

BIBLIOTECA CENTRAL
DE CIRCULANTIA

SÔNIA REGINA PÉREZ EVANGELISTA DANTAS

**ESTUDO DA COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIAS MULTI DROGA
RESISTENTES EM SECREÇÕES RESPIRATÓRIAS E TIPAGEM
MOLECULAR DE CEPAS DE *Acinetobacter baumannii* ISOLADAS EM
PACIENTES ASSISTIDOS NO PRONTO SOCORRO DO HOSPITAL
DAS CLÍNICAS - UNICAMP.**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Mestre em Clínica Médica, área de Ciências Básicas.*

ORIENTADORA: Prof^a Dr^a Maria Luiza Moretti Branchini

CAMPINAS

2000

iii



**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

2020.05.10-16

UNIDADE	B.C.
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	10235a
V.	Ex.
TOMBO BC/	44292
PROC.	16-392/01
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	09/05/01
N.º CPD	

CM-00154025-2

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

D235e

Dantas, Sônia Regina Pérez Evangelista

Estudo da colonização por bactérias multi droga resistentes em secreções respiratórias e tipagem molecular de cepas de *Acinetobacter baumannii* isoladas em pacientes assistidos no pronto socorro do Hospital das Clínicas - UNICAMP/ Sônia Regina Pérez Evangelista Dantas. Campinas, SP : [s.n.], 2000.

Orientador : Maria Luiza Moretti Branchini

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. *Acinetobacter*. 2. Infecção hospitalar. 3. Epidemiologia. I. Maria Luiza Moretti Branchini. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Profa.Dra. Maria Luiza Moretti Branchini

W. L. Branchini

Membros:

1. Profa.Dra. Elsa Masae Mamizuka

E. Masae Mamizuka

2. Profa.Dra. Priscila Maria de Oliveira Papaiordanou

P. M. de Oliveira Papaiordanou

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Ciências Básicas,
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 30/11/00

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Deus, por minha vida.

Ao meu marido Venâncio, pelo amor, apoio e confiança nesta caminhada.

Aos meus filhos, Lucas e Juliana, pelos desafios e alegrias que trazem em nossas vidas.

Aos meus pais Arlindo e Maria, pelos esforços e pelas mãos disciplinadoras que me orientaram e juntamente com minha irmã Mônica, ensinaram-me o sentido do amor e da família.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria Luiza Moretti Branchini, que muito além de minha orientadora neste trabalho, foi a pessoa que acreditou em minha capacidade profissional e me ensinou os primeiros passos na Área de Infecção Hospitalar.

Aos companheiros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC-UNICAMP: Dr. Plínio Trabasso, Profa. Dra. Antonia Terezinha Tresoldi, Lisete Rodrigues da Costa e Enfas. Luciene Reginato Chagas, Maria Clara Padoveze, Renata Fagnani e Mirtes Loeschner Leichsenring, pela compreensão, amizade e apoio durante a elaboração deste trabalho.

À Cleide Moreira Silva, da Comissão de Pesquisa e Estatística da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, pela valiosa colaboração na análise estatística deste trabalho e maneira carinhosa e tranqüila com que me orientou.

Aos funcionários do Apoio Didático e Informática da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, em especial ao Ernani, Vagner, Péricles e Marlos pela valiosa colaboração e prestatividade.

Aos colegas da enfermagem e fisioterapia do pronto-socorro HC-UNICAMP, que apesar da tribulação do dia a dia da unidade, com alegria e amizade colaboraram na coleta das amostras bacterianas deste trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Biologia Molecular da Disciplina de Doenças Transmissíveis da FCM-UNICAMP, em especial ao Guaracy R. da Silva e Érivan Ribeiro, pela enorme colaboração e disponibilidade.

Aos colegas do Laboratório de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica da FCM – UNICAMP, em especial à Dra. Angela Von Nowakonsky e Shirley Alice Gonçalves, pela disposição, amizade e colaboração.

“A finalidade de todas as nossas obras é o amor.

