

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FLAVIA ALVES FERREIRA ROSSINI NASCIMENTO

**SUCESSO NO CONTROLE DA TRANSMISSÃO DE *ENTEROCOCCUS SPP* EM
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO**

CAMPINAS

2011

FLAVIA ALVES FERREIRA ROSSINI NASCIMENTO

**SUCESSO NO CONTROLE DA TRANSMISSÃO DE *ENTEROCOCCUS SPP* EM
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas,
da Universidade Estadual de Campinas,
para defesa de tese para o título de mestre em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Plínio Trabasso

UNICAMP
CAMPINAS
2011

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecária: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

Nascimento, Flavia Alves Ferreira Rossini

N17s Sucesso no controle da transmissão de *Enterococcus* spp. em um hospital universitário brasileiro. / Flavia Alves Ferreira Rossini Nascimento. -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Plínio Trabasso

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

Título em inglês: Success in stopping transmission of enterococci in a Brazilian public teaching hospital

Keywords: • *Enterococcus*
• Resistance
• Hospital infection

Titulação: Mestrado em Clínica Médica
Área de concentração: Clínica Médica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Plínio Trabasso

Prof. Dr. Luci Correa

Prof. Dr. Roseli Calil

Data da defesa: 05-04-2011

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Flávia Alves Ferreira Rossini Nascimento

Orientador: Prof. Dr. Plínio Trabasso

Membros:

1. Prof. Dr. Plínio Trabasso



2. Profª. Drª. Luci Corrêa



3. Profª. Drª. Roseli Cali



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 05/04/2011

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Plínio Trabasso, por ter me recebido de braços abertos na Unicamp, pelo tempo desprendido, pela transmissão de experiência, pela economia de críticas e pela oportunidade de realização deste trabalho.

A todos os membros do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HC-Unicamp, pelo fornecimento de informações, espaço e palavras incentivadoras sempre.

Ao Prof. Carlos Emílio Levy, e toda a equipe da Microbiologia, pelo apoio e espaço para a minha pesquisa.

Aos Prof. Christian Cruz Hofling e Prof^a. Marcia Teixeira Garcia, pela útil e agradável participação na minha banca para qualificação da tese.

Aos Prof^a. Luci Correa, Prof^a. Roseli Calil, Prof. Dr. Eduardo Alexandrino Sérvolo de Medeiros e Prof^a. Dra. Sonia Regina Perez Evangelista Dantas por aceitarem participar de minha banca de defesa.

Aos membros do Serviço de Arquivo Médico, pela prontidão em auxiliar-me com a revisão de prontuários.

À Sra. Adriana Peredo Lisboa, secretária da Comissão de Pós-graduação, pelas inúmeras orientações.

Aos colegas de trabalho de Atibaia e Bragança Paulista, pela paciência e pelo apoio durante os meus momentos de ausência.

Ao meu querido esposo, Enzo, pela sua capacidade única em acalmar-me, apoiar e em perdoar minhas ausências.

Aos meus pais, Fidélis e Clélia, pela demonstração de interesse, pelo orgulho visível em seus rostos, e pelos ótimos exemplos de responsabilidade.

A todos os pacientes que foram alvo desse estudo, sem os quais esta pesquisa não seria possível.

SUMÁRIO

Seção	Página
Resumo	ix
<i>Abstract</i>	xii
Lista de siglas e abreviaturas	xv
Lista de figuras e tabelas	xvii
Introdução	1
Referências da Introdução	23
Objetivos	33
Artigo	36
Conclusão	58
Anexos	61
Anexo 1 Ficha de investigação	62
Anexo 2 Lista de sujeitos	64
Anexo 3 Folder de informações	68

RESUMO

Enterococos resistentes a vancomicina (ERV) representam grande problema na assistência hospitalar, com dificuldades terapêuticas e de controle ambiental, pois colonizam trato gastrointestinal e são capazes de sobreviver no ambiente por tempo prolongado. A transmissão ocorre principalmente através das mãos de profissionais de saúde e contato com equipamentos ou superfícies contaminadas. O objetivo deste trabalho foi descrever um surto de ERV em hospital de ensino brasileiro e avaliar o impacto de medidas adotadas para o seu controle. Foi realizado um estudo retrospectivo envolvendo 150 pacientes admitidos no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, de fevereiro de 2008 a janeiro de 2009, com identificação de ERV; foi realizada revisão dos prontuários médicos para obtenção de dados demográficos, comorbidades, fatores de risco e unidades de internação. Os desfechos primários foram colonização ou infecção por ERV e morte. A associação entre variáveis categóricas foi verificada com aplicação do teste χ^2 ou teste exato de Fisher quando necessário e para variáveis contínuas através do teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi 5% ($p \leq 0,05$). Entre os 150 pacientes identificados, 94 (63%) eram do sexo masculino e a mediana de idade foi 50 anos. As principais comorbidades foram infecção na admissão em 90 (60%) pacientes, câncer em 60 (40%) e hipertensão arterial em 49 (33%). Clínica Médica, Onco-Hematologia, Trauma, Emergência e Gastroenterologia corresponderam a 73% dos pacientes. Os casos foram identificados através de esfregaços retais em 139 (92,7%) indivíduos e em outros sítios em 11 (7,3%) pacientes, sendo sangue em 5 casos (3,4%), líquido ascítico em 2 (1,3%) e cateter venoso central, líquido pleural, urina e secreção de ferida cirúrgica em 1 paciente (0,7%) cada. *Enterococcus faecium* foi a espécie identificada em 147 (98%) pacientes, representando uma mudança na epidemiologia do hospital, pois durante o período inicial do surto havia maior número de casos de *E. faecalis*. Não houve diferenças entre os pacientes colonizados ou infectados em relação a sexo, idade e comorbidades. Infecção ocorreu com maior frequência entre pacientes em uso de ventilação mecânica ($p = 0,013$), cateter venoso central ($p = 0,043$), cateter urinário ($p = 0,049$) e drenos ($p = 0,049$). A morte foi mais frequente entre os pacientes infectados (73%) do que nos colonizados (17%) ($p < 0,001$). Uma campanha informativa foi realizada, através de palestras e distribuição de folhetos explicativos para pacientes e familiares. A limpeza do ambiente foi reforçada e dispensadores de álcool gel

foram amplamente distribuídos. Precauções de contato para todos pacientes com ERV e restrição às visitas foram implementadas. O acompanhamento do surto revelou decréscimo significativo no número de casos, com 40 novos casos nos onze meses posteriores, representando uma taxa de ataque de 0,33%, comparada com a taxa prévia de 1,49% ($p < 0,001$). A prevenção da transmissão cruzada de ERV, bem como a redução da contaminação ambiental foram baseadas em medidas educativas, reforço da limpeza ambiental e estímulo à higienização das mãos, sendo eficazes para controle do surto.

ABSTRACT

ABSTRACT

Vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) represent an important problem in hospital care, because of the therapeutic and environmental control difficulties, because they colonize the gastrointestinal tract and therefore are able to survive in the environment for long periods. Transmission occurs primarily through the hands of health care professionals and contact with contaminated surfaces or equipments. The goal of this study was to describe an outbreak of VRE in Brazilian teaching hospital and evaluate the impact of measures taken for its control. We conducted a retrospective study of patients admitted to the Hospital de Clínicas of Universidade Estadual de Campinas, from February 2008 to January 2009, with identification of VRE. We reviewed the medical records to obtain demographic data, comorbidities, risk factors and inpatient wards. The primary outcomes were VRE colonization or infection and death. The association between categorical variables was assessed by applying the χ^2 test or Fisher's exact test and the Mann-Whitney test for continuous variables. The level of significance was 5% ($p \leq 0.05$). Among the 150 patients identified, 94 (63%) were male and median age was 50 years. The main comorbidities were prior infection at admission in 90 (60%) patients, cancer in 60 (40%) and hypertension in 49 (33%). The main wards were Internal Medicine, Onco-Hematology, Trauma, Emergency and Gastroenterology, representing 73.0% of patients, while only 9 (6.0%) cases were cared for at ICU. Among the identified cases, VRE was isolated from rectal swab in 139 (92.7%) cases and from others sites in 11 (7.3%) cases, being 5 (3.4%) in blood, 2 (1.3%) in peritoneal fluid and in central line catheter, pleural effusion, urine and surgical wound infection in 1 (0.7%) each. *Enterococcus faecium* was isolated from 147 (98.0%) patients, representing a substantial change in the hospital epidemiology, since during the initial outbreak period, the majority of cases were caused by *E. faecalis*. There were no differences between patients in respect of being colonized or infected by VRE according to gender, age and underlying conditions. Patients with infection were more frequently observed among those in mechanical ventilation ($p=0.013$), central line catheter ($p=0.043$), indwelling urinary catheter ($p=0.049$) or surgical drains ($p=0.049$). Death was statistically significant higher in the infected patients than in the colonized individuals ($p<0.001$). An informative campaign was conducted through lectures and distributing leaflets for patients and their relatives. Environmental cleaning was reinforced and alcohol gel dispensers were widely distributed. Contact precautions for all patients with VRE and restrictions on visits have been implemented. The follow up of the outbreak revealed a

significant decrease in the number of cases, with 40 new cases in the next eleven months, representing an attack rate of 0.33%, compared with the previous rate of 1.49% ($p < 0.001$). The prevention of cross transmission of VRE, as well as reduction of environmental contamination were based on educational measures, strengthening of environmental cleaning and encouraging hand washing, being effective to control the outbreak.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Sigla ou abreviatura	Significado
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> - Centros para controle e prevenção de doenças
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> - Instituto para padronização em laboratórios clínicos
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> - Ácido desoxirribonucleico
ERV	<i>Enterococcus</i> spp. resistente a vancomicina
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – Agência para Controle de Alimentos e Fármacos
HC-UNICAMP	Hospital de Clínicas – Universidade Estadual de Campinas
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> – Reação em cadeia da polimerase
PFGE	<i>Pulsed-field gel electrophoresis</i> – Eletroforese em gel de campo pulsado
PYR	<i>Pyrrolidonyl arylamidase test</i> – teste da Pyrrolidonyl arylamidase
UFC	Unidades formadoras de colônia
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VISA	<i>Vancomycin intermediate resistant Staphylococcus aureus</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> com resistência intermediária a vancomicina
VRE	<i>Vancomycin-resistant enterococci</i> - <i>Enterococcus</i> spp. resistente a vancomicina

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

		Página
Quadro 1	Padrões de interpretação de CIM para <i>Enterococcus</i> spp. para diferentes fármacos (CLSI 2010)	9
Artigo		
Table 1	<i>Demographics data and risk factors among 150 patients with colonization or infection by VRE at the Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, February 2008 to January 2009</i>	47
Figure 1	<i>Distribution of new cases of VRE colonization or infection in University Hospital-UNICAMP, between February 2008 and January 2010</i>	50

INTRODUÇÃO GERAL

1. Importância dos *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina

Desde a primeira identificação, enterococos resistentes a vancomicina (ERV) tornaram-se importantes patógenos hospitalares, primeiramente nos Estados Unidos, e posteriormente em hospitais do mundo todo¹. Os primeiros relatos de isolados de *Enterococcus faecium*, na Europa, em 1998, marcaram uma dramática mudança nas infecções por esse patógeno, com aumento das infecções por enterococos no ambiente hospitalar além de uma alteração no padrão de resistência, com o surgimento de cepas resistentes a maioria dos antimicrobianos de ação anti-enterocócica². Carreadores assintomáticos na população saudável são mais comuns na Europa, em relação aos Estados Unidos³. As diferenças epidemiológicas na transmissão de ERV entre Europa e Estados Unidos da América (EUA) estão relacionadas a três principais fatores. Primeiramente, o uso frequente da avoparcina (um análogo da vancomicina) como promotor de crescimento, utilizada em criações animais até 1997, ano em que o uso da droga foi banido, foi considerado como responsável pelos reservatórios de ERV entre indivíduos saudáveis na comunidade, na Europa. Indivíduos com contato próximo a esses animais, como porcos, bezerros e perus com altas taxas de colonização por ERV, apresentavam também elevada colonização⁴. O achado de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina isolado em animais, geneticamente idêntico às cepas isoladas em indivíduos saudáveis, reforçou a hipótese de transmissão desses microorganismos de animais para humanos. Nos EUA, onde os glicopeptídeos não foram usados em larga escala na indústria animal, a colonização por ERV entre indivíduos saudáveis é considerada infrequente⁵. Em segundo lugar, cepas nosocomiais isoladas nos Estados Unidos e Europa pertenciam a diferentes linhagens genéticas de *E. faecium*, caracterizadas pela resistência a ampicilina. Esse achado pode explicar o surgimento de cepas de ERV resistentes a ampicilina, sem a presença de reservatórios na comunidade⁶. A alta sensibilidade a ampicilina nas cepas de ERV na Europa, portanto, pode ter contribuído para a baixa prevalência de ERV em alguns hospitais europeus. Como terceiro fator, o uso indiscriminado de vancomicina nos Estados Unidos comparado a alguns países europeus, para terapia de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina apresentou importante papel na resistência a esse antimicrobiano⁷.

Até o final da década de 90, enterococos eram considerados microorganismos apenas colonizantes do trato gastrointestinal e, ocasionalmente, agentes de infecções. Atualmente são patógenos nosocomiais frequentes⁸ e tornaram-se um dos maiores interesses na prática médica. Desde o primeiro relato, as taxas de colonização e infecção por ERV cresceram de forma significativa⁹. Nos Estados Unidos, em estudo de vigilância realizado em unidades de hemodiálise no país, foi identificada uma taxa de prevalência de colonização por ERV de 10%¹⁰. Um estudo de vigilância epidemiológica, multicêntrico, denominado SENTRY, realizado em 2001 demonstrou que 28% das culturas com isolamento de enterococos em 25 unidades de terapia intensiva (UTI) de diferentes hospitais norte-americanos apresentavam resistência a vancomicina, e *Enterococcus* spp. foi o quinto agente mais prevalente entre todas as culturas realizadas¹¹.

