



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
PROGRAMA CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

Fernanda Rippel de Souza

Análise da frequência de infecção pós colonização por bactérias multirresistentes

Porto Alegre
Novembro de 2019

Fernanda Rippel de Souza

Análise da frequência de infecção pós colonização por bactérias multirresistentes

Trabalho de Conclusão da Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do Título de Especialista em Controle de Infecção Hospitalar.

Orientador: Carem Gorniak Lovatto

Co-orientador: Rodrigo Pires dos Santos

Porto Alegre

Novembro de 2019

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	3
2.	REVISÃO DE LITERATURA	5
3.	OBJETIVO	9
	2.1. OBJETIVO GERAL	
	2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
4.	METODOLOGIA	10
	4.1. TIPOLOGIA	
	4.2. CAMPO DE AÇÃO	
	4.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA	
	4.4. COLETA DE DADOS	
	4.5. ANÁLISE DE DADOS	
	4.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	
5.	RESULTADOS	15
6.	DISCUSSÃO	20
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
8.	REFERÊNCIAS	24
	ANEXOS E APÊNDICES	

1. INTRODUÇÃO

Segundo Mayhall (2012), epidemiologia é o estudo dos fatores que determinam a ocorrência de doenças nas coletividades humanas. Dessa forma, obter esse conhecimento torna-se indispensável para a caracterização de doenças infecciosas em instituições de saúde, pois possibilita a determinação da relação exposição-doença em humanos e os modos de contaminação e transmissão que são críticos para o tratamento, controle e prevenção dessas doenças.

No ambiente hospitalar, a gerência das ações de vigilância, prevenção e controle de doenças infecciosas, de origem comunitária ou hospitalar, é de responsabilidade das comissões de controle de infecção hospitalar (CCIH). Essas comissões surgiram a partir da Portaria MS nº196/1986, que recomenda aos hospitais a criação e normatização das CCIHs.

A vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) faz parte do escopo de ações destinadas à CCIH, constituindo um conjunto de ações estruturadas de coleta, análise, interpretação e divulgação dos dados com vista à redução das infecções e da morbi-mortalidade associada ao evento em questão. De forma aliada a vigilância das IRAS, é importante que seja instituída a monitorização de bactérias multirresistentes (BMR). Esses microrganismos têm como característica serem resistentes a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos (SIEGEL, 2006).

Uma forma de investigar se o paciente é portador de uma BMR é a coleta de amostras clínicas quando do surgimento de sintomas de infecção. Além de auxiliarem no manejo clínico, elas são capazes de identificar situações de colonização. Entretanto, as amostras clínicas detectam apenas 10 a 30% dos indivíduos colonizados e, nesse caso, é recomendado realizar culturas de vigilância de bactérias multirresistentes, também chamadas de swabs de rastreamento (ANVISA, 2010).

As culturas de vigilância têm potencial para identificar os pacientes que são colonizados, seu uso de rotina é recomendado em unidades de terapia intensiva (UTIs), pacientes provenientes de outras instituições de saúde com internação por

período maior do que 48 horas e pacientes que compartilharam quarto com portadores de bactérias multirresistentes sem a vigência de medidas de precaução de contato. Esse rastreamento permite um conhecimento da epidemiologia local e da prevalência de indivíduos colonizados no hospital. (CARRARA, STRABELLI, UIP, 2017).

Com a epidemiologia local estabelecida, cabe aos profissionais da CCIH propor ações de prevenção da disseminação de BMR, incluindo evitar que pacientes colonizados desenvolvam uma infecção por esse germe. Contudo, pode haver uma lacuna de conhecimento, entre os profissionais da CCIH, no que tange à positividade de amostras clínicas em pacientes colonizados, identificados nas culturas de vigilância. Com isso exposto, o presente estudo pretende analisar os pacientes com positividade em swab de rastreamento para bactérias multirresistentes e sua relação com o desenvolvimento de infecções pelas mesmas bactérias, a partir da seguinte questão norteadora: Qual a taxa de conversão de colonização para infecção por bactérias multirresistentes?

A literatura é limitada no que diz respeito à contribuição da colonização para o desenvolvimento de infecção, sendo esse um nicho para maiores investigações. Dessa maneira, é essencial para o Controle de Infecção conhecer o impacto de uma colonização por BMR no paciente, para assim, estruturar as suas ações de controle de transmissão e prevenção de infecções relacionadas à assistência em saúde, tendo em vista essa necessidade é que se justifica a realização do presente estudo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

- BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES - BMR

Nas últimas décadas tem ocorrido o aumento de bactérias resistentes às diferentes classes de antimicrobianos de forma progressiva, constituindo-se como uma grave ameaça à saúde. Essa resistência é decorrente de mutações no código genético dos microrganismos com posterior transferência desse material genético alterado, juntamente com o uso indiscriminado e inadequado dos antimicrobianos e, conseqüente, seleção de bactérias mais resistentes (TOROK, MORAN, COOKE, 2009).

Para fins epidemiológicos, as BMR são definidas como bactérias resistentes a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos. Embora os nomes de certas BMR descrevam resistência a apenas um agente (como por exemplo: *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente - MRSA e *Enterococcus* Resistente à Vancomicina - VRE) esses patógenos são frequentemente resistentes à maioria dos agentes antimicrobianos e, por isso, merecem atenção especial das unidades de saúde (HICPAC, 2017).