Este é o fim; é para alcançá-lo que corremos,

*é por ele que corremos; uma vez chegados,
é nele que repousaremos.”*

Santo Agostinho

	PÁG.
RESUMO.....	xxv
1. INTRODUÇÃO.....	29
1.1. Aspectos epidemiológicos da colonização por bactérias multi droga resistentes (MDR).....	32
1.2. Aspectos epidemiológicos das infecções hospitalares e vigilância de bactérias MDR	35
1.3. Métodos moleculares para tipagem de microrganismos com finalidades epidemiológicas.....	37
1.3.1. Análise do perfil plasmidial.....	38
1.3.2. Análise do perfil do DNA cromossômico com enzimas de restrição de endonucleases em eletroforese convencional (REA).....	39
1.3.3. Análise do perfil do DNA cromossômico com eletroforese em campo pulsátil (“Pulsed field gel electrophoresis” – PFGE).....	40
1.3.4. Técnica da reação em cadeia da polimerase (“polymerase chain reaction” – PCR).....	41
1.4. Aspectos epidemiológicos da colonização e infecção por <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i> MDR (ABMR).....	41
2. OBJETIVOS.....	47
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	51
3.1. População de estudo.....	53
3.2. Descrição do Hospital das Clínicas – UNICAMP.....	53
3.3. Descrição do Pronto-Socorro-HC-UNICAMP.....	53

3.4. A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC - UNICAMP.....	54
3.5. Metodologia aplicada.....	55
3.5.1. Desenho do estudo.....	55
3.5.2. Definições e seleção dos casos e controles.....	56
3.5.3. Estratificação da população.....	57
3.5.4. Coleta de material microbiológico.....	58
3.6. Identificação microbiológica.....	59
3.6.1. Processamento dos isolados bacterianos de gram negativos.....	59
3.6.2. Processamento dos isolados bacterianos de gram positivos.....	59
3.7. Tipagem molecular.....	60
3.7.1. Análise DNA plasmidial.....	60
3.7.2. Análise do DNA cromossômico das cepas de ABMR por “Pulsed-field gel electrophoresis” (PFGE).....	61
3.8. Análise comparativa dos isolados bacterianos.....	62
3.9. Definição do tipo de colonização por CEPAS MDR.....	63
3.10. Metodologia estatística.....	63
4. RESULTADOS.....	65
4.1. Avaliação da taxa global de colonização por bactérias MDR.....	67
4.2. Avaliação clínico epidemiológica da população exposta aos riscos de colonização por bactérias MDR.....	76
4.3. Avaliação dos fatores de risco para colonização por bactérias MDR.....	81
4.4. Avaliação dos fatores de risco para colonização por ABMR.....	83

4.5. Modelo preditivo da evolução na colonização por bactérias MDR e por ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria MDR.....	85
4.6. Infecções hospitalares (IH) na UOPS.....	87
5. DISCUSSÃO.....	93
6. CONCLUSÕES.....	109
7. SUMMARY.....	113
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
9. ANEXOS.....	135

LISTA DE ABREVIATURAS

ABMR	<i>Acinetobacter baumannii</i> multi droga resistente
DNA	ácido desoxirribonucleico
HC	Hospital das Clínicas
IH	infecção hospitalar
Kb	kilobase
MDR	multi droga resistente
PAMR	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi droga resistente
PCR	reação em cadeia da polimerase
PFGE	gel eletroforese em campo pulsátil
REA	análise com enzimas de restrição
SARO	<i>Staphylococcus aureus</i> reistentes à oxacilina
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UOPS	unidade de observação do pronto-socorro
UTI	unidade de terapia intensiva

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1: Prevalência diária média de cepas bacterianas MDR, 1997 a julho de 1999 no HC-UNICAMP.....	44
Tabela 2: Distribuição das 481 amostras de secreções respiratórias de acordo com a positividade e classificação dos 179 isolados segundo o perfil de sensibilidade.....	68
Tabela 3: Distribuição dos 179 isolados de acordo com o local da colonização e tipo de microrganismos isolados.....	69
Tabela 4: Distribuição dos 23 pacientes colonizados por mais de um microrganismo na mesma coleta de acordo com o número da coleta e perfil de sensibilidade.....	71
Tabela 5: Distribuição dos 59 casos de acordo com o tipo de colonização...	72
Tabela 6: Medidas de posição e dispersão do tempo até a colonização de acordo com o agente.....	72
Tabela 7: Perfil de sensibilidade dos isolados de ABMR e SARO de acordo com o antibiograma.....	75
Tabela 8: Distribuição dos 59 casos e 173 controles por faixa etária.....	76
Tabela 9: Distribuição dos 38 pacientes que evoluíram à óbito de acordo com as causas relatadas no atestado de óbito.....	77
Tabela 10: Distribuição dos 59 casos e 173 controles de acordo com os dados de identificação e da hospitalização.....	78
Tabela 11: Distribuição dos casos e controles internados no HC-UNICAMP de acordo com as unidades de internação.....	79