O gênero *Enterococcus* apresenta diferentes espécies, que podem infectar humanos e também outros mamíferos, pássaros e insetos, e podem ser encontrados também no solo, em alimentos e na água. Entre as principais espécies de relevância clínica, *Enterococcus faecalis* é responsável por 80 a 90% das infecções enterocócicas humanas, sendo o *Enterococcus faecium* a segunda espécie mais prevalente⁶. A espécie *E. faecium* apresenta maior patogenicidade e maiores taxas de resistência. Embora infecções sejam causadas por *E. faecalis* com maior frequência, em que a resistência a ampicilina e vancomicina não é comum, o perfil de resistência do *E. faecium* cresce significativamente¹². A aquisição de infecção por *Enterococcus* spp. pode ocorrer através da microbiota endógena, como frequentemente observado em pacientes com idade avançada pós-manipulação do trato gastrointestinal ou por transmissão cruzada, principalmente através das mãos dos profissionais de saúde¹³. A transmissão através de fômites (por exemplo, estetoscópios e termômetros) e mobiliários têm sido também documentada, como através de superfícies de mesas, telefones e maçanetas de portas, que podem estar contaminados e servir como potenciais fontes de infecção¹⁴. Dados de estudo prospectivo, intervencional, realizado em duas UTIs de pacientes cirúrgicos e clínicos, através do seguimento por 14 meses, comparando culturas de vigilância e culturas do ambiente, demonstraram que a contaminação ambiental prévia, seja através de contaminação persistente do ambiente ou ocupação prévia por paciente colonizado por ERV, foi altamente preditiva de aquisição desse patógeno e reforçou a necessidade de desinfecção do ambiente. Durante esse período, 1330 pacientes foram admitidos, sendo que 118 (9%) apresentavam colonização por ERV na admissão e 50 (8%) apresentaram identificação de ERV durante a internação, demonstrando uma pressão de colonização,

ou seja, a proporção de pacientes colonizados por ERV em uma unidade (medida da exposição a ERV em uma unidade), de 26% para a unidade clínica e 15% para a unidade cirúrgica¹⁵. Colonização pode exceder em 10 vezes a ocorrência de infecção por ERV¹⁶ e colonização prévia é condição importante para o desenvolvimento de infecção subsequente¹⁷. A colonização, definida como isolamento do patógeno a partir de sítios não estéreis, associado à ausência de sintomas, pode permanecer por longos períodos e servir de reservatório para a transmissão de ERV para outros pacientes⁹. Entre os pacientes com maior risco para aquisição de colonização ou infecção por ERV destacam-se indivíduos com condições subjacentes como neoplasias, nefropatias, hepatopatias, imunossupressão, transplantes de órgãos sólidos ou células progenitoras hematopoiéticas, uso de quimioterapia ou corticoterapia, cirurgias cardio-torácicas ou abdominais prévias, uso de cateter urinário, uso de cateter venoso central, internação prolongada e uso prévio de antimicrobianos, como vancomicina¹⁸. Além disso, profissionais de saúde e os moradores de sua residência apresentam também maior risco de colonização por ERV, apesar da colonização ser transitória¹⁹.

A probabilidade de aquisição hospitalar de ERV varia com o tempo e com o ambiente (pressão de colonização) e com a duração da internação (tempo de risco)²⁰. Acredita-se que o uso de antimicrobianos também possa predispor o surgimento de ERV pela competição da microflora intestinal²². Estudos epidemiológicos identificaram uso prévio de vancomicina como fator de risco para colonização e infecção por ERV^{22,23}. Outros estudos demonstram a associação de ERV com uso prévio de outros antimicrobianos, como cefalosporinas, metronidazol e quinolonas^{24,25}. Em estudo citado previamente²¹, os autores concluíram que uso prévio e de longa duração, de cefalosporinas de terceira geração, metronidazol ou quinolonas, representou risco significativamente maior para aquisição de ERV; neste mesmo estudo, o uso prévio de vancomicina não foi fator de risco isolado.

Outro importante desafio no manejo de infecções por ERV e no controle da sua disseminação são algumas limitações nas opções terapêuticas atuais. As infecções graves por ERV ocorrem mais comumente em pacientes imunocomprometidos, com comorbidades ou submetidos a procedimentos invasivos, o que aumenta a importância da eficácia do tratamento. As avaliações da eficácia antibacteriana contra ERV são dificultadas pelas opções terapêuticas disponíveis, com número pequeno de estudos comparativos entre diferentes antimicrobianos, pelas reações adversas dos fármacos existentes e seu alto custo²⁶.

As opções de tratamento disponíveis incluem agentes que não têm ação específica contra ERV, como cloranfenicol, doxiciclina, ampicilina em altas doses, ampicilina-sulbactam e nitrofurantoína para a infecção do trato urinário inferior. Cinco novos agentes antimicrobianos, quinupristina/dalfopristina, linezolida, daptomicina e tigeciclina são opções terapêuticas aprovadas para ERV²⁷.

Quinupristina e dalfopristina são antimicrobianos de uso parenteral, semi-sintéticos, pertencentes à classe das estreptomicinas. Os fármacos são derivados da pristinamicina IA e IIB, respectivamente, dois compostos naturais elaborados pelo *Streptomyces pristinaspiralis*. Foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), dos EUA, em 1999 e foram os primeiros antimicrobianos aprovados para terapia de bacteremia por ERV²⁸. Cada derivado tem atividade antibacteriana limitada, mas em conjunto apresentam um aumento nessa atividade sendo, portanto, sinérgicos. Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da síntese proteica bacteriana. Quinupristina/dalfopristina são agentes atípicos de ação anti-enterocócica, pois apresentaram boa atividade *in vitro* contra *E. faecium*, mas pouca ação contra a espécie mais prevalente, *E. faecalis*, que apresenta resistência intrínseca. Esses fármacos tem a desvantagem da necessidade de administração por acesso venoso central e a limitação da ação apenas contra a espécie *E. faecium*²⁹.

Linezolida representa a classe de antimicrobianos sintéticos oxazolidinonas, com excelente ação contra bactérias Gram positivas e sem ação contra espécies Gram negativas. Também tem mecanismo de ação baseado na inibição da síntese proteica³⁰. Essa classe de fármacos foi inicialmente desenvolvida como um agente dirigido para doenças bacterianas e fúngicas em plantas, no final de 1970³¹. Linezolida demonstrou atividade consistente contra cepas de *E. faecium* e *E. faecalis*, sensíveis ou resistentes a vancomicina, sendo de ação similar contra as duas espécies³². Apresenta ação bacteriostática contra ERV, sendo esta uma importante limitação do seu uso em infecções graves. Mielotoxicidade associada ao uso prolongado e alto custo são consideradas outras desvantagens³³.

Outra opção terapêutica para infecções por ERV, daptomicina é o antimicrobiano mais recente do grupo derivado de aminoácidos, os lipopeptídeos. Lançada nos EUA para tratamento de infecções de pele e tecidos moles causadas por cocos Gram-positivos, daptomicina apresenta atividade bactericida rápida, concentração-dependente, contra patógenos Gram-positivos, incluindo multirresistentes. Seu efeito resulta no comprometimento da síntese macromolecular dependente de potássio, o que

leva à morte celular. Daptomicina está disponível apenas em apresentação endovenosa, apresenta meia-vida de 8-9 horas, permitindo assim administração uma vez ao dia³⁴. O principal efeito colateral encontrado em estudos com animais foi miopatia de músculos esqueléticos. Por tratar-se de fármaco com atividade bactericida concentração-dependente, a administração uma vez ao dia propicia maior atividade bactericida e menor chance de toxicidade muscular. Daptomicina mostrou atividade contra um conjunto diversificado de espécies de ERV *in vitro* em diferentes estudos³⁵. No entanto, os dados clínicos que justificam a utilização de daptomicina no tratamento de infecções por ERV são limitados a poucos relatos de caso³⁶. Em um estudo retrospectivo, Mave e colaboradores compararam a eficácia de daptomicina *versus* linezolida em terapia de 98 pacientes adultos com diagnóstico de bacteremia por ERV. Daptomicina foi tão eficaz quanto linezolida no tratamento de bacteremia por ERV, sendo uma alternativa para terapia em pacientes com intolerância a linezolida³⁷.

Uma opção terapêutica mais recente, a tigeciclina, apresenta amplo espectro de ação, agindo contra bactérias Gram-positivas, inclusive ERV e estafilococos resistentes a oxacilina e vancomicina, além de enterobactérias, com a possível exceção de *Proteus* spp., além de *Pseudomonas aeruginosa*, que apresentaram altas concentrações inibitórias mínimas (CIM). Pertence à classe das glicilciclinas, derivada das tetraciclinas, com maior espectro de ação e menor sensibilidade aos mecanismos de resistência bacteriana^{38,39,40,41}.

As poucas opções antimicrobianas convencionais para terapia de infecções por ERV e a tendência de cepas de ERV a infectar pacientes mais graves e imunocomprometidos apresentaram-se como um problema desafiador à comunidade médica. A inerente complexidade desses pacientes e algumas limitações de agentes disponíveis têm sido um obstáculo em relação ao desempenho de ensaios clínicos randomizados em validar um tratamento “padrão-ouro” anti-ERV²⁶. O papel de terapia combinada como uma opção à ineficiente monoterapia ainda não foi estabelecido, tanto *in vitro* quanto em modelo animal²⁷.

2.Características microbiológicas

Enterococos são cocos gram-positivos que geralmente se dispõem aos pares e em curtas cadeias. A distinção entre os gêneros *Staphylococcus* e *Enterococcus* é realizada através da detecção da catalase bacteriana, que se encontra negativa nos enterococos⁴². São anaeróbios facultativos, não produzem gases e têm a habilidade de

crescer em temperaturas que variam de 10 a 45°C, apresentando ótimo crescimento a 35°C. Não possuem qualquer particularidade fenotípica que os diferenciem de outros gêneros. Entretanto, há certas características que são comumente encontradas na maioria das cepas de todas as espécies. Cocos Gram-positivos, com prova da catalase negativa para presumir identificação próxima a um enterococo, deve acompanhar testes de bile-esculina positivos e crescimento em caldo com 6,5% de NaCl a 45°C⁴². Como, por exemplo, cepas de *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* e *Vagococcus*, que possuem similaridades fenotípicas com o *Enterococcus*, e também têm sido isoladas em infecções humanas e devem ser diferenciadas através dos testes de PYR (pyrrolidonyl arylamidase), motilidade e resistência intrínseca a vancomicina. Por isso a identificação presumida de enterococos baseado apenas na reação de bile-esculina e no crescimento em caldo NaCl 6,5% pode trazer identificações equivocadas⁴².

Espécies de *Enterococcus* spp. podem ser separadas em 5 grupos fisiológicos baseados na formação de ácido a partir do manitol e sorbose e da hidrólise de arginina⁴²:

- Grupo I: *E. avium*, *E. gilvus*, *E. hawaiiensis*, *E. maldoratus*, *E. pallens*, *E. pseudoavium*, *E. raffinosus* e *E. saccharolyticus*. Formam ácido a partir de manitol e sorbose e não hidrolisam arginina.
- Grupo II: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. haemoperoxidus* e *E. mundtii*. Formam ácidos a partir de manitol, mas não de sorbose, e hidrolisam arginina. Constituem a maioria dos isolados de amostras humanas. *Lactococcus* responde igualmente a estes testes, podendo, portanto, ser identificado erroneamente como *Enterococcus*.
- Grupo III: *E. dispar*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. ratti* e *E. villorum*. Não formam ácidos a partir de manitol e sorbose, mas hidrolisam arginina.
- Grupo IV: *E. asini*, *E. caccae*, *E. cecorum*, *E. phoeniculicola* e *E. sulfureus*. Não formam ácidos a partir de manitol e sorbose e nem hidrolisam arginina.
- Grupo V: *E. canis*, *E. columbae*, *E. hermanni*, *E. italicus* e *E. moraviensis*. Formam ácidos a partir de manitol, mas não de sorbose e não hidrolisam arginina.

São descritos dois tipos de resistência a vancomicina em *Enterococcus* spp. O primeiro tipo é a resistência intrínseca, encontrada em isolados de *E. gallinarum* e *E. casseliflavus*, que demonstram resistência de baixo grau a vancomicina. O segundo tipo de resistência aos glicopeptídeos é a resistência adquirida, mais comumente observada em cepas de *E. faecium* e *E. faecalis*^{1,2}. Análises mais recentes revelaram que a principal

espécie que apresenta resistência a vancomicina é *E. faecium*, totalizando aproximadamente 70% dos casos, enquanto que o *E. faecalis* apresentou aproximadamente 10%⁴³.

A resistência adquirida a glicopeptídeos é mediada por 6 diferentes genes de resistência: *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *VanE*, *vanG* e mais recentemente, por dois novos genes descritos, *vanL* e *vanM*. Os dois primeiros genes apresentam maior importância clínica, pela expressão de precursores de peptidoglicano na parede celular que se ligam fracamente a vancomicina, impedindo assim sua ação no bloqueio da síntese de parede celular⁴⁴.

Os genes *vanA* e *vanB* estão associados a *transposons*. O gene *vanA* expressa alto nível de resistência a vancomicina e teicoplanina e o gene *vanB*, resistência a vancomicina com sensibilidade a teicoplanina (MIC < 8 µg/mL). Embora *E. faecalis* seja a espécie mais frequentemente isolada, o fenótipo *vanA* é raramente encontrado. O gene *vanC* é intrínseco das espécies *E. gallinarum* e *E. casseliflavus* e codifica baixo nível de resistência a vancomicina, com sensibilidade mantida a teicoplanina. Essas espécies apresentam incidência baixa em humanos e pouco significado clínico⁴⁵.

Apesar de *Enterococcus* spp. apresentarem sensibilidade *in vitro* a cefalosporinas, aminoglicosídeos, clindamicina e sulfametoxazol-trimetropim, esses fármacos não são efetivos clinicamente e não devem ser considerados opções terapêuticas. O sinergismo existente entre ampicilina, penicilina ou vancomicina aos aminoglicosídeos pode ser avaliado quanto à triagem para alta resistência a gentamicina ou estreptomicina, que apresentam maior ação sobre *Enterococcus* spp. em relação aos outros antimicrobianos da classe⁴⁶.

Resistência a penicilina ou ampicilina entre *Enterococcus* spp é rara e ocorre através da alteração das proteínas ligadoras de penicilinas, conforme os padrões de interpretação de CIM descritos no quadro abaixo⁴⁷.

Quadro 1: Padrões de interpretação de CIM de *Enterococcus* spp. para diferentes fármacos (CLSI 2010)

Fármaco	Sensibilidade	Intermediário	Resistência
Ampicilina	≤ 8	--	≥ 16
Daptomicina	≤ 4	--	--
Linezolida	≤ 2	4	≥ 8
Penicilina	≤ 8	--	≥ 16
Quinupristina/ dalfopristina	≤ 1	2	≥ 4
Teicoplanina	≤ 8	16	≥ 32
Vancomicina	≤ 4	8-16	≥ 32

Recentes estudos demonstraram um gene de virulência, denominado *esp*, presente nas cepas de ERV clinicamente significativas em surtos hospitalares nos EUA e Europa, mas não identificado em cepas isoladas em animais e indivíduos saudáveis da Europa⁵. A identificação desse gene tem sido associada ao aumento da virulência em *E. faecalis*, e com menor frequência em cepas de *E. faecium*. Apesar de apenas uma pequena parte do gene *esp* em cepas de *E. faecium* ter sido sequenciada até o momento, resultados mostraram que este gene é frequentemente identificado em isolados que causaram surtos hospitalares em três continentes, e é distinto do gene *esp* em *E. faecalis*. Estes dados preliminares sugerem que tanto em *E. faecium* como em *E. faecalis*, a presença do *esp* é associada a maior virulência⁵.