As principais bactérias multirresistentes envolvidas nas IRAS são as seguintes: *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente (MRSA), primeira causa de infecção de pele e tecidos; *Enterococcus* Resistente à Vancomicina - VRE, oitava causa de infecção em humanos; *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, que conta com alto potencial de resistência a antimicrobianos; *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, primeira causa de pneumonia nosocomial no Brasil e Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, em especial a *Klebsiella pneumoniae* com o mecanismo de resistência chamado de KPC, que é capaz de produzir uma enzima responsável pela degradação de todos os beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, que são uma classe de antimicrobianos muito utilizada no tratamento de infecções (CGVS, SMS, PMPA, 2014).

- TRANSMISSÃO DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

Os patógenos transmitidos durante a assistência à saúde derivam principalmente de fonte humana, no entanto, podem também originar-se de fontes ambientais inanimadas. Dentre os reservatórios humanos incluem-se pacientes, profissionais de saúde, membros da família e visitantes. Tais indivíduos podem ter infecções ativas, podem estar assintomáticos e/ou no período de incubação de uma doença infecciosa, bem como podem ser colonizados temporariamente ou cronicamente por microrganismos patogênicos, particularmente nos tratos respiratório e gastrointestinal (HICPAC, 2018).

De forma a evitar a disseminação de bactérias multirresistentes nos espaços de assistência à saúde, como hospitais e clínicas, é essencial conhecer o mecanismo de transmissão desses microrganismos. Atualmente são conhecidas cinco vias de transmissão: contato, gotículas, aerossóis, veículo comum e vetores. Sendo o contato a mais frequente forma de transmissão de BMR, uma vez que trata-se da via mais importante na transmissão de infecções relacionadas à assistência à saúde. A transferência de agentes pode ocorrer por contato indireto ou direto, dependendo da participação ou não de objetos ou hospedeiros na cadeia de eventos (CGVS, SMS, PMPA, 2014).

O contato direto se dá quando a transmissão do germe ocorre de uma pessoa infectada ou colonizada a outra, sem a participação de artigos ou superfícies, por exemplo, quando sangue, ou outros fluidos corporais, contendo patógenos de um paciente entram diretamente no corpo do profissional prestador de assistência, através do contato com uma membrana mucosa ou fissuras na pele, sem o devido uso de equipamentos de proteção individual como luvas.

Já o indireto envolve o contato de um hospedeiro suscetível com um fômite (equipamento cirúrgicos, brinquedos compartilhados, termômetros e outros itens) ou superfície que não sofreu adequada desinfecção e teve contato prévio com outro paciente que estava infectado/colonizado. Outra maneira de ocorrer é através de um profissional que presta assistência a dois pacientes sem a devida higienização de mãos entre os diferentes indivíduos (HICPAC, 2018).

- PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

Infecções provenientes da comunidade ou relacionadas à assistência em saúde causadas por bactérias multirresistentes são uma crescente ameaça global (FERSTL, 2017). Por conseguinte, é necessário pensar em medidas para evitar a transmissão desses germes de forma sistemática. Dentre essas medidas podemos destacar: higiene de mãos, precaução de contato, educação dos profissionais de saúde, redução do uso de dispositivos invasivos, notificação imediata pelo laboratório de microbiologia de novos resultados de exames com positividade de BMR, identificação do paciente no hospital como colonizado por BMR, promoção do uso racional de antimicrobianos, limpeza do ambiente hospitalar, coorte de pacientes com BMR e rastreamento dos pacientes para pesquisa de bactérias multirresistentes (também chamadas de culturas de vigilância) (CDC, 2015).

As culturas de vigilância são exames coletados para identificação de pacientes portadores de bactérias multirresistentes que não estão sintomáticos, sendo, portanto, colonizados. O rastreamento é feito por swabs em sítios típicos de colonização pelas bactérias de interesse, anal para enterobactérias, orofaringe, anal e pele para *Acinetobacter* e anal para *Enterococcus* (LEMMEN, LEWALTER, 2018).

A identificação do paciente colonizado é importante para dar início ao uso de medidas de precaução, prevenindo assim a disseminação desse germe. Uma vez que os riscos de morbidade e mortalidade para o paciente colonizado por uma bactéria multirresistente não se limitam à internação onde a colonização foi identificada (internação índice). Eles estendem-se após a alta do paciente, tornando-se um fator de risco para o desenvolvimento de infecções posteriores na comunidade ou em internações subsequentes, motivo pelo qual é essencial um programa de prevenção de transmissão de bactérias multirresistentes (TSENG et al, 2018).

- FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO

A colonização prévia por BMR é um fator de risco para infecções subsequentes, mesmo após a alta hospitalar. (TSENG et al, 2018) Estudos demonstraram que até 50% dos pacientes colonizados, desenvolveram infecções por BMR dentro de um período de acompanhamento de 12 meses, sendo mais da metade dessas infecções causadas pela mesma espécie bacteriana encontrada previamente. O risco de desenvolvimento de infecção foi maior nos três primeiros meses após a hospitalização índice.

Os fatores de risco são classificados entre intrínsecos e extrínsecos, os intrínsecos seriam relacionados a comorbidades do paciente como diabetes, hipertensão arterial, imunossupressão; já os extrínsecos seriam relacionados a procedimentos feitos ao paciente, como cirurgias, dispositivos invasivos como ventilação mecânica e acesso venoso central. (HYLE, 2010)

Pacientes com infecções por bactérias multirresistentes têm custos mais altos do que pacientes com infecções por organismos sensíveis a antimicrobianos; a diferença de custo é ainda maior quando pacientes infectados com BMR são comparados com pacientes sem infecção (SARA, 2006). A razão dessa diferença de custos se dá pelo uso indiscriminado de antimicrobianos em pacientes somente colonizados.