Tabela 12:	Distribuição dos 149 pacientes que fizeram uso de antibiótico de acordo com o tipo e número de drogas utilizadas.....	80
Tabela 13:	Distribuição dos 59 casos e 173 controles de acordo com as variáveis categóricas estudadas como fatores de risco para colonização.....	81
Tabela 14:	Resultados da regressão logística univariada para colonização por bactérias MDR na UOPS.....	82
Tabela 15:	Resultados da regressão logística multivariada para colonização por bactérias MDR na UOPS.....	83
Tabela 16:	Resultados da regressão logística univariada para colonização por ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria MDR na UOPS.....	84
Tabela 17:	Resultados da regressão logística multivariada para colonização por ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria MDR na UOPS.....	85
Tabela 18:	Probabilidade de colonização por bactérias MDR e especificamente pelo ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria, na UOPS – HC – UNICAMP.....	86

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Perfis representativos de DNA plasmidial das cepas de ABMR isoladas em pacientes assistidos na UOPS - HC- UNICAMP.....	90
Figura 2: Perfis representativos de DNA genômico por PFGE das cepas de ABMR isoladas em pacientes assistidos na UOPS – HC – UNICAMP.....	91
Figura 3: Perfis representativos de DNA genômico por PFGE das cepas de ABMR isoladas em pacientes internados em diferentes especialidades do HC- UNICAMP.....	92

LISTA DE GRÁFICOS

	PÁG.
Gráfico 1: Percentual de <i>A. baumannii</i> isolados como agentes de infecções hospitalares no HC-UNICAMP, durante os anos de 1987 a 1997.	43
Gráfico 2: Distribuição dos 179 isolados de acordo com a espécie e perfil de sensibilidade.....	70
Gráfico 3: Distribuição dos 59 casos de acordo com o microrganismo MDR colonizante.....	71
Gráfico 4: Distribuição dos 59 casos de acordo com o dia de diagnóstico da colonização e a espécie MDR colonizante.....	73
Gráfico 5: Distribuição comparativa do número de pacientes colonizados por ABMR isoladamente ou em associação com outra bactéria (n=50) e pelas demais bactérias MDR (n=9), de acordo com o mês e o ano (março de 1996 a junho de 1998).....	74
Gráfico 6: Distribuição dos 83 episódios de infecções hospitalares adquiridas na UOPS por 69 pacientes de acordo com a localização topográfica.....	87

RESUMO

DANTAS, S.R.P.E. – Estudo da colonização por bactérias multi droga resistentes em secreções respiratórias e tipagem molecular das cepas de *Acinetobacter baumannii* isoladas em pacientes assistidos no pronto-socorro do Hospital das Clínicas – UNICAMP. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas.

No Brasil, a carência de leitos hospitalares públicos especializados acarreta super lotação dos pronto-socorros e permanência de pacientes em observação por longos períodos, resultando em complicações como colonização por bactérias multi droga resistentes (MDR) e aquisição de infecções hospitalares.

METODOLOGIA: No período de março de 1996 a junho de 1998 foi realizado um estudo tipo caso-controle nos pacientes assistidos na unidade de observação do pronto-socorro (UOPS) do Hospital das Clínicas (HC) – UNICAMP, para determinação de fatores de risco associados à colonização por bactérias MDR e pelo *Acinetobacter baumannii* MDR. As cepas de *A.baumannii* MDR foram analisadas por dos métodos de tipagem molecular do DNA plasmidial e do DNA genômico por eletroforese em campo pulsátil (PFGE). Para o estudo da colonização por bactérias MDR foram realizadas coletas semanais de secreções de orofaringe, nasofaringe e endotraqueal dos pacientes assistidos na UOPS. O teste de Qui-quadrado, ou teste Exato de Fisher foram aplicados para a comparação entre proporções. Para variáveis contínuas ou ordenáveis entre três ou mais grupos, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Pearson para correlação linear. O critério de seleção de variáveis adotado foi o “stepwise” e o nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%.