A transmissão horizontal de *transposons* ocorre de modo frequente entre diferentes cepas da mesma espécie, mas pode ocorrer entre diferentes espécies do mesmo gênero. O risco desta transmissão ocorrer entre diferentes gêneros acarreta em um problema ainda maior na epidemiologia das infecções relacionadas à assistência a saúde. A possibilidade de colonização simultânea por *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. em indivíduos com internações prolongadas e/ou sob uso de dispositivos ou procedimentos invasivos pode favorecer a aquisição, por parte dos *Staphylococcus* spp, de *transposons* codificadores de resistência a vancomicina, com um grande impacto nas infecções relacionadas à assistência à saúde⁴³.

A preocupação de que o enterococo transmitisse a resistência a vancomicina ao *Staphylococcus aureus* já existia, com o agravante de este último microorganismo ser

mais prevalente e patogênico. A transferência de resistência foi realizada *in vitro*⁴⁸ e se concretizou em 2002 com o isolamento de *S. aureus* resistente a vancomicina em dois pacientes que também apresentavam ERV com fenótipo *vanA*⁴⁹. Relatos de infecções estafilocócicas com resistência a vancomicina apresentaram casos com evolução com maior gravidade e letalidade, em comparação a cepas sensíveis a vancomicina das mesmas espécies. A dificuldade no controle da disseminação de MRSA e ERV torna o controle de *S. aureus* com resistência intermediária a vancomicina (VISA) também exaustivo⁵⁰.

Um estudo prospectivo e observacional em uma UTI de um grande hospital de ensino norte-americano revelou uma taxa de incidência de 9,5% de colonização mista ou co-infecção entre ERV e *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), entre os 878 pacientes avaliados entre 2000 e 2001. Altas taxas de co-infecção corroboram para um maior risco de transmissão de *transposons* e cepas de *Staphylococcus* com sensibilidade intermediária ou resistentes aos glicopeptídeos⁵¹.

A transmissão de ERV em serviços de saúde tem sido bem documentada, através de técnicas de biologia molecular. Quando surtos de ERV são detectados precocemente, logo após a introdução do microorganismo ter ocorrido, a tipagem molecular desses isolados por *pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE) geralmente indica a transmissão de uma cepa monoclonal. Por outro lado, cepas de ERV presentes por longos períodos comumente revelam a presença de vários clones. Alguns autores interpretaram a presença de cepas policlonais em uma mesma instituição como resultado de repetidas introduções de novas cepas de ERV de outras origens⁵². Outra possibilidade seria através da transferência de *transposons* entre cepas resistentes e sensíveis, justificando os vários clones⁵³.

O principal método para identificação precoce de casos de infecções por ERV é pela detecção de portadores assintomáticos, através da realização de culturas de vigilância, principalmente através de pesquisa de ERV em amostras de esfregaços retais. A triagem de ERV em esfregaços retais envolve o uso de meio seletivo, como o agar bile esculina, com vancomicina na concentração de 6 µg/mL. Testes bioquímicos são dispendiosos e lentos, além de apresentarem alguns resultados inconclusivos. A detecção de resistência a vancomicina através de disco difusão, *E-test* e microdiluição em caldo também apresentam retardo em resultados. Métodos automatizados também apresentam inconvenientes, necessitando de equipamentos caros e apresentam alta acurácia apenas para a identificação das espécies *E. faecium* e *E. faecalis*⁵⁴. Atualmente, as técnicas de

biologia molecular, como a reação em cadeia de polimerase (PCR), estão mais acessíveis e comercialmente disponíveis e apresentam as vantagens de resultados rápidos e com acurácia para identificação de diferentes espécies, com custos mais baixos. Foi realizado estudo em um hospital universitário brasileiro, com a apresentação de um protocolo para resultados mais rápidos da pesquisa de ERV em esfregaços retais⁵⁵. Este estudo combinou o uso de meio seletivo para isolamento de ERV, VREBAC® e a realização de PCR *multiplex* para detecção e identificação dos genes de resistência *vanA* e *vanB*. A identificação através do PCR *multiplex* apresentou resultado em 29,5 horas, em comparação com o intervalo de 72 horas, em média, necessário para o resultado dos métodos convencionais, mostrando ser uma opção em situações de surtos, devido à necessidade da identificação precoce de novos portadores de ERV⁵⁵.

3. Importância da contaminação ambiental

A contaminação ambiental por pacientes colonizados ou infectados por ERV foi descrita como um importante fator de complicação para o controle adequado desse patógeno^{56,57,58}. Enterococos são capazes de persistir em superfícies ambientais, incluindo mobiliário, equipamentos, tecidos e bancadas, por prolongados períodos, independente da limpeza ambiental, aumentando o risco de colonização de pacientes internados no ambiente hospitalar, e consequentemente o risco por infecções por ERV¹⁵.

Em áreas com internação prévia por paciente com colonização ou infecção por ERV, a contaminação ambiental pode representar um risco para o paciente posteriormente internado no mesmo quarto ou leito, assim como para profissionais de saúde que, na ausência de adequada higienização das mãos, transmitem ERV para superfícies não contaminadas e para outros pacientes. Em estudo realizado em UTIs americanas para avaliar o papel da contaminação ambiental na transmissão do ERV, os fatores de risco previamente identificados para contaminação do quarto incluíram diarreia no paciente colonizado e maior densidade de ERV em fezes¹³. A diarreia em pacientes colonizados e/ou infectados por ERV pode ocorrer como resultado de uso de antibióticos, por infecção por *Clostridium difficile* ou como resultado de outros fatores, como dieta e pode resultar em maior eliminação de microorganismos encontrados normalmente nas fezes, incluindo ERV. O uso de antibióticos também pode levar ao crescimento excessivo de ERV por alterar a microbiota intestinal, provocando superpopulação desse microorganismo⁵⁹.

A exposição a antibióticos é um fator de risco bem descrito para a aquisição de ERV, mas o papel da exposição a antibióticos em pacientes que já estão colonizados não está tão claro. A exposição prévia a antimicrobianos pode causar um aumento na eliminação de ERV nas fezes, resultando em maior contaminação ambiental¹³. Como os organismos anaeróbios representam mais de 99% da microbiota intestinal, a maioria das pesquisas concentra-se no impacto do uso de fármacos com ação anaerobicida. Donskey e colaboradores avaliaram a densidade de ERV em fezes de 51 pacientes antes e após uso de agentes anaerobicidas e com pouca atividade anaerobicida. Os autores demonstraram que em pacientes com incontinência fecal, sem diarreia, o risco de contaminação ambiental cresceu significativamente quando os resultados quantitativos de coproculturas ultrapassavam 10.000 unidades formadoras de colônias (UFC) de ERV por grama de fezes, e contagem de colônias superior foi associada com uso prévio de antibióticos de ação anaerobicida¹³.

Outros antimicrobianos com menor ação anaerobicida, como ceftriaxona ou vancomicina, também apresentam efeitos na microbiota intestinal e, consequentemente, na colonização por ERV⁶⁰. Deste modo, o uso prévio de antimicrobianos, mesmo de agentes com menor ação anaerobicida, também pode provocar supercrescimento e eliminação de ERV, colaborando para maior contaminação ambiental⁶⁰. Vancomicina não é um fármaco de atividade anaerobicida clássica, mas inibe o crescimento de espécies de *Bacteroides* spp. em humanos quando administrada oralmente. Seu uso parenteral, apesar de atingir baixa concentração na luz intestinal, apresenta concentração biliar suficiente para alterar a flora intestinal normal após 5 dias de uso, podendo provocar um supercrescimento de população de ERV, bem como sua eliminação e, consequentemente maior contaminação ambiental⁶¹.

Sabe-se que muitos pacientes frequentemente recebem antibióticos desnecessariamente, com impacto na resistência bacteriana e maior risco de efeitos colaterais. A preocupação adicional é o fato de que muitos pacientes necessitam de antimicrobianos de amplo espectro, mas sem necessidade de fármacos com ação anaerobicida. Weber e Rutala concluíram que a pré-exposição aos antibióticos associou-se à disseminação de ERV e à contaminação do ambiente, representando um fator de risco modificável para a propagação de ERV no ambiente hospitalar. O fato de que a maior pressão de colonização em UTIs também estava associada à contaminação do leito sugeriu que o reservatório ambiental de ERV no leito, ou no microambiente do paciente, foi resultado não apenas da presença de pacientes colonizados por ERV no mesmo

ambiente, mas também da presença concomitante de outros pacientes colonizados na UTI, presumivelmente através de contaminação cruzada por profissionais de saúde⁵⁸. Sendo assim, a contaminação ambiental também é resultado da transmissão cruzada através de mãos de profissionais de saúde. Apesar do uso de antibioticoterapia ser essencial para o manejo de pacientes com infecções em UTIs, o seu uso deve ser limitado, sempre que possível; quando necessária deve-se optar por fármacos com menor risco de provocar diarreia. Tal medida pode ter impacto na contaminação ambiental, através da diminuição de reservatório de ERV e impedindo a aquisição de ERV e posterior infecção⁵⁹.

4. Controle da disseminação de ERV

A grande dificuldade para um adequado controle da disseminação do ERV é o não conhecimento do total de pacientes colonizados e que, portanto, representam potencial reservatório para transmissão⁶².

O ERV apresenta três importantes fatores de complicação no controle da sua disseminação: a colonização prolongada dos pacientes, a dificuldade de métodos práticos para descolonizar esses pacientes e a contaminação ambiental. Esses fatores estão interligados e prolongam o risco de contaminação por ERV⁵⁷. A baixa sensibilidade dos esfregaços retais prejudica na obtenção de um bom parâmetro para as decisões relativas à aplicação ou suspensão das precauções de contato⁶².

Sendo assim, diante da dificuldade no controle da disseminação desse patógeno, vários relatos de surtos apontaram que somente a introdução de um conjunto de medidas de controle efetivas e radicais impediriam que o ERV se tornasse endêmico em estabelecimentos de saúde^{24,63,64}.

Em um estudo realizado na Universidade da Virginia⁶⁵, Calfee e colaboradores avaliaram o impacto da implantação de um programa de culturas de vigilância para identificação precoce de pacientes colonizados ou infectados por ERV em um hospital universitário terciário de 600 leitos, além da instituição de precauções de contato também precoce para esses casos. Esse programa foi instituído em 1994, durante a ocorrência de um surto por ERV, que apresentava prevalência de colonização de 30% entre os pacientes internados em enfermarias e 100% na UTI daquele hospital. Além da implantação dessa rotina, um programa de racionalização de antimicrobianos e a padronização de realização de culturas de vigilância para pacientes recentemente admitidos também foram instituídos. Os pacientes eram mantidos sob precauções de

contato até 2 esfregaços retais negativos, realizados com intervalo de 1 semana. Durante os 5 anos de observação, os autores identificaram que 14% dos pacientes colonizados por ERV apresentavam infecção, identificada pela positividade da cultura de material clínico, 15 dias após a identificação de ERV em cultura de esfregaço retal, demonstrando a importância da colonização prévia nas infecções. Durante esse período, a rotina de culturas de vigilância para identificação precoce de portadores de ERV, associada à indicação de precauções de contato para os mesmos, resultou em diminuição da taxa de incidência de 2,07% para 1,25% ($p = 0,321$), promovendo uma alternativa de controle sustentado para o surto de ERV⁶⁵. O mesmo grupo também implantou um programa de racionalização de antimicrobianos em 1998, através da suspensão automática em casos sem indicação definida, com o objetivo de conter a disseminação hospitalar de ERV⁶⁶. Esta medida resultou em redução relativa de 10% no consumo de antimicrobianos, sem impacto negativo na morbimortalidade⁶⁶.

Sendo a contaminação ambiental importante fator de risco para aquisição do ERV, o estímulo à limpeza hospitalar adequada torna-se uma medida de impacto na redução da densidade desse patógeno, e consequentemente da transmissão hospitalar. Hayden e colaboradores demonstraram que intervenções educacionais destinadas a melhorar a limpeza ambiental dos quartos associaram-se a uma diminuição na aquisição de ERV⁶⁷. Os autores utilizaram o ERV como um microorganismo marcador e investigaram os efeitos de aperfeiçoamento da limpeza ambiental, com e sem a promoção da adesão à higienização das mãos, na disseminação de ERV em uma UTI. O estudo compreendeu um período inicial (período 1), um período de intervenção educativa para melhorar a limpeza ambiental (período 2), um período sem intervenções quaisquer (período 3) e um período de intervenção multimodal da higienização das mãos (período 4). Foram realizadas culturas para pesquisa de ERV em esfregaços retais obtidos de pacientes na admissão na UTI e depois diariamente, além de culturas de amostras ambientais e amostras das mãos dos profissionais de saúde, duas vezes por semana. Esse estudo incluiu 748 admissões em UTI durante um período de nove meses. As taxas de aquisição de ERV foram 33,47 casos por 1000 pacientes-dia no período 1 e 16,84, 12,09 e 10,40 por 1000 pacientes-dia nos períodos 2, 3 e 4, respectivamente. A média de positividade das culturas de amostras de mãos de profissionais de saúde e do ambiente diminuíram no período 2 e mantiveram-se baixas nos períodos subsequentes, demonstrando o impacto da limpeza ambiental na transmissão de ERV⁶⁷.

Estudos publicados apontaram a implicação de fômites contaminados como vetores para a transmissão de ERV durante surtos, mas não foram capazes de comprovar a importância de contaminação ambiental na aquisição cruzada de ERV em situações de endemicidade deste patógeno^{68,69}. Porwancher e colaboradores identificaram a mesma cepa de ERV em culturas do ambiente e em um termômetro auricular digital. A contaminação cruzada de mesma linhagem clonal em duas áreas geograficamente distintas dentro de um mesmo hospital, que compartilhavam materiais e equipamentos, mas não profissionais, sugeriu a possibilidade de uma fonte ambiental com importância na dificuldade de controle do surto por ERV⁶⁸. Em uma unidade de terapia intensiva de queimados de um hospital universitário americano, Falk e colaboradores realizaram uma investigação epidemiológica para controle de um surto de ERV. Foram realizadas culturas de vigilância de pacientes e do ambiente, entre junho de 1996 e julho de 1997, além de culturas de mãos de profissionais de saúde, e realização de PFGE das cepas isoladas, para avaliação de possível disseminação monoclonal. Os autores realizaram um estudo caso-controle envolvendo pacientes colonizados ou infectados pela cepa epidêmica. Entre os 21 casos identificados no período, o tempo médio para aquisição do ERV foi de 21,9 dias. Das 2844 culturas ambientais, 338 (11,9%) foram positivas para ERV e todas as culturas de mãos de profissionais de saúde foram negativas. A avaliação realizada através do PFGE para essas amostras confirmou a disseminação monoclonal, e esse resultado pode ressaltar a importância da contaminação ambiental na disseminação do ERV⁶⁹.