3. OBJETIVO

3.1. OBJETIVO GERAL

Definir a taxa de conversão de colonização para infecção por bactérias multirresistentes.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a origem da colonização;
- Avaliar fatores de risco para desenvolvimento de infecção;
- Determinar o tempo para o paciente desenvolver uma infecção após a colonização;
- Avaliar desfechos hospitalares entre pacientes colonizados e infectados.

4. METODOLOGIA

4.1. TIPOLOGIA:

Coorte retrospectiva

4.2. CAMPO DE AÇÃO

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que é um hospital de grande porte com perfil de pacientes de alta gravidade, integrante da rede de hospitais universitários do Ministério da Educação (MEC) e vinculado academicamente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

4.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos (maiores de 12 anos) que internaram no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de Janeiro de 2018 a Dezembro de 2018 e que tenham apresentado resultado positivo em swab de rastreamento de bactérias multirresistentes (Enterobactérias, Acinetobacter ou Enterococcus) até o desenvolvimento de uma infecção, alta ou óbito. Critérios de exclusão para o presente estudo: pacientes que apresentaram exames de cultura positivos em amostras clínicas anteriores ao exame de swab de rastreamento positivo para a mesma bactéria multirresistente, aqueles com coleta de swab de rastreamento e amostra clínica positiva no mesmo dia ou com menos de 24h de diferença e pacientes com exame de swab de rastreamento positivo para mais de um tipo de BMR.

4.4. COLETA DE DADOS

As informações necessárias para a condução deste estudo foram coletadas diretamente do prontuário eletrônico dos pacientes no sistema informatizado

AGHUse no módulo CCIH, onde são realizadas as notificações sobre bactéria multirresistente. Todos os dados foram coletados de modo retrospectivo e registrados em banco de dados planejado pela pesquisadora, após preenchimento de ficha individual para cada paciente (APÊNDICE A). Ajustes quanto à adequação dos dados a serem pesquisados e da ficha de coleta dos mesmos foram realizados a partir de um teste piloto.

Definições para o estudo:

- Bactéria Multirresistente: são microrganismos resistentes a diferentes classes de antimicrobianos testados em exames microbiológicos.
- Taxa de conversão de colonização para infecção: porcentagem de pacientes que apresentaram infecção, dentro dos critérios estabelecidos para o estudo, após a positividade no exame de swab de rastreamento, considerando apenas os que apresentaram a mesma bactéria multirresistente em ambos exames: swab de rastreamento e amostra clínica. No caso de mais de um resultado positivo em amostra clínica, o primeiro resultado cronológico foi considerado para análise.
- Colonização: paciente apresenta exame positivo para bactérias multirresistentes em swab de rastreamento.
- Colonização Hospitalar: coleta de swab de rastreamento após 48 horas de internação no hospital.
- Colonização Comunitária: coleta de swab de rastreamento nas primeiras 48h de internação no hospital.
- Data inicial da colonização por BMR: Data da coleta do swab de rastreamento.
- Data da Infecção por BMR: data da coleta da amostra clínica.
- INFECÇÃO URINÁRIA: Critério 1: Cultura de urina positiva (valor maior que 100.000ufc/ml) e apresentar leucócitos (valor maior que 25/microlitro) em Exame Qualitativo de Urina - Análise do Sedimento. Critério 2: Cultura de urina positiva (valor maior que 100.000 ufc/ml e pelo menos um dos seguintes sintomas: febre - temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ -, dor suprapúbica ou lombar, piúria,

disúria e confusão ou diminuição do sensorio - apenas para pacientes com mais de 65 anos).

- **INFECÇÃO PRIMÁRIA DE CORRENTE SANGUÍNEA:** Critério 1: Hemocultura positiva para, pelo menos, um microrganismo não contaminante de pele e duas no caso de contaminante de pele. Critério 2: Hemocultura positiva para, pelo menos um, microrganismo não contaminante de pele e duas no caso de contaminante de pele e pelo menos um dos seguintes sintomas: febre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$), calafrios, hipotensão (Pressão Sistólica abaixo de 90mmHg) e taquicardia (Acima de 100bpm).
- **INFECÇÃO PULMONAR (Pneumonia):** Apresentar bacteriológico positivo em escarro, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar com Raio X com um dos seguintes achados, persistentes, novos ou progressivos: infiltrado, opacificações, cavitações ou consolidações (pelo menos dois exames de Raio X para pacientes com doença cardíaca ou pulmonar de base) e pelo menos um dos seguintes sintomas: febre (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$), Leucopenia ($<4000\text{ cel/mm}^3$) ou Leucocitose ($>120000\text{ cel/mm}^3$) - não considerar esse sinal em paciente imunossuprimido, alteração do nível de consciência, sem outra causa aparente, em paciente com mais de 70 anos, surgimento de secreção purulenta nas vias aéreas, mudança das características da secreção respiratória, aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração, piora da troca gasosa (dessaturação ou aumento da necessidade de oferta de oxigênio), ausculta com roncocalos ou estertores, início ou piora da tosse, dispneia ou taquipneia.
- **INFECÇÃO PULMONAR (Traqueobronquite):** Apresentar bacteriológico positivo em escarro, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar e pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: febre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$), surgimento de secreção purulenta nas vias aéreas, mudança das características da secreção respiratória, aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração, tosse, roncocalos e/ ou sibilos em ausculta pulmonar. Sem evidência radiológica de alteração pulmonar.