RESULTADOS: Foram coletadas 481 amostras de secreções respiratórias em 232 pacientes e a taxa de colonização por MDR foi de 25,43% (59 casos e 173 controles). Foram isolados 179 microrganismos e destes, 78 (16,21%) eram bactérias MDR. Os isolados MDR foram o *Acinetobacter baumannii* (n=55), *Staphylococcus aureus* (n=21) e *Pseudomonas aeruginosa* (n=2). O tempo de permanência no PS foi de 13,9 dias para os casos e 9,8 dias para os controles (p=0,998). O tempo médio para diagnóstico da colonização foi de 9,9 dias (variação 3 a 25 dias). A doença neurológica representou 68% dos casos e 51% dos controles (p=0,024). Na análise multivariada dos fatores de risco para colonização foram significativos a idade (p=0,05), uso de ventilação mecânica (p=0,0001),

uso de sonda nasogástrica ($p=0,04$) e tempo de uso de dreno de tórax ($p=0,02$). As taxas de mortalidade foram de 27,1% e 12,7% para casos e controles, respectivamente ($p=0,01$).

Na tipagem molecular de 30 cepas MDR de *A.baumannii* foram identificados 13 perfis plasmidiais, sendo: nove cepas com perfil A; duas cepas com perfis K,G,E,H e I e os perfis B,C,D,F,I,J,K,L e M estiveram presentes isoladamente. No estudo do DNA genômico foram encontrados apenas três perfis de DNA, com predominância dos perfis A em 16 cepas e B em 13 cepas. O perfil C foi encontrado em apenas uma cepa. Foram também estudadas 20 cepas controle de *A.baumannii* MDR isolados de pacientes internados em outras unidades do HC. Nestas cepas, houve uma maior diversidade de perfis de DNA com a presença de oito diferentes perfis de DNA genômico. No entanto, os perfis predominantes A e B presentes nas cepas da coleção do estudo, também foram identificados em 7 e 6 cepas controles, respectivamente.

A densidade de incidência de infecções hospitalares (IH) foi de 27,26 infecções por 1.000 pacientes/dia e 59,3% dos casos adquiriram IH ($p=0,001$). A taxa de pneumonia relacionada à ventilação mecânica foi de 64,2 pneumonias/1000 ventiladores-dia, a de infecção urinária de 8,4 infecções urinárias/1000 sondas vesicais-dia e a taxa de infecção sangüínea relacionada a cateter central de 8,2 infecções sangüíneas/1000 cateteres-dia.

DISCUSSÃO: A falta de leitos especializados no HC-UNICAMP acarretou longa permanência de pacientes graves na UOPS. Em nossa casuística 66% dos pacientes assistidos na UOPS eram neurológicos. A idade avançada, presença de ventilação mecânica, sonda nasogástrica e dreno de tórax foram variáveis independentes para colonização por bactérias MDR. O risco de IH nestes pacientes também foi mais elevado do que em outras unidades de terapia intensiva do HC-UNICAMP e os pacientes colonizados tiveram significativa taxa de mortalidade. O *A.baumannii* foi a bactéria mais freqüentemente isolada como colonizante MDR, com dois clones endêmicos presentes nesta unidade e em outras unidades do hospital, o que sugere a disseminação cruzada intra-hospitalar através de pacientes e/ou profissionais da assistência.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, o sistema de saúde brasileiro vem sofrendo as conseqüências de profundas transformações sociais e econômicas no país, caracterizadas por um acelerado processo de industrialização e urbanização, e distribuição altamente heterogênea da renda per capita. Durante este período, os investimentos em saneamento básico foram insuficientes e o aumento da pobreza urbana, associada à falta de investimentos em programas de prevenção e controle de doenças, favoreceram o aumento das taxas de incidência de doenças e endemias (CASTELAR, IWERSEN, 1995). A rede básica de saúde do país foi progressivamente se tornando insuficiente para a resolução de diversos problemas de saúde da população, fator este que contribuiu para que o hospital se tornasse a principal porta de entrada para o sistema de saúde (CAMPOS, 1991b; CASTELAR, 1995; GRABOIS, SANDOVAL, 1995).