ERV são identificados com frequência e com alta persistência em uma variedade de superfícies inanimadas em diferentes ambientes de saúde^{56,70}, com contaminação das mãos de profissionais de saúde que tocaram em sítios inanimados^{71,72}. Tenorio e colaboradores avaliaram a contaminação de luvas e mãos de profissionais de saúde através da realização de testes microbiológicos tanto após contato com superfícies ambientais de quartos de 10 pacientes com identificação prévia de ERV, quanto após tocar o paciente. Foram avaliados 50 profissionais de saúde envolvidos na assistência. Dezesesseis (32%) apresentaram ERV nas culturas das mãos antes do contato com o paciente. Entre os 44 profissionais com resultados negativos, dezessete (39%) adquiriram cepas de ERV de pacientes nas luvas utilizadas na assistência a esses pacientes. Os autores concluíram que os profissionais de saúde foram tão suscetíveis à contaminação das mãos quanto de luvas pelo ERV. Sendo assim, o uso isolado de luvas, sem

adequada higienização das mãos, não apresentou impacto no controle da disseminação de ERV⁷³.

Em estudo para avaliar a contaminação ambiental através de culturas de mãos de profissionais de saúde após contato com cama e mesa de apoio de pacientes colonizados por ERV, Ray e colaboradores realizaram culturas de vigilância de ambiente e de luvas de 13 pacientes com colonização por ERV em fezes. Destes, 12 (92%) apresentaram pelo menos um resultado positivo para ERV das culturas ambientais e seis (46%), cultura positiva de luvas. Dentre estes, a análise por PFGE identificou cepas idênticas nas culturas do ambiente e das mãos. Os autores concluíram que a disseminação de ERV para uma superfície limpa ou para outro paciente ocorreu com eficiência comparável independentemente da fonte de contaminação ser um paciente ou uma superfície colonizados por ERV, apesar da densidade total de ERV ser menor na contaminação ambiental⁷⁴.

De acordo com Muto e colaboradores⁷⁵, adequar e incentivar medidas de limpeza ambiental associaram-se com menor contaminação de superfícies por ERV, e consequentemente menor colonização das mãos dos profissionais de saúde, com uma redução significativa na transmissão cruzada de ERV no ambiente hospitalar. Estes resultados ocorreram independente da admissão de pacientes colonizados por ERV e de baixas taxas de adesão dos trabalhadores de saúde à técnica adequada de higienização das mãos. Maior atenção às técnicas de limpeza ambiental é uma intervenção simples e de baixo custo, com maior facilidade em treinar funcionários da higiene devido ao número total, em relação aos inúmeros profissionais associados à assistência ao paciente, de diferentes equipes e especialidades^{75,76}. Vários estudos demonstraram a contaminação do ambiente inanimado como fator de risco relevante para aumento do número de paciente colonizados. Entretanto, a relação de disseminação entre pacientes e fômites é questão não resolvida^{67,76,77,78}.

As intervenções com foco na prevenção da transmissão cruzada provavelmente apresentam um maior impacto relativo no controle de ERV em relação aos esforços para melhorar o uso de antibióticos. Lautenbach e colaboradores avaliaram o impacto de restrição de cefalosporinas de terceira geração e vancomicina na prevalência de ERV em um grande centro médico acadêmico durante um período de 10 anos. A restrição a esses antimicrobianos foi realizada a partir de racionalização desses fármacos, através do preenchimento de formulários específicos e padronizados para solicitação de liberação do uso, quando o uso ultrapassava o período de 72 horas. As solicitações eram

avaliadas pela equipe de infectologistas desse hospital. As mudanças na prevalência de ERV após sequenciais restrições ao uso de vancomicina e cefalosporinas de terceira geração foram avaliados, entre 1991, com o início da restrição de uso dos antimicrobianos citados, e 2000. O uso de vancomicina inicialmente diminuiu 23,9%, mas retornou aos níveis pré-intervenção até o final do estudo, enquanto o uso de cefalosporinas de terceira geração diminuiu 85,8% durante todo o período. No entanto, a prevalência de ERV aumentou continuamente de 17,4% para 29,6% durante o período de 10 anos ($p=0,001$). Deste modo, os autores concluíram que restringir o uso de vancomicina e cefalosporinas de terceira geração teve pouco impacto sobre a prevalência de ERV. Estes resultados são consistentes com a observação de que uma redução no uso de antibióticos em geral levou a pequenas diminuições em infecção ou colonização por ERV⁷⁹.

A interpretação de muitos estudos sobre o controle da disseminação de bactérias multirresistentes apresenta uma série de dificuldades e exaustiva análise, pois muitos desses estudos foram realizados durante situações de surtos e a implementação de medidas de controle envolveram múltiplas intervenções simultâneas na maioria dos casos, ou não conseguiram determinar variáveis isoladas relevantes^{75,80,81}.

Em 1995, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicou um conjunto de recomendações para prevenir a emergência e disseminação do ERV, que incluíam a identificação precoce e isolamento de pacientes colonizados, a higienização das mãos pelos profissionais de saúde e limpeza adequada do ambiente. O mesmo documento orientou o uso racional de vancomicina, com indicações precisas e restritas deste fármaco, bem como educação de profissionais de saúde quanto a epidemiologia do ERV, uso de precauções de contato e uso exclusivo de artigos como estetoscópios e termômetros para pacientes colonizados ou infectados e estímulo à higienização das mãos. Além disso, recomendou triagem de ERV em esfregaços retais ou fezes como forma de identificação precoce de portadores, promovendo uma contenção mais eficiente de novos casos⁸².

Sendo assim, conclui-se que o controle da disseminação hospitalar do ERV baseia-se em medidas simples, mas de impacto, como a adequada higienização das mãos, o incentivo às técnicas de limpeza, principalmente da limpeza terminal, que engloba equipamentos e mobiliários do microambiente do paciente e a desinfecção de artigos médicos, associada a medidas relacionadas aos processos de trabalho, como triagem de pacientes admitidos, identificação precoce de pacientes colonizados por ERV, através da realização de esfregaços retais ou de fezes, indicação rápida de precauções

de contato para esses pacientes, além de uma política de uso racional de antimicrobianos.

5. Realidade brasileira de ERV

No Brasil, o primeiro ERV foi identificado em 1996, em um hospital de Curitiba, em paciente com diagnóstico de meningite⁸³. A espécie era *E. faecium*, portador do gene *vanA*. Após esse caso índice, o primeiro surto, no mesmo hospital, foi descrito por Zanella e colaboradores⁸⁴. Entre maio e dezembro de 1998, novos sítios de infecções por ERV foram detectadas, indicando um surto nosocomial causado por ERV com fenótipo *vanA*. De junho a dezembro de 1998, um sistema de vigilância para determinar a prevalência de colonização foi implementado, utilizando esfregaços retais coletados de pacientes internados. Neste estudo, dentre as 50 amostras clínicas com identificação de ERV, 39 (78%) foram *E. faecalis* e 11 (22%), *E. faecium*. E com relação aos resultados a partir de 97 cepas isoladas de esfregaços retais, 46 (47,4%) foram *E. faecalis* e 51 (52,6%), *E. faecium*. Desde então, a ocorrência de diversos surtos foram descritos em outras cidades brasileiras^{85,86,87}.

Apesar da primeira cepa descrita como ERV ter sido *E. faecium*, *E. faecalis* tornou-se a principal espécie com resistência a vancomicina no Brasil. A primeira cepa de *E. faecalis* com resistência a vancomicina e fenótipo *vanA* foi descrita por Cereda e colaboradores, em paciente internado em um hospital universitário, em dezembro de 1997. O isolamento de ERV foi em uma cultura de vigilância, em esfregaço retal de um paciente com leucemia linfocítica aguda⁸⁸.

Estudos sobre a clonalidade de ERV são ainda limitados no país, principalmente devido à dimensão do território, às diferenças nas características da população e o número de instituições hospitalares em todo o país. D'Azevedo e colaboradores avaliaram a relação genética de ERV isolados em um hospital de ensino brasileiro após oito anos de seu primeiro isolamento. Neste período foram analisadas 37 amostras com identificação de ERV, obtidas de 81 culturas de vigilância de pacientes admitidos nas quatro maiores UTIs daquele hospital em fevereiro de 2006. A presença do gene *vanA* foi pesquisada através do PCR e a caracterização molecular por PFGE. Todas as amostras de ERV carregavam o gene *vanA*. Entre os *E. faecalis* resistentes a vancomicina, dois distintos grupos clonais foram observados. *E. faecium* resistente a vancomicina pertencentes a cinco clones distintos foram demonstrados por tipagem

molecular. Todos esses clones foram diferentes do primeiro clone de ERV isolado oito anos atrás no mesmo hospital⁸⁹.

Em outro hospital universitário brasileiro, Furtado e colaboradores descreveram a incidência de ERV e avaliaram a sua epidemiologia, através de um estudo retrospectivo, realizado entre 2000 e 2002, que analisou amostras de culturas clínicas positivas para ERV⁸⁵. Os autores concluíram que houve aumento progressivo na resistência a vancomicina nas culturas clínicas positivas para *Enterococcus* spp. nos três anos de estudo. Em 2000, 9,5% das amostras eram resistentes a vancomicina, com aumento para 14,7% em 2001 e 15,8% em 2002. As unidades com maior número de isolados foram respectivamente: pronto-socorro (19,5%) e UTI geral (15%). Os sítios mais comuns foram: urina (36%) e sangue (20%).

Além da descrição de surtos hospitalares de ERV entre pacientes de mesma unidade de internação ou entre diferentes setores, algumas publicações sugerem disseminação também entre estabelecimentos de saúde distintos, reforçando ainda mais o difícil controle da disseminação desse patógeno. Há descrição de disseminação de *E. faecalis* fenótipo *vanA* entre duas cidades diferentes, São Paulo e Campinas, com distância de cem quilômetros, em um intervalo de três anos. Os autores descreveram um primeiro surto em um hospital universitário, em 1999, na cidade de São Paulo, e a identificação de três cepas com o mesmo perfil em dois pacientes internados em um hospital privado na cidade de Campinas. O PFGE demonstrou que todas as cepas isoladas eram derivadas de um mesmo clone, apresentando alto nível de resistência a vancomicina e teicoplanina, e a presença do transposon *Tn1546*, sugerindo disseminação inter-hospitalar de ERV⁹⁰.

Em relato recente do programa SENTRY, com dados publicados em 2009, foram descritas as bactérias Gram-positivas identificadas em infecções hospitalares em hospitais brasileiros entre 2005 e 2008. Um total de 3.907 cocos Gram-positivos foi analisado nesse período. Os microorganismos mais frequentemente identificados em infecções de corrente sanguínea foram *Staphylococcus aureus* (2218 cepas, 20,2%), estafilococos coagulase-negativa (812 cepas, 14,7%) e *Enterococcus* spp. (754 amostras; 5,0%). Entre os casos de infecções da pele e tecidos moles, *S. aureus* foi o principal agente patogênico (28,1%), seguido de *Enterococcus faecalis*, em 7 casos (4,5%)⁹¹, demonstrando o papel importante do enterococo como agente de infecções hospitalares. A resistência a vancomicina aumentou significativamente entre os enterococos durante o período de estudo, mas era restrita a um único centro médico até 2007 e surgiu em um

segundo centro médico em 2008. Daptomicina foi o antimicrobiano testado com maior atividade contra enterococos; dentre as cepas testadas, 100,0% foram suscetíveis a daptomicina, 99,9% a linezolida, 87,4% a ampicilina e 84,6% a vancomicina⁹¹. Embora as taxas de resistência a vancomicina no Brasil pareçam ser relativamente mais baixas quando comparado aos dados norte-americanos, o ERV apresentou rápida disseminação em alguns centros médicos brasileiros. De acordo com Gales et al⁹¹, em relação ao *E. faecium*, os resultados do estudo SENTRY mostraram que a prevalência das infecções causadas por esse patógeno mantiveram-se muito baixa até a resistência a vancomicina surgir. *E. faecium* representou apenas 1,7% em centros onde a resistência a vancomicina não foi observada. Em contraste, *E. faecium* representou 35,5% das cepas de enterococos coletados em outro centro médico no período deste estudo e 27,4% das cepas de enterococos isolados em outro hospital em 2008⁹¹. Em resumo, a ocorrência de infecções por *E. faecium* aumentou significativamente após o surgimento de cepas resistentes a vancomicina.

No nosso país, a resistência de enterococos a antimicrobianos não se restringe a vancomicina. Há relatos de resistência adquirida a quinupristina/dalfopristina em *E. faecium* em hospitais brasileiros, antes mesmo desses antimicrobianos tornarem-se disponíveis para uso clínico no país. A emergência e a disseminação desse fenótipo de resistência podem estar relacionadas ao uso clínico de misturas naturais de estreptograminas como pristiniamicina e sinergistina, por via oral e tópica desde 1960⁹². Daptomicina foi ativa contra todas as cepas de ERV testadas. Linezolida também foi muito ativa contra as cepas de ERV, em 98,5% das cepas de *E. faecium* e 99,8% entre as cepas de *E. faecalis* resistentes a vancomicina⁹¹.

5.1 Situação do ERV em Campinas

Hofling e colaboradores⁹³ descreveram dados obtidos a partir da implantação de rotina de realização de culturas de vigilância para pesquisa de ERV através de esfregaços retais, a partir de dezembro de 2001, no Hospital Municipal Mario Gatti. Os critérios para inclusão na vigilância foram tempo de internação maior de 7 dias, uso prévio de vancomicina ou cefalosporinas de terceira geração, realização de sessões prévias de hemodiálise ou diálise peritoneal, e presença de diarreia. Os autores avaliaram 21 amostras de culturas positivas para ERV provenientes de 14 pacientes. A resistência a vancomicina e teicoplanina foi confirmada por E-test® e realizou-se análise genotípica

através de PFGE. Os autores identificaram dois surtos distintos. No primeiro surto, 3 pacientes apresentaram culturas de vigilância positivas em 2004. No paciente A foi também isolado ERV em fragmento de escara, no paciente B também em urocultura e no paciente C em urocultura e hemocultura. Todos evoluíram para óbito. O segundo surto iniciou-se em setembro de 2005, com um caso importado. Todos os pacientes apresentaram apenas colonização de trato digestório, num total de 11 casos até abril de 2006. Todas as amostras apresentaram amplificação do fragmento de *vanA*, e os CIM de todos os isolados para vancomicina foram maior que 256 µg/ml e para teicoplanina entre 8 e 64 µg/ml, compatível com fenótipo *vanA*. Os perfis de PFGE evidenciaram 6 perfis diversos, sendo 1 grupamento no primeiro surto e 5 no segundo surto, e dentro deste, um paciente apresentou dois isolados com menos 70% de similaridade, indicando colonização por dois clones diferentes, e o caso importado apresentou perfil único. Os autores concluíram que houve evidências de transmissão inter-hospitalar de cepas de ERV, provavelmente dentro de Campinas e região⁹³.