- **INFECÇÃO ABDOMINAL:** Apresentar bacteriológico de coleção abdominal positivo e pelo menos um dos seguintes sintomas: febre (temperatura >38°C), calafrios, hipotensão (Pressão Sistólica abaixo de 90mmHg), taquicardia (Acima de 100bpm), dor abdominal e diarreia.
- **OUTRAS INFECÇÕES:** Apresentar cultura positiva de microrganismo em sítio de infecção e pelo menos um dos seguintes sintomas: febre (temperatura >38°C), calafrios, hipotensão (Pressão Sistólica abaixo de 90mmHg), taquicardia (Acima de 100bpm) e drenagem de secreção purulenta em sítio de infecção.

4.5. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram registrados no programa Microsoft Excel® e analisados no software estatístico SPSS versão 20.0. As variáveis contínuas foram descritas como média, desvio padrão da média, mediana e intervalo interquartil. Já as variáveis categóricas foram descritas em número absoluto e percentual. Foi utilizado o teste de qui-quadrado para a comparação de variáveis dicotômicas e o teste t para variáveis contínuas. O nível de significância será considerado $P < 0,05$.

4.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Atendendo à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), para sua realização, o presente estudo foi submetido ao Comitê de Pesquisa e Ética (CEP) do HCPA e aprovado sobre o número de projeto 2019/0065, sendo respeitados todos os preceitos de ética que envolvem a pesquisa com seres humanos. Os pesquisadores envolvidos assinaram o Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais (ANEXO A) e o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (Anexo B), conforme a Resolução Normativa 01/97, da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde/GPPG/HCPA. Visto que se trata de uma pesquisa retrospectiva, em que os dados analisados não foram utilizados para

alterar a conduta clínica, propô-se junto ao CEP – HCPA a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os riscos são vinculados à quebra de confidencialidade dos dados dos pacientes por parte dos pesquisadores envolvidos. Como barreira para minimizar esse risco, os pesquisadores envolvidos assinaram o termo de compromisso para utilização de dados e o termo de compromisso para utilização de dados institucionais, além disso, os dados foram disponibilizados ao estatístico sem nome e prontuário. Cabe ressaltar que como benefício temos a possibilidade de melhora nas condutas do Serviço de Controle de Infecção, a partir de um conhecimento da realidade epidemiológica mais aprofundado.

Os dados foram utilizados somente para essa pesquisa e serão armazenados em arquivo digital por um período de cinco anos após o término da mesma, conforme Resolução 466/12.

5. RESULTADOS

No ano de 2018 foram coletados 8031 swabs de rastreamento, destes 3053 (38,0%) eram para pesquisa de Carbapenemase (Enterobactérias), 3738 (46,5%) eram para pesquisa de Acinetobacter e 1240 (15,4%) eram para pesquisa de VRE. Dos 8031 swabs coletados, 377 (4,7%) tiveram resultado positivo para uma bactéria multirresistente, 16 (4,2%) resultados na pesquisa de Acinetobacter, 18 (4,8%) resultados na pesquisa de VRE e 343 (91,0%) resultados positivos na pesquisa de Carbapenemase (Enterobactérias).

Após revisão da amostra, 96 resultados foram excluídos, 33 (34,4%) resultados de pacientes que apresentaram exames de cultura positivos em amostras clínicas anteriores ao exame de swab de rastreamento positivo para a mesma bactéria multirresistente, 6 (6,2%) resultados de participantes com coleta de swab de rastreamento e amostra clínica positiva no mesmo dia ou com menos de 24h de diferença, 45 (46,9%) resultados de pacientes com exame de swab de rastreamento positivo para mais de um tipo de BMR, 11 (11,5%) resultados de pacientes menores de 12 anos e 1 (1,0%) resultado de swab positivo em 2018, porém com coleta em 2017. Manteve-se no estudo 281 resultados positivos de 377 iniciais, sendo incluídos no estudo 268 pacientes, pois 10 pacientes tinham 2 exames de swab e 1 paciente tinha 3 resultados de swab positivos para o mesmo microrganismo.

Dentre as enterobactérias, 209 (89,3%) eram do gênero *Klebsiella pneumoniae*, 11 (4,7%) eram *Enterobacter* sp, 8 (3,4%) eram *Escherichia coli*, 1 (0,4%) era *Serratia* sp e 5 (2,1%) *Klebsiella oxytoca*.

Dos 268 pacientes estudados, 161 eram homens (60,1%), com desvio padrão de 0,491. A média de idade dos participantes foi de 62,0 anos, mediana de 63,3, desvio padrão de 17,051 e a distribuição por faixa etária pode ser observada no gráfico a seguir.