O modelo de assistência à saúde centrado no hospital, gerou a incorporação não planejada de recursos tecnológicos e conseqüentemente induziu ao uso de tratamentos sofisticados e de alto custo (CASTELAR, 1995). Associado a estes fatores, o aumento da gravidade das doenças, principalmente das geradas pela violência, acidente de trânsito e cardiovasculares, sobrepujaram a demanda para os hospitais, tanto na quantidade de pacientes quanto na necessidade de recursos tecnológicos avançados e recursos humanos especializados (CAMPOS, 1991a; CASTELAR, 1995; CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO, ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA, SINDICATO DOS MÉDICOS DO ESTADO DE SÃO PAULO, 1998).

A violência no Município de Campinas é algo crescente e durante o ano de 1998 ocupou o terceiro lugar como causa de óbito, com 773 óbitos (15%), atrás apenas das doenças do aparelho circulatório (31%) e das neoplasias (16%) (LABORATÓRIO DE APLICAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA, 1999). A Organização Pan-americana de Saúde estimou que o Brasil, México e Peru gastam 4% a 7% de seus orçamentos nacionais em saúde com o custeio direto das mortes e tratamentos por causas violentas (CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO, ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA, SINDICATO DOS MÉDICOS DO ESTADO DE SÃO PAULO, 1998).

Os recursos tecnológicos, humanos e os medicamentos de alto custo, fundamentais para a assistência de pacientes graves, são normalmente subsidiados por hospitais públicos especializados, localizados em grandes centros regionais e estas instituições são prestadoras de serviços gratuitos tanto para pessoas sem convênios de saúde, como para uma parcela da população vinculada a planos de saúde do setor privado (CASTELAR, 1995).

Todos estes fatores acarretam em uma enorme carência de leitos hospitalares públicos especializados e a situação chega a ser dramática para determinadas especialidades como as terapias intensivas de adulto, pediátrica e neonatal, unidades coronarianas, de queimados e neurocirurgia (CASTELAR, 1995).

A super lotação dos pronto-socorros dos hospitais públicos é tão grave, que muitas especialidades têm dificuldade para o agendamento de procedimentos cirúrgicos exceto em situações de urgência (CASTELAR, 1995). A carência de leitos para determinadas especialidades faz com que pacientes permaneçam no pronto-socorro em observação por longos períodos e muitas vezes evoluam para complicações como colonização por bactérias multi droga resistentes ou mesmo a aquisição de infecções hospitalares.

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIAS MULTI DROGA RESISTENTES (MDR)

Define-se como bactéria MDR a que apresenta resistência a dois ou mais antibióticos aos quais esta bactéria normalmente é considerada susceptível (WEINSTEIN, 1992; FILE, 1999).

O aparecimento de cepas MDR de forma epidêmica no âmbito hospitalar teve início na década de 60 e foram inicialmente reportadas na Europa e Estados Unidos (WEINSTEIN, 1992; HARTSTEIN & MULLIGAN, 1996; VOELKER, 1996; MENDONÇA, 1997). O fenômeno de resistência vem se desenvolvendo não apenas em função da consequência natural do uso dos antibióticos, mas principalmente pelo uso

intenso e extenso destas drogas, muitas vezes de forma abusiva e inadequada (EICKHOFF, 1992; SWENSON, HINDLER, PETERSON, 1995; ARNOW & FLAHERTY, 1996; HARTSTEIN & MULLIGAN, 1996; MENDONÇA, 1997; BOWTON, 1999; WEBER, RAASCH, RUTALA, 1999). A utilização dos antimicrobianos em doses, concentrações, espectro de ação e tempo incorretos, também contribuem para a emergência de cepas MDR (BURGESS, 1999; FILE, 1999; YATES, 1999).

