- 30 ACICLOVIR
- 10 FLAGYL
- 32 TIGECICLINA
- 33 FORTAZ
- 3 ROCEFIM
- 2 NÃO REALIZOU

DESF CASO

- 1
- 2
- 3

- FAVORÁVEL/ ALTA/CURA/
- DESFAVORÁVEL/ ÓBITO
- MANTEM INTERNAÇÃO

MICROORGANISMO

- 1 KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A CARBAPENÊMICOS OU KPC
- 3 STAPHYLOCOCCUS AUREUS OU S. AUREUS
- 4 SON OU STAPHYLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVO
- 5 ACINETOBACTER BAUMANNI OU ACNETO
- 6 PSEUDOMONAS AERUGINOSA
- 7 ESCHERICHIA COLI OU E. COLI ESBL +
- 8 STENOTROPHOMONAS MALTOPHILLA
- 9 CANDIDA ALBICANS
- 10 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
- 11 CANDIDA GLABRATA
- 12 STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS
- 13 BGN NÃO FERMENTADOR
- 14 CANDIDA TROPICALIS
- 15 AEROMONAS HYDROPHILA
- 16 MORGANELLA MORGANNI
- 17 CITROBACTER KOSERI
- 18 TRICHOSPORON SP
- 19 ENTEROCOCCUS FAECALIS
- 20 CANDIDA LUSITANE
- 21 STREPTOCOCCUS SP GRUPO VERIDANS
- 22 STREPTOCOCCUS SP NEISSERIA
- 23 ROTHIA MUCILAGINOSUS
- 24 CANDIDA KRUSEI
- 25 FUSARIUM SP
- 26 ENTEROBACTER CLOACAE