Faixa Etária dos Participantes

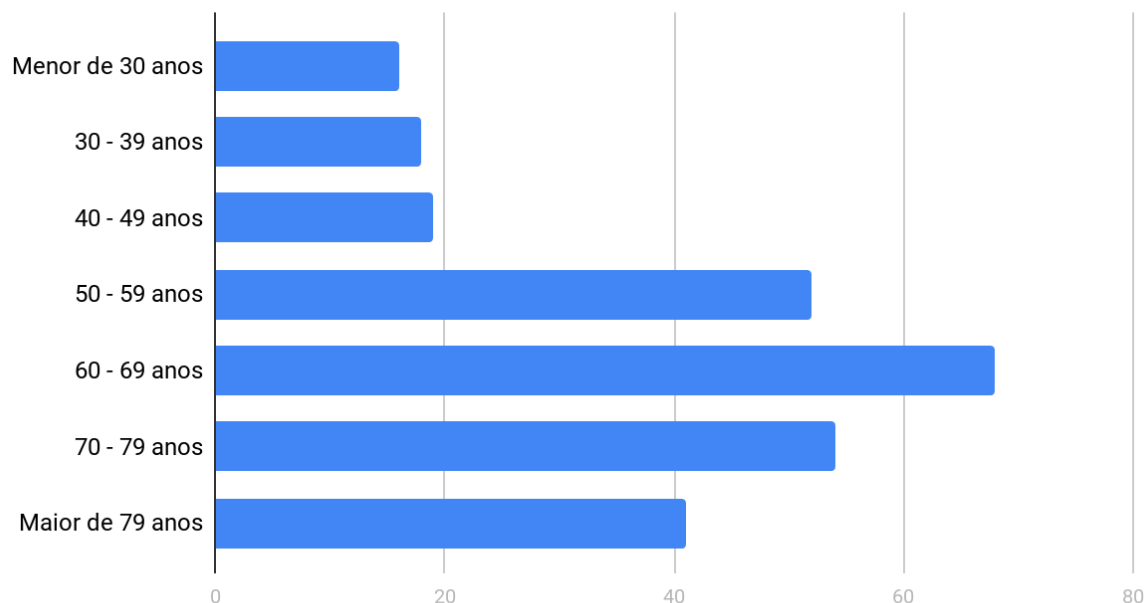


Gráfico 1: Distribuição dos participantes do estudo por faixa etária.

Foram classificados como colonizados por bactérias multirresistentes 242 pacientes (90,3%): 231 (95,5%) indivíduos apresentaram apenas resultado positivo no swab de rastreamento e 11 (4,5%) apresentaram exame positivo em amostra clínica posterior ao swab de rastreamento, porém não desenvolveram infecção, sendo assim permaneceram apenas com colonizados por BMR.

A origem da colonização foi definida pelo tempo de internação quando da coleta do swab de rastreamento, sendo 196 (73,1%) participantes caracterizados com colonização hospitalar (mais de 48h de internação no hospital) e 72 (26,9%) com colonização advinda da comunidade.

Razões para Coleta do Swab de Rastreamento

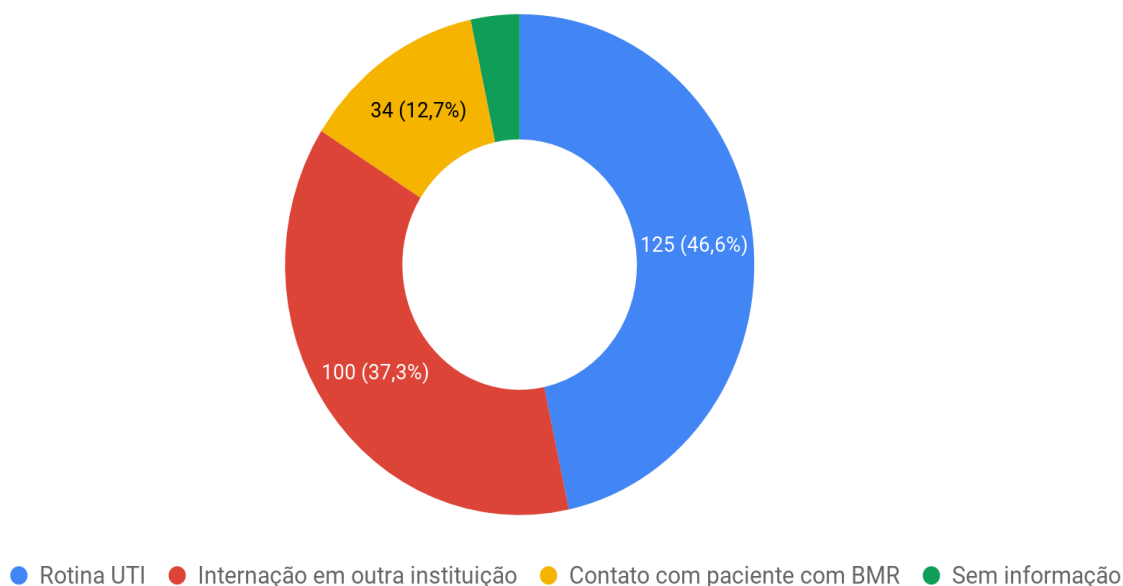


Gráfico 2: Distribuição das razões para coleta de swab de rastreamento.

Das 281 coletas de swab de rastreamento com resultado positivo: 149 (55,6%) foram realizadas em unidades de tratamento intensivo e 119 (44,4%) em unidades de internação clínica e cirúrgica, sendo o principal sítio de coleta a região anal, com 263 resultados (98,1%). Os outros sítios de coleta foram pele com uma coleta (0,4%) e orofaringe com 4 coletas (1,5%).