5.2 Situação do ERV na Unicamp

Tresoldi e colaboradores realizaram um levantamento de colonização por ERV em duas UTIs do HC-Unicamp entre outubro de 2003 e junho de 2004⁹⁴. Esfregaços retais de todos os pacientes admitidos nas unidades foram coletados no quinto dia de internação e então semanalmente até a alta da UTI. Um total de 249 esfregaços foi obtido de 112 pacientes. Nove pacientes tiveram esfregaços com identificação de ERV, apresentando uma taxa de positividade de 8,0%. As taxas de pacientes colonizados por ERV foram 1,8% (n = 2) para *E. faecalis*, 4,5% (n = 5) para *E. gallinarum* e 1,8% (n = 2) para *E. casseliflavus*. Nenhuma cepa de *E. faecium* resistente a vancomicina foi isolada. Nenhum paciente que havia sido colonizado por ERV desenvolveu infecções por este patógeno⁹⁴. Em resumo, uma baixa prevalência da colonização por ERV foi encontrada em nossa instituição nesse período e somente um programa de vigilância estruturada, com base na busca ativa, foi capaz de detectar este número reduzido de casos.

O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HC-Unicamp realizou inquéritos anuais em 2005 e 2006 e não havia identificado ERV nos pacientes internados nas UTI da Instituição. Uma mudança drástica nesta situação, entretanto, ocorreu em 2007, quando um surto de ERV no hospital foi identificado. Diante desse cenário epidemiológico, intervenções rápidas, efetivas e de impacto foram necessárias para o

controle da disseminação do ERV e diminuição da incidência de casos novos. Essas medidas contribuíram para o declínio gradativo do número de casos de pacientes colonizados por ERV, que atingiu seu vale em dezembro do mesmo ano.⁹⁵

REFERENCIAS DA INTRODUÇÃO

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Willems RJ, Bonten MJ. Glycopeptide-resistant *enterococci*: deciphering virulence, resistance and epidemicity. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(4): 384-90.
2. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant *enterococci* (VRE): transmission and control. *Int J Antimicrobial Agents*. 2008;31:99-106.
3. Gambarotto K, Ploy MC, et al. Prevalence of vancomycin-resistant *enterococci* in fecal samples from hospitalized patients and non hospitalized controls in a cattle-rearing area of France. *J Clin Microbiol*. 2000;38:620-4.
4. Sttobberingh E, London N, et al. *Enterococci* with glycopeptides resistance in turkeys, turkey farms, turkey slaughterers, and (sub)urban residents in the south of The Netherlands: evidence for transmission of vancomycin resistance from animals to humans? *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2215-21.
5. Willens RJ, Homan W, Top J, et al. Variant *esp* gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospitals. *Lancet*. 2001;357:853-5.
6. Mascini EM, Bonten JM. Vancomycin-resistant *enterococci*: consequences for therapy and and infection control. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(Suppl 4):43-56.
7. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:1303-4.
8. Comert FB, Kulah C, Aktas E, et al. First isolation of vancomycin-resistant *enterococci* and spread of a single clone in a university hospital in northwestern Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:57–61.
9. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-resistant *enterococci*: colonization, infection, detection and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):529-36.
10. Tokars JI, Frank M, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2000. *Semin Dial* 2002; 15: 162-171.
11. Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents*. 2004; 24:111-8.
12. Edmond MB, Ober JF, Wenzel RP, Dawson JD. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. *Clin Infect Dis*. 1996; 23:1234-9.

13. Donskey CJ, Tanvir KC, Hecker MT, Huyen CK, Hanrahan JA, Huger AM et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant *enterococci* in the stool of colonized patients. *N Engl J Med*. 2000; 343:1925-32.
14. Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J Hosp Infect*. 2007;65(S2):50-4.
15. Drees M, Snyderman DR, et al. Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant *enterococci*. *Clin Infect Dis*. 2008;46:678-85.
16. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, et al. A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of vancomycin-resistant *enterococci* in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med*. 1996;125:448-56.
17. Armeanu E, Bonten M. Control of vancomycin-resistant *enterococci*: one size fits all? *Clin Infect Dis*. 2005;41:210-6.
18. Bonten M, Willens R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant *enterococci*: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis*. 2001; 1:314-25.
19. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*. 2000; 342:710-21.
20. Bonten MJ, Slaughter S, et al. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant *enterococci*: an important infection control variable. *Arch Intern Med*. 1998;158:1127-32.
21. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerging Infect Dis*. 2002; 8(8):802-7.
22. Bonten MJ et al. Epidemiology of colonization of patients and environment with vancomycin-resistant *enterococci*. *Lancet*. 1996; 348:1615-9.
23. Carmeli Y, Hunskins WC, Samore MH. The association between vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant *enterococci* (VRE): a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159: 2461-8.
24. Morris JG et al. *Enterococci* resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med*. 1995;123: 250-9.
25. Tornieporth NG, Roberts RB, John J. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis*. 1996;23:767-72.

26. Linden PK. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs*. 2002;62(3):425-41.
27. Arias C, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Opin Anti Infect Ther*. 2008;6:637-55.
28. Winston DJ, Emmanouilides C, Kroeber A, et al. Quinupristindalfopristin for infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis*. 2000;30:790-7.
29. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, et al. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 1999; 44:251-61.
30. Brickner SJ. Oxazolidinone antibacterial agents. *Curr Pharmaceutical Design*. 1996; 41:2132-6.
31. Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA*. 2001;285:1291-2.
32. Leach TS, Schaser R, Todd WM, et al. Clinical efficacy of linezolid for infections caused by vancomycin-resistant *enterococci* (VRE) in a compassionate use program [abstract n°. 66]. *Clin Infect Dis*. 2000;31:224.
33. Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med*. 2002;346: 867-9.
34. Laganas V, Alder J, Silverman JA. In vitro bactericidal activities of daptomycin against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* are not mediated by inhibition of lipotechoic acid biosynthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2682-4.
35. Segreti JA, Crank CW, Finney MS. Daptomycin for the treatment of Gram-positive bacteremia and infective endocarditis: a retrospective case series of 31 patients. *Pharmacotherapy*. 2006; 26:347-52.
36. Furuya EY, Kubin C, Yin M et al. Daptomycin experience and comparison with linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. In: Abstracts of the Forty-fifth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 2005. Abstract K-2116; p. 379. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.
37. Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 64:175-80.

38. Pankey GA, Ashcraft DS. In vitro antibacterial activity of tigecycline against resistant Gram-negative bacilli and *enterococci* by time-kill assay. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Jul;64(3):300-4
39. Rossi F, Andreazzi D. Overview of Tigecycline and Its Role in the Era of Antibiotic Resistance. *Braz J Infect Dis*. 2006; 10(3):203-216.
40. Waites KB, Duffy LB, Dowzicky MJ. Antimicrobial Susceptibility among Pathogens Collected from Hospitalized Patients in the United States and In Vitro Activity of Tigecycline, a New Glycylcycline Antimicrobial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 3479-84.
41. Cercenado E, Cercenado S, Gomez JA, Bouza E. *In vitro* activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycylcycline, against vancomycin-resistant *enterococci* and *staphylococci* with diminished susceptibility to glycopeptides. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52:138-9.
42. Teixeira LM, Carvalho MGS, Facklam RR. *Enterococcus*. In: Murray PR et al. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM, 2007. cap. 30, p. 430-42.
43. Bertics PJ, Wiepz GJ. New developments with vancomycin-resistant *enterococci*: *E. faecium* – Friend or Foe? *The Journal of Infectious Diseases*. 2009; 200: 679-81.
44. Xu X, Lin D, Yan G, Ye X, Wu S, Guo Y et al. *vanM*, a New Glycopeptide Resistance Gene Cluster Found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. 54(11): 4643–7.
45. Leclercq R., Courvalin P. Resistance to glycopeptides in *enterococci*. *Clin Infect Dis*. 1997;24:545-56.
46. Eliopoulos G.M. Vancomycin-resistant *enterococci*. *Infect Dis Clin N Amer*. 1997; 11:851-65.
47. Clinical and Laboratory Standard Institute – CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility. M100-S20. Vol 30, N.1. Wayne, PA: CLSI/NCCLS, 2010.
48. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett*. 1992;72:195-8.
49. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin- United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;26:565.
50. Salgado C, Farr B. The cost of vancomycin-resistance (VR): a metaanalysis. Presented at the 12th Annual Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America; April 6-9, 2002; Salt Lake City, UT. Abstract 113:67.

51. Warren DK, Nitin A, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. Occurrence of co-colonization or co-infection with vancomycin-resistant *enterococci* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25:99-104.
52. Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK. The changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in *enterococci* at one hospital over a 6-year period. *J Infect Dis*. 1999;179:163-71.
53. Nelson RR, McGregor KF, Brown AR, Amyes GS, Young H. Isolation and characterization of glycopeptide-resistant *enterococci* from hospitalized patients over a 30 month period. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2112-6.
54. Mak A, Miller MA, Chong G, Monczak Y. Comparison of PCR and culture for screening of vancomycin-resistant *enterococci*: highly disparate results for *vanA* and *vanB*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009; 47(12):4136-7.
55. d'Azevedo PA, Santiago KAS, Furtado GHC, Xavier DB, Pignatari ACC, Titze-de-Almeida R. Rapid detection of vancomycin-resistant *enterococci* (VRE) in rectal samples from patients admitted to intensive care units. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009; 13(4): 289-93
56. Bhalla A, Pultz NJ, Gries DM, et al. Acquisition of nosocomial pathogens on hands after contact with environmental surfaces near hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25:164 –7.
57. Bures S, Fishbain JT, Uyehara CF, Parker JM, Berg BW. Computer keyboards and faucet handles as reservoirs of nosocomial pathogens in the intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2000; 28:465– 71.
58. Weber DJ, Rutala WA. Role of environmental contamination in the transmission of vancomycin-resistant *enterococci*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 306 –9.
59. Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K, Vue Pm et al. Antibiotic Exposure and Room Contamination Among Patients Colonized With Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29:709–15.
60. Edlund C, Barkholt L, Olsson-Liljequist B, Nord CE. Effect of vancomycin on intestinal flora of patients who previously received antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1997;25:729 –732.
61. Currie BP, Lemos-Filho L. Evidence for biliary excretion of vancomycin into stool during intravenous therapy: potential implications for rectal colonization with vancomycin-resistant *enterococci*. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2004;48:4427– 9.

62. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, Quirk S, Holt S, Carson LA et al. Control of Vancomycin-resistant *Enterococcus* in health care facilities in a region. N Engl J Med. 2001; 34 (19): 1427-33.
63. Nosocomial *enterococci* resistance to vancomycin — United States, 1989–1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.1993;42:597-9.
64. Bonilla HF, Zervos MA, Lyons MJ, et al. Colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: comparison of a long-term care unit with an acute-care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol.1997;18: 333- 9.
65. Calfee DP, Giannetta ET, Durbin LJ, Germanson TP, Farr BM. Control of endemic vancomycin-resistant *Enterococcus* among inpatients at a university hospital. Clin Infect Dis.2003;37:326-32.
66. Calfee D, Dill J, Zirk N, Giannetta E, Farr B. An outbreak of nosocomial infections associated with the institution of an antibiotic control program [abstract 19]. In: Program and abstracts of the 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (New Orleans). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 2000: 43.
67. Hayden MK, Bonten MJ, Blom DW, Lyle EA, van de Vijver DA, Weinstein RA. Reduction in acquisition of vancomycin-resistant *Enterococcus* after enforcement of routine environmental cleaning measures. Clin Infect Dis.2006;42:1552–60
68. Porwancher R, Sheth A, Remphrey S, Taylor E, Hinkle C, Zervos M. Epidemiological study of hospital-acquired infection with vancomycin resistant *Enterococcus faecium*: possible transmission by an electronic earprobe thermometer. Infect Control Hosp Epidemiol.1997;18:771–3.
69. Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M Mayhall CG. Outbreak of vancomycin-resistant *enterococci* in a burn unit. Infect Control Hosp Epidemiol.2000; 21:575–82.
70. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin resistant *enterococci* on fingertips and environmental surfaces. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995;16:577–81.
71. Neely AN, Maley MP. Survival of *enterococci* and *staphylococci* on hospital fabrics and plastic. J Clin Microbiol.2000;38:724–6.
72. Wendt C, Wiesenenthal B, Dietz E, Ruden H. Survival of vancomycin resistant and vancomycin-susceptible *enterococci* on dry surfaces. J Clin Microbiol.1998;36:3734-6.
73. Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB, et al. Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus* species by health care workers after patient care. Clin Infect Dis. 2001; 32: 826–9.

74. Ray AJ, Huyen CK, Taub TF, Eckstein EC, Donskey CJ. Nosocomial transmission of vancomycin-resistant *enterococci* from surfaces. JAMA.2002;287:1400–1.
75. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol.2003; 24:362–86.
76. MRSA: how politicians are missing the point. Lancet.2005; 365:1203.
77. Hota B. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? Clin Infect Dis.2004;39:1182–9.
78. Noskin GA, Bednarz P, Suriano T, Reiner S, Peterson LR. Persistent contamination of fabric-covered furniture by vancomycin-resistant *enterococci*: implications for upholstery selection in hospitals. Am J Infect Control.2000; 28:311–3.
79. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant *enterococci* in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. Clin Infect Dis.2003;36:440-6.
80. Hachem R, Graviss L, Hanna H, et al. Impact of surveillance for vancomycin-resistant *enterococci* on controlling a bloodstream outbreak among patients with hematologic malignancy. Infect Control Hosp Epidemiol.2004; 25:391–4.
81. Sample ML, Gravel D, Oxley C, Toye B, Garber G, Ramotar K. An outbreak of vancomycin-resistant *enterococci* in a hematology-oncology unit: control by patient cohorting and terminal cleaning of the environment. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002; 23:468–70.
82. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep.1995; 44(RR- 12): 1-13.
83. Furtado GH, Martins ST, Coutinho AP, Wey SB, Medeiros EAS. Incidência de *Enterococcus* resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil. Rev Saúde Pública. 2005; 39(1): 41-6.
84. Zanella RC, Brandileone MC, Bokermann S. Phenotypic and genotypic characterization of *VanA Enterococcus* isolated during the first nosocomial outbreak in Brazil. Microb Drug Resist. 2003; 9: 283-91.