A resistência bacteriana pode ocorrer tanto na comunidade como no hospital (WEINSTEIN, 1992; MENDONÇA, 1997, FILE, 1999). Na comunidade tem sido encontrado cepas resistentes de *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoea*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (WEINSTEIN, 1992). Em hospitais, as cepas que mais freqüentemente apresentam resistência não usual aos antibióticos são as de *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativo*, *Enterococcus* spp. e *Corynebacterium* spp. (WEINSTEIN, 1992; MEYER, URBAN, EAGAN, 1993; MENDONÇA, 1997; GOLDMAN & HUSKINS, 1997; FILE, 1999).

A emergência e o comportamento das bactérias MDR variam de hospital para hospital e entre os diversos setores de um mesmo hospital (WEINSTEIN, 1992; VOELKER, 1996). Muitas destas bactérias têm a capacidade de colonizar ou infectar pacientes e podem ser facilmente disseminadas por contaminação de pele (mãos), superfícies e objetos inanimados (WEINSTEIN, 1992; WEBER & RUTALA, 1993; ARNOW & FLAHERTY, 1996; MENDONÇA, 1997; BERNARDS *et al.*, 1998; MCDONALD *et al.*, 1998). Para cada paciente, sabidamente infectado por um microrganismo MDR, há muitos colonizados (efeito “iceberg”) e a colonização do hospedeiro é um pré-requisito para o desenvolvimento de infecção (WEINSTEIN, 1992; PITTET, HERWALDT, MASSANARI, 1992; PAPIA *et al.*, 1999).

São vários os fatores de risco associados com a colonização ou infecção por bactérias resistentes em pacientes hospitalizados: estado nutricional, doença de base, utilização de drogas antimicrobianas, duração da hospitalização, idade, entubação endotraqueal e traqueotomia, instrumentação do trato urinário, cânulas vasculares,

severidade da doença, cirurgia e sonda nasogástrica, coma, admissão em unidades de terapia intensiva e contaminação através das mãos do pessoal assistencial, entre outras. (GANTZ, 1985; WEINSTEIN, 1992; GREENE, 1996; BOWTON, 1999; WEBER, RAASCH, RUTALA, 1999; YATES, 1999).

Diversas espécies de microrganismos colonizantes podem ser encontradas em diferentes locais do hospedeiro e algumas inclusive em superfícies inanimadas. Os *Staphylococcus aureus* colonizam freqüentemente, a região anterior das fossas nasais, trato respiratório superior, alterações da pele (feridas, úlceras e ostomias), períneo e reto (WEBER & RUTALA, 1993; FAZAL *et al.*, 1996; HARTSTEIN & MULLIGAN, 1996; MARANGONI, 1997; BERNARDS *et al.*, 1998; MCDONALD *et al.*, 1998; PAPIA, *et al.*, 1999). Os *Acinetobacter* spp. são microrganismos que podem ser encontrados no ambiente hospitalar tanto em superfícies úmidas (pias, colchões, equipamentos de ventilação mecânica e outros) como em superfícies secas (fórmica, polivinil, cerâmica e aço), além de serem colonizantes de pele e intestino de pacientes e pessoal da saúde (WEBER & RUTALA, 1993; ARNOW & FLAHERTY, 1996; LEVIN, MARINHO, ARRUDA, 1997; BERNARDS *et al.*, 1998; MCDONALD *et al.*, 1998). A *Pseudomonas aeruginosa* também é um germe amplamente distribuído no ambiente hospitalar com predileção por locais úmidos como equipamentos respiratórios, soluções de limpeza, pias, panos de chão, medicamentos, desinfetantes e vegetais. Em indivíduos sadios, coloniza preferencialmente o períneo, as axilas e os ouvidos (WEBER & RUTALA, 1993; ARNOW & FLAHERTY, 1996; LEVIN *et al.*, 1997).

Estudos têm demonstrado que a colonização de pacientes hospitalizados pode ocorrer rapidamente por microrganismos da flora hospitalar (exógena) (ATHERTON & WHITE, 1978; DU MOULIN *et al.*, 1982). KERVER *et al.* (1987) demonstraram em um estudo sobre colonização e infecção de pacientes em uma unidade de terapia intensiva (UTI), que após 5 dias de permanência na unidade 60% dos pacientes estavam colonizados na cavidade orofaríngea e trato respiratório baixo e após 10 dias a colonização acometeu 85% dos pacientes.