O tempo médio de colonização dos participantes foi de 13,3 dias após a internação no hospital, com mediana 8 e desvio padrão de 16,582, sendo de 12,3 dias para os pacientes que apenas foram colonizados e 23,0 dias para os pacientes que posteriormente desenvolveram uma infecção pela mesma bactéria multirresistente da colonização. Para os 26 participantes que foram identificados com uma infecção posterior a colonização o tempo de desenvolvimento da infecção pós colonização foi de 12,4 dias, com mediana 10 e desvio padrão de 12,885. A média de dias de internação geral foi de 32,9 dias com mediana em 24 e desvio padrão de 29,864, entre os pacientes colonizados a média foi 29 dias e entre os pacientes que desenvolveram uma infecção a média foi de 67 dias, sendo uma

média de 35,5 dias entre a internação no hospital e a positivação de amostra clínica com sintomas infecciosos, com mediana 26,5 e desvio padrão de 22,844.

Um total de 37 (13,8%) pacientes apresentou amostra clínica com bactéria multirresistente no período da internação avaliado, sendo 26 (9,7%) desses identificados com sintomas para uma infecção, sendo assim a taxa de conversão de colonização para infecção, por bactérias multirresistentes, foi de 9,7% no geral. Apenas pacientes colonizados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos apresentaram infecção no período do estudo, sendo a taxa de conversão de colonização para infecção neste grupo de 12,4%. Os pacientes colonizados por *Acinetobacter* sp. e VRE não desenvolveram infecção no período da internação avaliada.

Dentre os pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae*, o perfil de resistência foi predominantemente com presença do gene KPC com 23 resultados (88,5%), seguidos por 2 (7,7%) resultados com resistência marcada pelo gene NDM e 1 (3,8%) resultado sem mecanismo de resistência conhecido.

O perfil dos pacientes, que desenvolveram infecção por BMR ou apenas colonização, segundo comorbidades e sinais de imunossupressão é descrito na Tabela 1.

Comorbidades/Sinais de Imunossupressão	Geral (n=268)		Participantes que desenvolveram infecção após a colonização (n=26)		Pacientes com colonização por BMR (n=242)		Valor de p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
HAS	124	46,3	11	42,3	113	46,7	0,83
Diabetes Mellitus	81	30,2	9	34,6	72	29,8	0,77
Doença Cardíaca Crônica	66	24,6	6	23,1	60	24,8	1,00
Doença Pulmonar Crônica	31	11,6	4	15,4	27	11,2	0,75
Doença Renal Crônica	51	19,0	4	15,4	47	19,4	0,61
HIV	15	5,6	3	11,5	12	5,0	0,35
Neoplasia	68	25,4	8	30,8	60	24,8	0,37
Transplante	30	11,2	2	7,7	28	11,6	0,55
Cirurgia Prévia	139	51,9	17	65,4	122	50,4	0,44

Tabela 1: Distribuição dos participantes de acordo com comorbidades e sinais de imunossupressão.

Dentre os participantes classificados como colonizados por BMR, 181 (74,8%) tiveram alta hospitalar e 61 (25,2%) vieram a óbito, enquanto que entre os 26 pacientes com infecção posterior a colonização, 14 (53,8%) tiveram alta hospitalar. e 12 (46,2%) vieram a óbito, tendo significância estatística com valor de p de 0,04.

	Alta Hospitalar n (%)		Óbito n (%)		Valor de p
Geral	195	72,8	63	23,5	
Participantes com Infecção	14	53,8	12	46,2	0,04
Participantes Colonizados	181	74,8	61	25,2	

Tabela 2: distribuição dos desfechos entre pacientes com infecção e colonização por BMR.

6. DISCUSSÃO

A disseminação de enterobactérias do tipo *Klebsiella pneumoniae* resistente a Carbapenêmicos mostra-se como um grave problema clínico e epidemiológico enfrentado por diversas instituições de saúde do Brasil, sendo assim, essencial explorar e aprofundar os conhecimentos que se tem quanto à colonização e infecção por esse microrganismo (ANVISA, 2013). Em nosso estudo, apenas pacientes colonizados com *Klebsiella* resistente aos carbapenêmicos apresentaram infecção clínica subsequente. Não foram identificados fatores de risco específicos que fossem relacionados com a conversão colonização-infecção.

Em relação ao gênero, observou-se um predomínio do masculino (161; 60,1%), indo ao encontro de pesquisa realizada por Seibert (2016) em hospital em Santa Maria, na qual o predomínio de pacientes com infecção ou colonização por enterobactérias produtoras de KPC também ocorreu no mesmo gênero (34; 72,3%).

Ao analisarmos as faixas etárias dos pacientes envolvidos na pesquisa foi possível notar que o maior isolamento das enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos foi acima de 50 anos (80,2%), com média de idade de 62,0, similarmente a estudo realizado por Bradford et al. (2004), no qual a idade média dos pacientes portadores de cepas produtoras de KPC foi de 73 anos. Esse dado também concorda com o estudo realizado por Alves e Behar (2013), no qual a média de idade foi de 60 anos.

As comorbidades (Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, Doença Cardíaca Crônica, Doença Pulmonar Crônica e Doença Renal Crônica) e sinais de imunossupressão (HIV, Câncer, Transplante Prévio) do paciente, assim como realização de procedimento cirúrgico prévio não tiveram relação estatística significativa com o desenvolvimento de uma infecção. Dessa maneira, não é possível afirmar, com base em nosso estudo, que elas são fatores de risco para desenvolvimento de infecção após a colonização por bactérias multirresistentes. No entanto, estudo realizado por Akturk (2016) identificou procedimento cirúrgico prévio como fator de risco independente para subsequente infecção por *Klebsiella*

pneumoniae resistente a Carbapenêmicos em pacientes colonizados previamente pelo mesma bactéria multirresistente.