85. Furtado GH, Martins ST, Coutinho AP, Wey SB, Medeiros EAS. Prevalence and factors associated with rectal vancomycin-resistant *enterococci* colonization in two intensive care units in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis.*2005; 9:64-9
86. Zanella RC, Valderato F, Lovgren M. First confirmed case of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with *VanA* phenotype from Brazil: isolation from a meningitides case in São Paulo. *Microb Drug Resist.*1999; 5:159-62.
87. Caiaffa Filho HH, Almeida GD, Oliveira GA. Molecular characterization of *van* genes found in vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. isolated from Hospital das Clínicas, FMUSP, São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2003;7:173-4.
88. Cereda RF, Sader HS, Jones RN, Sejas L, Machado AM, Zanatta YP et al. *Enterococcus faecalis* Resistant to Vancomycin and Teicoplanin (*vanA* phenotype) Isolated from a Bone Marrow Transplanted Patient in Brazil. *Braz J Infect Dis.*2001; 5(1):40-6.
89. D'Azevedo PA, Furtado GHC, Medeiros EAS, Santiago KA, Silbert, Pignatari ACC. Molecular characterization of Vancomycin-resistant *Enterococci* Strains Eight Years Apart From Its First Isolation in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2008; 50(4):195-8.
90. Moretti ML, Bratfich OJ, Levi C, Stucchi RB, Levin AS, Duboc DM et al. Clonal dissemination of VanA-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecalis* between hospital of two cities located 100 km apart. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37(9): 1339-43.
91. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari ACC. Antimicrobial Susceptibility of Gram-Positive Bacteria Isolated in Brazilian Hospitals Participating in the SENTRY Program (2005-2008). *Braz J Infect Dis.*2009;13(2):90-8.
92. Sader HS, Jones RN, Ballou CH. Antimicrobial susceptibility of quinupristin/dalfopristin tested against Gram positive cocci from Latin America: results from the global SMART (GSMART) surveillance study. *Braz J Infect Dis.*2001;5:21-31.
93. Hofling CC, Bratfich OJ, Caiado CV, Lenço MR, Cocolisce RA, Saraiva IP. *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina : caracterização genotípica por Pulsed Field Gel Electrophoresis em hospital secundário de Campinas. Apresentado no V Congresso Paulista de Infectologia da Sociedade Paulista de Infectologia. Agosto 23-26, 2006; Campinas, SP.
94. Tresoldi AT, Cardoso LG, Castilho GV, Dantas SR, Nowakonski AV, Pereira RM, Trabasso P. Low prevalence of Vancomycin Resistant *Enterococci* Colonization in Intensive Care Patients in a Brazilian Teaching Hospital. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(4): 239-41.

95. Moretti ML, de Oliveira Cardoso LG, Levy CE, Von Nowakosky A, Bachur LF, Bratfich O et al. Controlling a vancomycin-resistant enterococci outbreak in a Brazilian teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Mar; 30(3): 369-74

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivos gerais

Avaliar o impacto do conjunto de medidas adotadas para o controle da transmissão intra-hospitalar de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina no Hospital de Clínicas da Unicamp.

Objetivos específicos

- Analisar a população estudada em relação aos fatores de risco (comorbidades e procedimentos invasivos) para infecção por *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina no Hospital de Clínicas da Unicamp;
- Analisar a população estudada em relação ao uso de antimicrobianos previamente à aquisição de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina no Hospital de Clínicas da Unicamp;
- Analisar a distribuição espacial dos pacientes colonizados ou infectados por *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina no âmbito do Hospital de Clínicas da Unicamp
- Avaliar as taxas de ataque de colonização/infecção por *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina no Hospital de Clínicas da Unicamp, entre os períodos pré- e pós-intervencional

APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas, durante a XI Reunião Ordinária do CEP/FCM em 25 de novembro de 2009, de acordo com o parecer 924/2008, e CAAE 0750.0.146.000-08.

ARTIGO

Esta tese está baseada na resolução CCPG-002/06 Unicamp, que regulamenta o formato alternativo para tese de Mestrado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou co-autoria do candidato. Desta forma, esta tese é composta do seguinte artigo, que foi submetido ao periódico *Journal of Hospital Infection*, conforme descrito abaixo:

Rossini FAF, Cardoso LGO, Fagnani R, Leichsering ML, Levy CE, Moretti ML, Trabasso P. Success in stopping transmission of Enterococci in a Brazilian public teaching hospital.

Success in stopping transmission of Enterococci in a Brazilian public teaching hospital

Background: Vancomycin-resistant enterococci (VRE) can colonize or cause infection in high risk patients and can contaminate the environment.

Objective: To describe the epidemiological investigation of an outbreak of VRE, the interventions that were made and their impact on its control.

Design: Retrospective, descriptive, non-comparative study, by review of charts from patients with a culture positive for VRE.

Setting: General, public, university hospital of Campinas State University, comprising of 380 beds, 40 of which in intensive care units.

Patients: Patients with cultures positive for VRE, admitted between February 2008 and January 2009.

Interventions: Interventions were divided into: educational activities, reviewing of workflow processes, engineering measures and administrative procedures.

Results: There were 150 patients, 139 (92.7%) colonized and 11 (7.3%) infected. Seventy-three percent were cared for at non-intensive care units ($p=0.028$). Infection was more frequent in patients with central-line ($p=0.043$), mechanical ventilation ($p=0.013$), urinary catheter ($p=0.049$) or surgical drains ($p=0.049$). Vancomycin, metronidazole, ciprofloxacin and third generation cephalosporins were previously used by 47 (31.3%); 31 (20.7%); 24 (16.0%) and 24 (16.0%) patients respectively. Death was more frequent among infected (73.0%) than in colonized (17.0%) patients ($p<0.001$). After interventions, the attack rate fell from 1.49 to 0.33 ($p<0.001$).

Conclusion: Classical risk factors to be colonized or infected by VRE, such as be cared for at intensive care unit and previous use of vancomycin were not found in our study. A conjunction of an educational program, strict adhesion to contact precautions and reinforcement of environmental cleaning were able to deterring the dissemination of VRE.

INTRODUCTION

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) are a major problem in many hospitals mainly because of their ability to colonize or cause disease among high-risk patients, in addition to their ability to contaminate the hospital environment. The inappropriate use of glycopeptides, particularly vancomycin, in the hospital setting, as well as the use of avoparcin and virginiamycin as growth promoters in chicken farms have been initially suggested as the main trigger for the resistance emergence of enterococci to glycopeptides. 1,2,3

The occurrence of VRE has major implications both for patients and for healthcare institutions. Since *Enterococcus* spp. are part of the gastrointestinal tract microbiota, super-colonization by resistant strains can occur with relative readiness. 4 Limited evidence available so far suggest that patients colonized with VRE are not able to revert to a state of colonization by strains not resistant. 5,6 Contamination of the hospital environment, as well as the ability of the enterococci to survive outside the human body for prolonged periods of time are important factors for the occurrence of cross-contamination, either through the hands of health care workers, equipments or surfaces, making the control of hospital-acquired infections a major challenge. 7 VRE were initially identified in European hospitals in the 80's and showed a rapid worldwide dissemination. 2 In Brazil, the first strain of VRE was identified in a hospital in Curitiba, Paraná State, and later several cases have been reported at

different hospitals in São Paulo State.⁸ At our institution, a longitudinal prospective study showed that the prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* among patients cared for at the intensive care units (ICUs) was 1.8% by the year of 2004; Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* was not found at that time. ⁹ However, in June 2007, a 31 years-old woman cared for at the gastroenterology ward was diagnosed with peritonitis, with a culture of the peritoneal fluid positive for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. A subsequent surveillance found eight new patients colonized with VRE in the same unit and 53 secondary or tertiary cases in other wards. Consequently, the infection control team of the hospital started an epidemiological investigation to determine the factors that contributed to the occurrence of the outbreak. A "VRE working group" was designated to work specifically on controlling the intrahospital dissemination of VRE. The initial interventions consisted in the interruption of new admissions during a period of 15 days; closing of the unit first affected; search for new cases through microbiological surveillance; cohorting of patients and staff; and application of contact precautions for all patients involved, along with continuing medical education. From July 2007 to December 2009, 8,692 rectal swabs were cultured, being 321 (3.7%) positive for VRE. An expressive reduction in the detection of new positive cultures of rectal swabs was observed in 2009 (1.5%) when compared to 2008 (4.2%) and 2007 (7.2%) ($p<0.005$). The annual rate of patients colonized with VRE per 1,000 admissions decreased from 20.3 in 2007 to 10.07 in 2008 and 3.82 in 2009 ($p<0.001$).¹⁰

The purpose of this study was to describe the epidemiological investigation, the interventions that were made and their impact in the control of the outbreak.

METHODS

Setting and Study design

We conducted a retrospective, descriptive, non-comparative, pre- and post-interventional study, to assess the impact of measures taken to control an outbreak of VRE colonization or infection at the Hospital de Clinicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo State, Brazil. The study was conducted in a public university hospital, tertiary referral to a region of about 5,000,000 inhabitants, comprising of 380 beds, 40 of them in intensive care units.

Medical records of patients admitted between February 2008 and January 2009 were reviewed in respect of demographic data, underlying conditions, wards, length of stay, risk factors for being colonized by VRE, specimen collected, *Enterococci* species isolated and minimal inhibitory concentration for Vancomycin. Interventions were analyzed in respect of their impact on the control of transmission of VRE and the prevention of new cases.

Definitions

Patients were considered as colonized if they were asymptomatic and had rectal swab or stool cultures positive for VRE. Patients were considered as suffering of an infection if they had a positive culture for VRE in blood, urine, pleural fluid or ascitic fluid in the presence of clinical symptoms as fever or hypothermia in addition to leukocytosis or leukopenia.

Invasive procedures and previous use of antibiotics were considered as risk factors if they were present prior the isolation of VRE. Hematological malignancies and solid organ tumors were grouped into a single category (i.e. cancer). Chemotherapy was considered as risk factor if it was administered until three weeks before the identification of the VRE. The time to

primary identification of VRE was considered as the difference between the date of admission and the date of the first culture positive for VRE.

Microbiological methods

The clinical specimens were collected using sterile swabs and transported in Stuart's medium (Stuart transport medium Copan®, Brescia, Lombardia, Italy) except for blood and other sterile fluids. Rectal swabs were collected from non-neutropenic individuals, whereas stool swabs were collected from neutropenic patients. Rectal and stool swabs were screened for VRE by inoculating them in bile-esculin agar containing 6mg/L of Vancomycin (Enterococcosel Agar BBL®, Sparks, MD, USA, supplemented with 6mg/L of Vancomycin Sigma®, Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO USA). All VRE isolates were identified by manual or automated methods and confirmed by using the Vitek II system (bioMérieux Vitek, Inc., Hazelwood, MO, USA). The antimicrobial susceptibility tests were performed following Clinical Laboratory Standards Institute recommendations (CLSI, United States), with OXOID® antibiotic disks (OXOID Ltd, Basingstoke, Hampshire, UK). Minimal inhibitory concentration (MIC) of Vancomycin and Penicillin were determined using Etest® (AB Biodisk, Solna, Sweden) according to manufacturer's instruction.

Interventions

Interventions were divided into four main groups: educational activities, and reviewing of workflow processes, engineering measures and administrative procedures.

The educational activities consisted of classes for medical students, interns, doctors, nurses, physiotherapists, and nutritionists, as well lectures for the staff of cleaning, maintenance and clinical laboratory. All lectures were focused on concepts of microbiology of VRE, in special their ability to survive in the environment, as well their mode of transmission and the

precautions to be taken. Two different versions of handouts were distributed, both emphasizing the importance of hand hygiene and the measures of contact precautions; the version dedicated to patients and visitors was written without medical jargons, whereas the version for the health care professionals had a technical approach.

Regarding the care processes, there was established a “special contact precautions for VRE”, what was the use of disposable gloves and gowns for any patient contact and daily bathing with chlorhexidine. Furthermore, environmental cleaning was reinforced, comprising of cleaning the bathroom of the patient three times a day, with sodium hypochlorite in the surfaces and scrubs with 70% alcohol in the furniture and equipments. A special ward, comprised of eighteen beds, was created in order to standardize the care of the patients colonized by VRE.

In the scope of administrative measures, it was implemented a “VRE Team”, comprised by members of the Administration and by many other services of the hospital, such as infection control, human resources, medical and nursing supervision, clinical laboratory, engineering division, and acquisition of medical supplies. The objective of the “VRE Team” was to coordinate the interventions needed to be taken, focusing on three main subjects. The first one was to encourage hand hygiene and contact precautions. To accomplish this objective, dispensers of disposable bags of alcohol gel were largely distributed in all hospital areas, replacing the 70% reusable flasks which had been used previously. In addition, the paper towel was replaced by one better quality brand. Finally, for the accomplishment of the "special contact precautions for VRE", it was needed to reinforce the acquisition of disposable gowns and gloves. The second aspect in the scope of administrative measures was related to the identification of colonized/infected patients, aiming to expedite their readmissions. For this, it

was inserted a field in the electronic record of the patients, in which the medical staff might provide the information if the patient was colonized by VRE. Finally, to ensure patient safety, there was an emergencial hiring of nurses and nursing assistants, since "special contact precautions for VRE" have resulted in an increase in the workload of nursing staff.

Regarding engineering measures, three wards were redesigned due to ruptures of sewage. As a result, all the sewer lines at the hospital were checked for their integrity and repaired if necessary, by a task force of emergency maintenance.

Statistical analysis

The variables of interest were: demographic data, underlying conditions, wards, length of stay, invasive procedures, and surgical interventions. Primary outcomes were colonization or infection, and death. Statistical analysis was conducted through the association between categorical variables, applying the χ^2 test or Fisher's exact test, when indicated. The association between continuous variables was tested using the Mann-Whitney test. The significance level assigned was 5% ($p \leq 0.05$).

RESULTS

From February 2008 to January 2009, there were detected 150 patients with isolation of VRE among 13.700 admissions, representing 1.09 % of all admissions. Of these, 94 (63.0%) were men. The median age was 50 years-old (range 7 - 91) ($p= 0.277$). The main underlying conditions were prior infection in 90 (60.0%) patients, cancer in 60 (40.0%) and hypertension in 49 (33.0%) patients. There were no differences between patients in respect of being colonized or infected by VRE according to gender, age and underlying conditions (Table 1).