Quanto aos desfechos hospitalares entre pacientes colonizados e infectados, observou-se diferença estatística relevante de óbitos entre os pacientes com infecção posterior à colonização frente os pacientes apenas colonizados por BMR. Não foi possível relacionar se os óbitos foram em decorrência da bactéria multirresistente.

A origem da colonização por BMR foi em sua grande maioria devido a internação hospitalar, fato que solidifica a necessidade de ações de prevenção da transmissão das bactérias multirresistentes, pois segundo Alves e Behar “a colonização do hospedeiro por KPC é um pré-requisito para a infecção por este agente etiológico”, fato que ocorreu em 12,4% dos pacientes colonizados por KPC no presente estudo (taxa de conversão de colonização para infecção por bactérias multirresistentes), em um período médio de 12,4 dias após o paciente ser identificado como colonizado. Esse resultado se reflete de forma semelhante em estudos realizados por Bekçibası (2019) e Diamantis (2014).

Nosso estudo tem limitações. A primeira delas diz respeito ao fato de o estudo ter sido realizado em um único centro hospitalar, podendo haver resultados diversos se analisados outros cenários de risco. Em decorrência de tratar-se de um estudo retrospectivo, há imprecisão na coleta de dados, uma vez que, em alguns prontuários dos pacientes participantes do estudo, as informações não estavam registradas em conformidade com o protocolo hospitalar. Por fim, não pesquisamos outros fatores de riscos relacionados à infecção ou colonização por bactérias resistentes, como uso de dispositivos invasivos, procedimentos cirúrgicos e uso de antibióticos previamente a colonização/infecção.

A colonização por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos parece ser um fator de risco para uma infecção subsequente. Dessa forma, é necessário reforçar as medidas de prevenção e controle da colonização por esse microrganismo. Em particular a implementação de pacotes que incluem higiene de mãos, limpeza de superfícies, uso das medidas de precaução, educação da equipe multiprofissional e orientações ao paciente e familiar, são importantes medidas para

controle da propagação de infecções bacterianas multirresistentes e suas consequências.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo nos possibilitou concluir que a colonização por *Klebsiella pneumoniae* é um fator predisponente para o desenvolvimento subsequente de uma infecção pelo mesmo microrganismo, o que não ocorreu nos pacientes colonizados por Acinetobacter e VRE.

A alta capacidade de disseminação e a acentuada morbi-mortalidade em pacientes colonizados ou infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos, determinam medidas de controle de infecção. Entre elas destacamos a vigilância epidemiológica e a identificação de bactérias multirresistentes de forma sistemática. Além disso, o conhecimento sobre fatores de risco para desenvolvimento de infecções é essencial para orientar as ações educativas, favorecendo assim, as intervenções de prevenção e controle.

Do ponto de vista metodológico, recomenda-se, para pesquisas futuras, a avaliação de uma população pareada (controles), com pacientes não colonizados por BMR, pois assim, poderemos comparar desfechos, como tempo de internação, prevalência de infecção e alta/óbito, entre pacientes colonizados e não colonizados. Estudos prospectivos considerando outros fatores de risco para colonização também seriam importantes para dar seguimento a esta linha de pesquisa.

8. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) **Nota Técnica Nº 01/2010. Medidas para identificação, prevenção e controle de IRAS por microrganismos multirresistentes** Brasília: Anvisa, 2010

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) **Nota Técnica Nº 01/2013 Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes** Brasília: Anvisa, 2013

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) **Investigação e controle de bactérias multirresistentes** Brasília: Anvisa, 2007.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) **Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde. Série: Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde** Brasília: Anvisa, 2013

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) **Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Brasília: Anvisa, 2017.

ALVES A.P.; BEHAR P.R. **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil.** Rev AMRIGS. 2013;57(3):213-8. Porto Alegre, 2013.

ANDRADE, D.; LEOPOLDO, V.C.; HAAS, V.J.; **Ocorrência de bactérias multiresistentes em um centro de Terapia Intensiva de Hospital brasileiro de emergências.** Rev. bras. ter. intensiva, São Paulo , v. 18, n. 1, p. 27-33, Mar. 2006
Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2006000100006&lng=en&nrm=iso>

AKTURK, H., ET AL. **Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection.** Braz J Infect Dis, Salvador , v. 20, n. 2, p. 134-140, Apr. 2016 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702016000200134&lng=en&nrm=iso>

BORGES, FK; ET AL. **Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil.** Clinical & Biomedical Research, [S.l.], v. 35, n. 1, feb. 2015. ISSN 2357-9730. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/51134/33576>>.

BRADFORD, P.A.; ET AL. **Emergence of Carbapenem-Resistant Klebsiella Species Possessing the Class A Carbapenem-Hydrolyzing KPC-2 and Inhibitor-Resistant TEM-30 β -Lactamases in New York City,** Clinical Infectious Diseases, Volume 39, Issue 1, 1 July 2004, Pages 55–60, Disponível em: <https://doi.org/10.1086/421495>

BRASIL. **Portaria Nº 2616, de 12 de Maio de 1998** Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

BEKÇIBASI, M. ET AL. **Risk factors for central venous catheter-related bloodstream infections** Le Infezioni in Medicina, n. 3, 258-265, 2019

CARRARA, D; STRABELLI, TMV; UIP, DE **Controle de Infecção: a prática no terceiro milênio**, 1ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

CENTER FOR DISEASE CONTROL (CDC) **Facility Guidance for Control of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE)** United States of America (USA): CDC, 2015

MAYHALL C.G., **Hospital Epidemiology and Infection Control**, 4ed., United States of America (USA): Lippincott Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

MOURA, M.E.B.; CAMPELO, S.M.A.; BRITO, F.C.P.; BATISTA, O. M. A.; ARAÚJO, T. M. E., OLIVEIRA, A. D. S. **Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino**. Revista Brasileira de Enfermagem, v.60, n.4, p.416-421, 2007.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Epidemiología: guía de métodos de enseñanza**. Washington: OMS, 1973.

COORDENADORIA GERAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE (CGVS)/ SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE(SMS)/ PREFEITURA DE PORTO ALEGRE (PMPA) **Controle e monitoramento de microrganismos multirresistentes** Porto Alegre: Gráfica e Editora RJR, 2014

FERSTL, P.G.; FILMANN, N.; BRANDT, C.; ET AL. **The impact of carbapenem resistance on clinical deterioration and mortality in patients with liver disease**. Liver Int. 2017;37:1488–1496.

HYLE, E.P., FERRARO, M.J., SILVER, M., LEE, H., HOOPER, D.C. **Ertapenem-resistant Enterobacteraeaceae: risk factors for acquisition and outcomes**. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:1242-9.

LEMMEN, S.W.; LEWALTER, K. **Antibiotic stewardship and horizontal infection control are more effective than screening, isolation and eradication** Infection. 2018 Oct;46(5):581-590.

LISBOA, T.; ET AL. **Prevalência de infecção nosocomial em Unidades de Terapia Intensiva do Rio Grande do Sul**. Rev. bras. ter. intensiva, São Paulo , v. 19, n. 4, p. 414-420, Dezembro de 2007 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000400002&lng=en&nrm=iso>.

SARA, E.C. **The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs**, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 42, Issue Supplement_2, January 2006, Pages S82–S89. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/499406>

SEIBERT, G.; ET AL. **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Klebsiella pneumoniae carbapenemase em um hospital escola**. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v.12, n.3, p.282-286, Sept. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082014000300282&lng=en&nrm=iso>

SIEGEL, J.D.; RHINEHART, E.; JACKSON, M.; CHIARELLO, L. (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee - HICPAC) **Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006** United States of America (USA): CDC, 2006 (Last Update in 2017)

SIEGEL, J.D.; RHINEHART, E.; JACKSON, M.; CHIARELLO, L. (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee - HICPAC) **2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings** United States of America (USA): CDC, 2007 (Last Update in 2018)

TOROK, E.; MORAN, E.; COOKE, F. **Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology**, 1 ed., New York: Oxford University Press, 2009.

TSENG, W.P; CHEN, Y.C.; CHEN, S.Y.; CHEN, S.Y; CHANG, S.C. **Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection** *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2018; 7:93

TURRINI, R.N.T. **Percepção das Enfermeiras sobre fatores de risco para a infecção hospitalar**. *Rev.Esc.Enf.USP*, v. 34, n. 2, p. 174-84, Junho. 2000.

APÊNDICE A

Formulário para Coleta de Dados	
Nome	
Prontuário	
Sexo	
Data de Nascimento	
Comorbidades (Hipertensão Arterial, Diabetes Melitus, Doença Cardíaca Crônica, Doença Pulmonar Crônica e Doença Renal Crônica)	
Sinais de imunossupressão (HIV, Câncer, Transplante Prévio)	
Data de internação no hospital	
Data de positivação do swab de rastreamento de bactéria multirresistente	
Existência de positivação em amostra clínica de bactéria multirresistente posterior ao swab	
Data de positivação em amostra clínica	
Microrganismo positivo em swab e amostra clínica	
Mecanismo de resistência do microrganismo (apenas para enterobactérias)	
Uso de antimicrobianos	
Tipo de antimicrobianos utilizados	
Motivo da coleta do swab de rastreamento	
Sinais e sintomas apresentados na internação	
Sítio da amostra clínica com bactéria multirresistente	
Realização de procedimento cirúrgico prévio	

Unidade de internação no momento da identificação da bactéria multirresistente em swab e amostra	
Desfecho final	
Motivo da Internação	
Diagnóstico na Alta/Óbito	
Ocorrência de infecção de acordo com critérios estabelecidos para o estudo.	

Anexo A



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS INSTITUCIONAIS

Análise da frequência de infecção pós colonização por bactérias multirresistentes

O pesquisador do presente projeto se compromete a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.

Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, 25 de Janeiro de 2019

Anexo B



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Análise da frequência de infecção pós colonização por bactérias multirresistentes

O pesquisador do presente projeto se compromete a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 25 de Janeiro de 2019

Anexo C



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2019/0065

Pesquisadores:

CAREM GORNIAC LOVATTO

FERNANDA RIPPEL DE SOUZA

RODRIGO PIRES DOS SANTOS

CRISTÓFER FARIAS DA SILVA

Número de Participantes: 379

Título: Análise da frequência de infecção pós colonização por bactérias multirresistentes

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).



Aprovado digitalmente por:
PATRICIA ABEYON FRELLA

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação
2019/03/19 17:46:49

Impresso do sistema AGHUse-Pesquisa por RAFAEL LEAL ZIMMER em 15/03/2019 13:42:50