The main wards were Internal Medicine, Onco-Hematology, Trauma, Emergency and Gastroenterology, representing 73.0% of patients, while only 9 (6.0%) cases were cared for at ICU. Among the identified cases, VRE was isolated from rectal swab in 139 (92.7%) cases and from others sites in 11 (7.3%) cases, being 5 (3.4%) in blood, 2 (1.3%) in peritoneal fluid and in central line catheter, pleural effusion, urine and surgical wound infection in 1 (0.7%) each. These 11 cases were considered as infected while the remaining patients were considered as colonized. *Enterococcus faecium* was isolated from 147 (98.0%) patients, representing a substantial change in the hospital epidemiology, since during the initial outbreak period, the majority of cases were caused by *E. faecalis* (data not shown). The minimal inhibitory concentration (MIC) for vancomycin was determined for 131 (87.0%) strains; in 94 (71.8%) samples, the MIC value was ≥ 256 $\mu\text{g/ml}$. For Teicoplanin, 84 strains were tested, being 78 (92.9%) also resistant to this antibiotic. The length of hospital stay ranged between 1 to 171 days, and the median was 22.5 days, with no difference between colonized or infected patients ($p=0.53$). The median time for the first VRE identification was 14 days (min: 1; max: 147 days), with no statistical difference between colonized or infected individuals ($p=0.715$). Patients with infection were more frequently observed among those in mechanical ventilation ($p=0.013$), central line catheter ($p=0.043$), indwelling urinary catheter ($p=0.049$) or surgical drains ($p=0.049$). The majority of patients, regardless of being colonized or infected, did not used antibiotics previously to the VRE identification; Vancomycin was used by 47 (31.3%) patients while imipenem was used by 44 (29.3%) patients. Other drugs used were metronidazole, 31 (20.7%); ciprofloxacin, 24 (16.0%); third generation cephalosporins, 24 (16.0%); azithromycin, 20 (13.3%); amoxicillin, 20 (13.3%); piperacillin plus tazobactam, 19 (12.7%); ampicillin plus sulbactam, 18 (12.0%); and first generation

cephalosporins, 15 (10.0%). There were 31 deaths; the proportion of death was statistically significant higher in the infected patients (73.0%; 8/11) than in the colonized individuals (16.0%; 23/139) ($p < 0.001$). The ongoing monitoring of the outbreak showed a significant decrease in the number of identified cases, with 40 new patients colonized in the 11 months following the interventions, representing an attack rate of 0.33% compared with the 1.49% previous attack rate ($p < 0.001$). (Figure 1). There was no identification of new infected patients in the post-interventional.

Table I: Demographics data and risk factors among 150 patients with colonization or infection by VRE at the Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, February 2008 to January 2009.

Characteristics	Colonization (n=139)	Infection (n=11)	Total (n)	P
Age (years)				
Median (range)	52 (7-91)	58 (27-80)		0.277
Gender				
Male	85	9	94	0.148
Female	54	2	56	
Wards				
Internal Medicine/ Vascular Surgery	29	2	31	0.208
Onco-hematology	25	5	30	
Trauma/Emergency	26	1	27	
Gastroenterology	20	2	22	
Others	39	1	40	
Underlying conditions				
Infection at the admission	85	5	90	0.238

Cancer	53	7	60	0.117
Hypertension	45	4	49	0.510
Acute renal failure	26	2	28	0.663
Diabetes mellitus	26	1	27	0.375
Chronic renal failure	9	0	9	0.493
Previous SOT	8	0	8	0.535
Previous HSCT	4	0	4	0.735
AIDS	2	0	2	0.858
Invasive procedures				
Central-line catheter	103	11	114	0.004
Urinary catheter	71	9	80	0.049
Ventilator-use	47	8	55	0.013
Previous surgery	41	3	44	0.589
Chemotherapy	8	5	33	0.064
Hemodialysis	26	4	26	0.231
Hemodialysis catheter	24	4	28	0.124
Surgical drains	17	4	21	0.049

Parenteral nutrition	8	2	10	0.159
----------------------	---	---	----	-------

Note: SOT = solid organ transplant; HSCT = hematological stem cell transplant; AIDS = acquired immunodeficiency syndrome

Figure 1: Distribution of new cases of VRE colonization or infection in University Hospital-UNICAMP, between February 2008 and January 2010

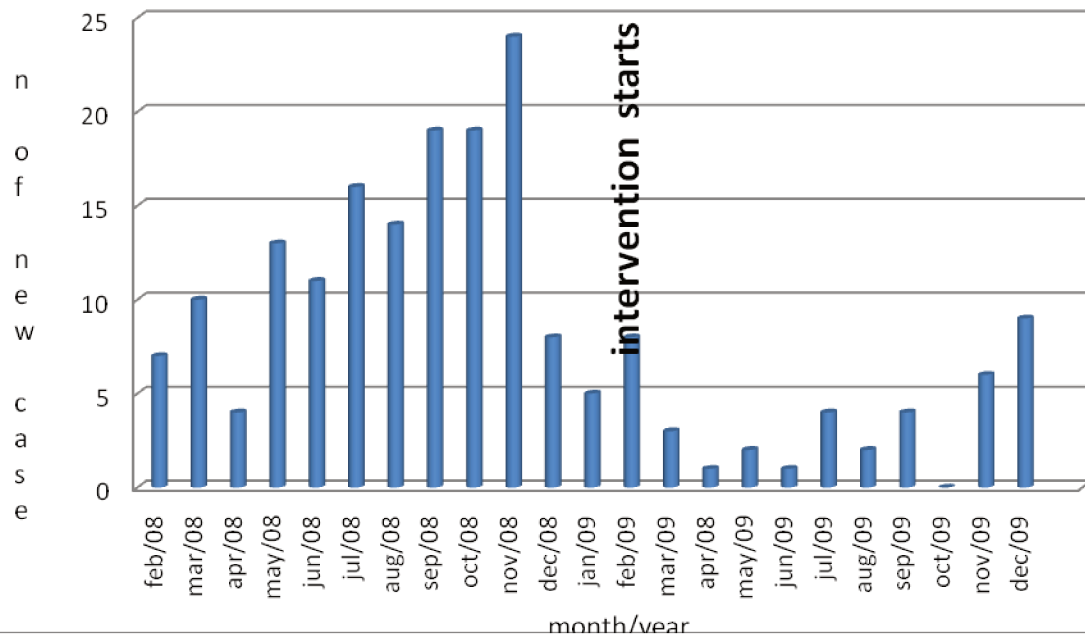


Figure 1: Distribution of new cases of VRE colonization or infection in University Hospital-UNICAMP, between February 2008 and January 2010.

DISCUSSION

Our study pointed out an important role of the environmental contamination and the use of some invasive devices as the main associated factors to the occurrence of the outbreak, as emphasized by others.^{11,12} In order to determine the environmental role for the colonization by VRE, Dress et al. collected cultures from patients (once a week) and from the environment (twice weekly) in two intensive care units. The authors showed that the presence of a VRE-colonized patient in the previous two weeks or a previous positive culture of the environmental were highly predictive for VRE acquisitions by the subsequent occupant of the room.¹³ Another interesting point in our study is that the most of the patients (73.0%) were cared for in just four wards and, conversely to the usually reported in the literature^{14,15,16}, with the exception of the Trauma unit, these wards are not for intensive care. Furthermore, these same wards had previous problems with the sewage, including sewer lines disruption, which may have contributed to the outbreak. Calffe et al. assessed the impact of measures such as the use of surveillance cultures for early identification of new cases and the implementation of contact precautions for patients with VRE positive cultures in a tertiary hospital after identifying an outbreak of VRE, during a period of 5 years. The authors showed that VRE colonization was limited to 0.82% of admissions at a 600-bed tertiary hospital, but identified 100% of prevalence of VRE colonization in the intensive care unit.¹⁷ Another study, conducted at Johns Hopkins University, by Pelz et al. concluded that VRE infections have become increasingly common, particularly among critically ill patients. The authors searched a nation-wide database for VRE-acquisition and found that while VRE-isolates increased from 0.3% in

1989 to 7.9% in 1993 among all admissions, VRE-isolates in ICU's increased 13.6% over the same period.¹⁸

There is a large number of studies showing the impact of the use of antibiotics in the prevalence of VRE. ^{19,20,21,22} The majority of these reports show the previous use of some antibiotics, like vancomycin, carbapenem, metronidazole, clindamycin, and cephalosporins as independent risk factor for acquisition of VRE. Despite this, our study showed that the previous use of different antimicrobials did not have impact in the colonization or infection by VRE since most patients infected or colonized did not use antibiotics before the VRE acquisition; in fact, 98.0% did not use Clindamycin and 90.0%, 84.0%, 84.0%, 79.0%, 70.0% and 68.0% did not use first- or third-generation cephalosporins, ciprofloxacin, metronidazole, imipenem or vancomycin, respectively. Other common risk factors, such as cancer or other immunosuppressive diseases, were not clearly associated with colonization or infection in our study ($p=0.064$), although cancer prevailed in VRE infected patients in relation to the colonized. In the literature, VRE-colonized patients who experience febrile neutropenia are at higher risk of developing a VRE infection compared to the general hospitalized populations, probably because of the higher levels of immunosuppression and because of the use of broad-spectrum antimicrobials ²³. There was a higher mortality among the VRE infected than colonized patients ($p < 0.005$). Developing VRE infection was unusual, since the infection rate was 7.3%, but the higher mortality observed in the infected individuals brings concerns about the impact of being colonized as one important step that can lead to death. We cannot prove that, but we believe that the environmental contamination was the pivotal event to cause this particular outbreak, mostly because the main risk factors for VRE acquisition usually

reported in the literature were not seen among our patients. In fact, 73.0% of our cases were found in wards not designated for intensive care, but into units for intermediate or low grade medical care. The second evidence is that the majority of cases did not use any antibiotic before the VRE acquisition. Furthermore, the majority of cases occurred around one week after a sewage rupture in the Gastroenterology, Onco-hematology and Trauma wards. Finally, after the establishment of a task force, which reviewed and rebuilt the sewer lines, the identification of new VRE-positive cases dropped to the levels that were seen before this event, with no new cases identified by the surveillance performed among the population at-risk. In conclusion, the measures taken to reduce environmental contamination, as well as prevent cross transmission of the microorganism, like hand hygiene and contact precautions, were effective for deterring the dissemination of VRE, leading to the control of the outbreak.

Financial support: there was no financial support for this article.

Conflict of interests: all authors declare no conflict of interests regarding this article

REFERENCES

1. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE): transmission and control. *Int J Antimicrobial Agents* 2008; 31: 99-106.
2. Sttobberingh E, Van Den Boggard A, London N, et al. *Enterococci* with glycopeptides resistance in turkeys, turkey farms, turkey slaughterers, and (sub)urban residents in the south of The Netherlands: evidence for transmission of Vancomycin resistance from animals to humans? *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2215-21.
3. Gambarotto K, Ploy MC, Turlure P, et al. Prevalence of Vancomycin-resistant *Enterococci* in fecal samples from hospitalized patients and non hospitalized controls in a cattle-rearing area of France. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 620-4.
4. Olivier CN, Blake RK, Steed LL, et al. Risk of Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(5): 404-9.
5. Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan: persistence of multiple species and multiple clones. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:828-33
6. Baden LR, Thiemke W, Skolnik A, et al. Prolonged Colonization with Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in Long-Term Care Patients and the Significance of “Clearance”. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:1654–60

7. Ramsey AM; Zilberberg MD. Secular trends of hospitalization with Vancomycin-resistant enterococcus infection in the United States, 2000-2006. *Infection Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(2): 184-6.
8. Dalla Costa LM, Souza DC, Martins LT, et al. Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: First case in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 1998; 2(3): 160-3.
9. Tresoldi AT, Cardoso LG, Trabasso P et al. Low prevalence of Vancomycin resistant *enterococci* colonization in intensive care patients in a Brazilian teaching hospital. *Braz J Infect Dis.* 2006 Aug;10(4):239-41.
10. Moretti ML, Cardoso LG, Trabasso P, et al. Controlling a vancomycin-resistant enterococci outbreak in a Brazilian teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Mar;30(3):369-74
11. Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *Journal of Hospital Infection* 2007; 65(S2): 50-4.
12. Harris AD. How important is the environment in the emergence of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria? *Clin Infect Dis* 2008; 46: 686-8.
13. Dress M, Snyderman DR, Schmid CH, et al. Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant *Enterococci*. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 678-85.
14. Warren DK, Nitin A, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. Occurrence of co-colonization or co-infection with vancomycin-resistant Enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25: 99-104,
15. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, et al. A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of vancomycin-

- resistant *enterococci* in a medical intensive care unit. Ann Intern Med. 1996;125:448-56.
16. Armeanu E, Bonten M. Control of vancomycin-resistant *enterococci*: one size fits all? Clin Infect Dis. 2005;41:210-6
 17. Calfee DP, Gianetta ET, Durbin LJ, et al. Control of endemic Vancomycin-resistant *Enterococcus* among inpatients at a university hospital. Clin Infect Dis 2003; 37: 326-32.
 18. Pelz RK, Lipsett PA, Swoboda SM, et al. Vancomycin-sensitive and Vancomycin-resistant enterococcal infections in the ICU: attributable costs and outcomes. Intensive Care Med 2002; 28: 692-7.
 19. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of Vancomycin-resistant *enterococci* in the stool of colonized patients. New England J Med 2000; 343: 1925-32.
 20. Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, et al. The control of hyperendemic glycopeptides-resistant *Enterococcus spp* on a haematology unit by changing antibiotic usage. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1999; 43: 261-6.
 21. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for Vancomycin-resistant *enterococci*. Emerging Infectious Diseases 2002; 8(8): 802-7.
 22. Lautenbach E, La Rosa LA, Marr AM, Nachamkin I, et al. Changes in the prevalence of Vancomycin-resistant *enterococci* in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of Vancomycin and third-generation cephalosporins. Clin Infect Dis 2003; 36: 440-6.

23. Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KV. Colonization and infection with Vancomycin-resistant *enterococcus* among patients with cancer. Am Journal Infect Control 2006; 34: 534-6.

CONCLUSÃO

- O conjunto de medidas adotadas para a prevenção da transmissão intra-hospitalar de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina no Hospital de Clínicas da Unicamp apresentou impacto no controle do surto de ERV.
- Não houve diferença entre pacientes colonizados ou infectados por ERV em relação ao gênero ($p=0,148$), idade ($p=0,277$), doença de base ($p=0,79$) e comorbidades ($p=0,21$), embora o diagnóstico prévio de câncer e/ou quimioterapia apresentou valores de p limítrofes ($p=0,064$). Em relação aos procedimentos invasivos prévios, pacientes com infecção foram observados com maior frequência entre aqueles indivíduos em uso de ventilação mecânica ($p=0,013$), cateter venoso central ($p=0,004$), cateter urinário ($p=0,049$) ou drenos ($p=0,049$).
- A maior parte (81,2%) dos pacientes avaliados, independentemente de serem colonizados ou infectados, não fizeram uso prévio de antimicrobianos à identificação do ERV.
- Em relação à distribuição espacial dos pacientes colonizados ou infectados por *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina no âmbito do Hospital de Clínicas da Unicamp, as principais unidades de internação foram Clínica médica, Onco-Hematologia, Trauma, Emergência e Gastroenterologia, correspondendo a 73% dos pacientes ($p=0,208$), fato possivelmente associado a falhas na rede de esgoto.
- A morte foi mais frequente entre os pacientes infectados (73%) do que nos colonizados (17%) ($p < 0,001$).
- Houve queda na taxa de ataque de casos de ERV, de 1.49% durante a ocorrência do surto, para 0,33% no período pós-intervencional, nos onze meses seguintes ($p < 0,001$).

Deste modo, concluímos que medidas educativas e de reforço da limpeza ambiental e estímulo à higienização das mãos, foram eficazes para deter a disseminação do ERV. O controle do surto foi alcançado principalmente baseado em medidas para prevenir a transmissão cruzada deste microorganismo, bem como a redução da contaminação ambiental.

ANEXO 1

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

PACIENTE _____

NOME: _____ HC: _____

VRE: () Alta () Possível () Improvável

IDADE: _____ A SEXO: () F () M

ADMISSÃO HC: _____

SAÍDA: _____ ÓBITO: () SIM () relacionado à infecção?
() NÃO

DX INFECCIOSO : () NÃO () SIM _____

INTERNAÇÃO PRÉVIA (4m): () NÃO () SIM

DX ENTRADA: _____

CO-MORBIDADES:

() IRA/ Diálise

() Neoplasia _____

() QTX

() Hepatopatia

() DM () HAS () DPOC

() Doença do tecido conectivo

() Doença cerebrovascular

() Doença imunossupressora

() Doença cardiovascular

() SIDA

INFECÇÕES HOSPITALARES			
SETOR	DATA	SÍTIO	
IH POR VRE?			
VRE			
DATA	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	SÍTIO
CULTURAS			
HEMOCULTURAS	DATA	SENSIBILIDADE	RESISTÊNCIA

DISPOSITIVOS			
	SIM	NÃO	
CVC			
Schilley			
SVD			
VM			
NPP			
DRENOS			
HEMODIÁLISE			
PROCEDIMENTO CIRÚRGICO			
TIPO	DATA	CÓDIGO	TGI: S ou N

TRANSPLANTE: () NÃO () SIM _____

USO PRÉVIO DE ATM					
ATM		ENTRADA	SAÍDA	DOSE	POSOLOGIA
AMOXICILINA-CLAV					
AZITROMICINA					
AMPICILINA-SULBACTAM					
CEFALOSPORINA	1ªG				
	2ªG				
	3ªG				
	4ªG				
CIPROFLOXACINA					
CLINDAMICINA					
IMIPENEM					
METRONIDAZOL					
PIPERACILINA-TAZO					
POLIMIXINA					
VANCOMICINA					

OBSERVAÇÕES:

PREENCHIMENTO: _____ DATA: ____/____/____

ANEXO 2

LISTA DE SUJEITOS

N.	UNIDADE	HC	GÊNERO	IDADE	VRE	ESPECIE	SÍTIO	ÓBITO
1	ega/vascular	7159278	M	55	27/2/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
2	ortop	9940556	M	17	27/2/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
3	ega/vascular	9953042	F	15	24/3/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
4	gastro	3494351	M	63	27/2/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
5	neuro	9971167	F	46	27/2/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
6	gastro	5287027	M	50	7/3/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
7	uti/uco	10001624	M	48	27/2/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
8	hem/reu/on	9794436	F	25	10/3/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
9	neuro	9915278	F	37	25/3/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
10	neuro	10038251	M	27	26/3/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
11	neuro	7149908	M	66	8/3/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
12	ortop	9904370	M	25	26/3/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
13	tmo	9980427	F	40	28/3/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
14	uti/uco	7299101	M	82	26/3/2008	<i>E. faecium</i>	HMC	S
15	eecir/eecli	10031447	M	67	23/4/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
16	ega/vascular	9536026	M	67	24/4/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
17	mi	9926685	M	30	22/4/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
18	tmo	9674220	M	49	29/4/2008	<i>E. faecalis</i>	SWAB	N
19	uti/uco	3510127	M	37	9/5/2008	<i>E. faecalis</i>	SEC.ABD.	S
20	eecir/eecli	10094669	F	74	24/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
21	eecir/eecli	10094748	M	52	27/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
22	eecir/eecli	7524647	M	38	27/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
23	eecir/eecli	945973	F	36	27/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
24	eecir/eecli	3268508	F	77	27/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
25	eecir/eecli	5744821	M	74	27/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
26	eecir/eecli	10091198	M	39	24/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
27	hem/reu/on	9342869	M	43	14/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
28	hem/reu/on	9892414	M	21	27/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
29	neuro	3258656	M	89	27/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
30	tmo	1833252	F	41	28/5/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
31	eecir/eecli	4068515	F	42	2/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
32	eecir/eecli	5482673	M	16	2/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
33	eecir/eecli	1242873	F	27	9/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
34	ega/vascular	6827531	M	82	18/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
35	hem/reu/on	10086844	M	58	11/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
36	hem/reu/on	10022666	F	38	23/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
37	neuro	10092178	M	39	23/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
38	tmo	10017233	M	25	6/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
39	hem/reu/on	8342656	M	61	26/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
40	ega/vascular	9962302	M	69	30/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
41	ega/vascular	10137590	F	45	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
42	ega/vascular	10012740	M	41	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
43	ega/vascular	236362	M	61	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
44	ega/vascular	10142662	F	39	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	URINA	N

N.	UNIDADE	HC	GÊNERO	IDADE	VRE	ESPECIE	SÍTIO	ÓBITO
45	gastro	7440362	M	51	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
46	hem/reu/on	3779074	F	67	3/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
47	hem/reu/on	9311971	F	28	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
48	hem/reu/on	3276626	M	52	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
49	hem/reu/on	9995901	M	61	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
50	hem/reu/on	10048244	F	16	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
51	hem/reu/on	10046935	M	40	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
52	nefro	2787070	M	65	28/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
53	pneumo	9060867	F	71	21/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
54	ega/vascular	10097805	F	72	7/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
55	gastro	10144191	F	80	9/8/2008	<i>E. faecium</i>	HMC	S
56	gastro	10166498	M	70	21/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
57	gastro	6580646	M	65	21/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
58	gastro	10165004	M	60	21/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
59	gastro	4439067	M	69	21/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
60	gastro	4918635	F	51	27/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
61	gastro	1017758	M	55	27/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
62	gastro	6807046	F	31	27/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
63	hem/reu/on	10139249	M	60	5/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
64	hem/reu/on	10163549	M	71	30/7/2008	<i>E. faecium</i>	HMC/CVC	S
65	hem/reu/on	9996884	M	19	31/7/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
66	hem/reu/on	7476173	M	34	7/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
67	nefro	6277738	M	65	4/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
68	nefro	7967168	M	49	18/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
69	eecir/eecli	8349844	M	58	25/8/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
70	hem/reu/on	9995951	M	77	12/9/2008	<i>E. faecium</i>	HMC	S
71	ega/vascular	10190176	M	64	11/9/2008	<i>E. faecium</i>	LÍQ. ASC.	S
72	ega/vascular	10192033	F	81	15/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
73	hem/reu/on	9991452	F	32	16/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
74	hem/reu/on	9784920	F	64	18/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
75	ega/vascular	10181929	M	71	16/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
76	uti/uco	10197344	F	29	24/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
77	hem/reu/on	4267292	M	34	20/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
78	gastro	6754336	M	30	29/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
79	eecir/eecli	10080060	M	56	29/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
80	nefro	8936338	M	61	29/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
81	nefro	10187650	M	59	29/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
82	gastro	6479409	M	43	29/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
83	ega/vascular	9536094	M	65	29/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
84	uti/uco	8750362	F	77	29/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
85	ped	8821747	F	7	29/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
86	mi	7104100	M	39	30/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
87	gastro	6143749	F	65	1/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
88	eecir/eecli	10102210	F	66	2/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
89	ega/vascular	10215938	M	39	3/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
90	eecir/eecli	10209549	F	83	7/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
91	ega/vascular	8782151	M	35	8/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N

N.	UNIDADE	HC	GÊNERO	IDADE	VRE	ESPECIE	SÍTIO	ÓBITO
92	ega/vascular	9159503	M	65	9/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
93	nefro	8639491	M	54	7/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
94	ega/vascular	5639567	M	77	7/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
95	ega/vascular	1388716	F	54	8/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
96	hem/reu/on	6753835	M	43	9/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
97	hem/reu/on	10162258	F	48	4/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
98	hem/reu/on	10217845	F	41	10/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
99	ega/vascular	4825531	F	54	8/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
100	ega/vascular	10185834	M	54	13/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
101	hem/reu/on	10231724	M	73	12/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
102	hem/reu/on	8042143	F	56	19/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
103	uti/uco	2048454	F	36	21/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
104	uti/uco	3939222	M	77	21/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
105	ega/vascular	4140757	M	37	26/10/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
106	hem/reu/on	10235328	M	53	5/11/2008	<i>E. faecium</i>	HMC	N
107	hem/reu/on	10250471	F	62	3/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
108	eecir/eecli	6054285	F	46	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
109	eecir/eecli	10261406	F	20	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
110	eecir/eecli	1120033	F	61	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
111	eecir/eecli	5251852	M	48	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
112	neuro	3691377	M	62	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
113	ega/vascular	8446294	F	35	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
114	hem/reu/on	9190107	M	75	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
115	ega/vascular	10253564	M	61	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
116	ega/vascular	10248038	M	47	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
117	ega/vascular	8624317	F	66	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
118	ega/vascular	10265098	F	82	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
119	ega/vascular	3827798	F	59	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
120	eecir/eecli	6312948	F	56	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
121	eecir/eecli	10236700	M	48	24/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
122	mi	10244551	M	68	25/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
123	eecir/eecli	10224719	M	29	25/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
124	pneumo	9911660	M	42	25/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
125	uti/uco	10136948	M	43	25/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
126	gastro	9901213	M	57	25/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
127	neuro	10262553	M	36	27/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
128	gastro	2419451	M	26	27/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
129	eecir/eecli	4088937	M	83	29/11/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
130	mi	10255598	M	14	2/12/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
131	ega/vascular	10260218	F	55	1/12/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
132	ortop	9955694	M	72	4/12/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
133	uti/uco	10074310	M	50	2/12/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
134	hem/reu/on	10104323	F	68	16/12/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
135	gastro	10239233	M	50	19/12/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
136	gastro	4724337	M	64	22/12/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
137	nefro	5950107	M	52	25/12/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
138	eecir/eecli	9748512	F	68	6/1/2009	<i>E. faecium</i>	SWAB	S

N.	UNIDADE	HC	GÊNERO	IDADE	VRE	ESPECIE	SÍTIO	ÓBITO
139	eecir/eecli	10289757	F	72	6/1/2009	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
140	gastro	10248155	M	49	6/1/2009	<i>E. faecium</i>	SWAB	S
141	gastro	10118219	M	51	6/1/2009	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
142	eecir/eecli	9528394	F	61	6/1/2009	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
143	nefro	5551860	M	35	26/3/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
144	c. trauma	9546273	F	69	26/2/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
145	ega/vascular	5516799	M	91	6/5/2008	<i>E. faecalis</i>	SWAB	N
146	ega/vascular	10001557	M	64	26/2/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
147	ega/vascular	9946548	F	43	18/6/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
148	gastro	8996667	F	42	15/9/2008	<i>E. faecium</i>	SWAB	N
149	hem/reu/on	7686580	M	27	11/9/2008	<i>E. faecium</i>	CVC	N
150	gastro	10119641	M	54	16/6/2008	<i>E. faecium</i>	LÍQ. ASC.	S

ANEXO 3

FOLDER INFORMATIVO DE MEDIDAS EDUCATIVAS

O álcool gel é tão eficiente quanto a lavagem das mãos com água e sabão; por tanto, para facilitar a sua higiene das mãos foram instalados dispensadores de álcool gel nas unidades. Utilize-os e assim as pessoas que estejam na sua unidade a utilizarão!

Higiene das mãos
"Um Pequeno gesto,
Uma grande atitude!"

Ministério da Saúde

UNICAMP

H.C. Hospital de Clínicas UNICAMP

CCIH

ORIENTAÇÕES VRE – PAS

CCIH

Contato:
Diretor em cargo com a CCIH:
Renat: 1708, 1708
R.P.: 464
e-mail: ccih@unicamp.br

Como saber se o paciente que internou é VRE+?

1 O serviço de Informação e Registro (HC) do paciente tem a responsabilidade de compilar as VRE e comunicar a enfermagem.

ATENÇÃO VRE
- Internar em quarto privativo
- Comunicar Enfermagem
- Comunicar CCIH

2 A partir do sistema de controle de prontuário do paciente VRE estará identificado com uma etiqueta amarela "Atenção VRE".

Obs.: Comunicar a CCIH, caso você encontre um prontuário sem identificação.

3 Todo o paciente VRE (+) que internar automaticamente aparecerá na lista de pacientes indicados da CCIH no CICS/HCP (35-36-34).

O que fazer com o paciente VRE (+)?

- 1 Não discriminar o paciente
- 2 Consultar a lista do CICS/HCP (35-36-34)
- 3 Manter o paciente sozinho em quarto ou com outro paciente VRE(+)
- 4 Colocar identificação visual na porta do quarto (seta amarela)
- 5 Instalar precauções de contato para VRE. Todas as pessoas devem seguir as normas para entrar no quarto. No caso de transporte interno deste paciente nas dependências do complexo hospitalar Unicamp comunicar o serviço de mobilidade.

Como identificar os casos novos de VRE na unidade?

Atividade de rotina: reunir que serão realizadas:

- 1 Prevenção mensal de todos os pacientes com mais de 7 dias de internação (política CCIH)
- 2 Pacientes de internações que internaram em 2007 (política CCIH)
- 3 Pacientes com internações em outras instituições. Critérios diagnósticos. (Solicitação: epi@unicamp.br)

<http://informal.hc.unicamp.br/entemccihccih.shtml>

O que fazer para evitar a disseminação de VRE na sua unidade?

1 Higienização das mãos:

- Antes e após o contato com o paciente
- Antes e após o contato com materiais e equipamentos da unidade do paciente
- Antes de qualquer lavagem
- Após o uso de qualquer lavagem

2 Limpeza das superfícies:

- Além de limpeza com álcool 70% ao dia das bancadas e quartos e a desinfecção com álcool 70% das superfícies mencionadas com frequência.

3 Notificação de informações:

- Caso haja necessidade de aderência às normas da instituição (verificar em "Anexo 2", <http://informal.hc.unicamp.br/entemccihccih.shtml> e encaminhar para a superintendência da CCIH. Relatar! Não seja covarde.
- Avise a qualidade e a frequência da limpeza na unidade, principalmente nos quartos e banheiros dos pacientes. Informar a qualidade? Relatar! Não seja covarde.

Forma de preenchimento do formulário

Forma de preenchimento do formulário

Forma de preenchimento do formulário