Prevenir a disseminação hospitalar de cepas bacterianas resistentes entre pacientes hospitalizados é a preocupação básica e um grande desafio para um Programa de Controle de Infecções Hospitalares (PFALLER, 1993, MENDONÇA, 1997).

1.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS INFECÇÕES HOSPITALARES E VIGILÂNCIA DE BACTÉRIAS MDR

Infecções hospitalares (IH) são complicações infecciosas adquiridas em decorrência da hospitalização e que se desenvolvem durante a permanência no hospital ou após a alta hospitalar (BRACHMAN, 1992).

A infecção hospitalar é resultado de uma complexa interação entre o agente etiológico, o hospedeiro e o meio ambiente hospitalar. Os principais agentes etiológicos responsáveis por IH são bactérias, fungos e alguns tipos de vírus. A ocorrência da infecção depende da exposição e susceptibilidade do hospedeiro ao agente infeccioso. O meio ambiente hospitalar também possui elementos físicos, biológicos e sociais que podem ser facilitadores da aquisição e disseminação dos diferentes agentes etiológicos. Os fatores físicos referem-se às condições climáticas de calor, frio e umidade; os biológicos, à vetores de microrganismos, onde os profissionais de saúde da área hospitalar são amplamente citados como responsáveis pela infecção cruzada em estudos de investigação de surtos de IH. Os fatores sociais no meio ambiente hospitalar referem-se aos cuidados com o estado nutricional dos pacientes, o controle do uso de drogas antimicrobianas e o uso adequado dos recursos tecnológicos da área médica (BRACHMAN, 1992; HALEY *et al.*, 1992; PERL, 1993; HIERHOLZER, 1996; WENZEL & NETTLEMAN, 1996).

Diversos dispositivos e equipamentos de diagnóstico e terapêutica utilizados na assistência hospitalar, são citados como fatores de risco para a aquisição de IH, assim como, algumas unidades de internação como UTI, unidade de queimados, de trauma e transplantes, são destacadas como unidades de assistência a pacientes de maior gravidade e maior susceptibilidade para a aquisição de IH (HALEY *et al.*, 1992; PERL, 1993; WENZEL & NETTLEMAN, 1996).

As infecções hospitalares de maior incidência são as urinária, da ferida cirúrgica, pneumonias e as relacionadas ao uso de cateteres vasculares (BRACHMAN, 1992; WENZEL & NETTLEMAN, 1996).

A investigação epidemiológica de infecções hospitalares endêmicas e epidêmicas deve ser realizada por um Programa de Controle de Infecções Hospitalares (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA NACIONAL DE ORGANIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE, 1987; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998b). Infecções endêmicas ou esporádicas são as que ocorrem devido às características inerentes do paciente, tipos de tratamentos instituídos e outros fatores específicos da hospitalização. Muitas destas infecções podem ser prevenidas através de atividades de controle (GANTZ, 1985; WEINSTEIN, 1991; BRACHMAN, 1992; DIXON, 1992; PITTET, HERWALDT, MASSANARI, 1992; WEINSTEIN, 1992).

Infecções que ocorrem como parte de uma epidemia são tradicionalmente consideradas como as mais preveníveis de todas as infecções (DIXON, 1992). Por definição, uma epidemia ou surto é a ocorrência de uma doença não usual ou aumento de incidência estatisticamente significativa de uma doença em particular. Usualmente, o fenômeno ocorre em um curto intervalo de tempo, envolvendo uma parcela específica da população com fatores de susceptibilidade definidos e é causada pela mesma espécie de microrganismo (BECK-SAGUÉ *et al.*, 1990; DIXON, 1992; BRANCHINI *et al.*, 1993; TRESOLDI *et al.*, 1993a; JARVIS, 1994; LEVIN, MARINHO, ARRUDA, 1997).

A investigação de surtos ou epidemias de infecções bacterianas requer a identificação e diferenciação das cepas causadoras do surto (cepas epidêmicas) dos demais microrganismos do mesmo gênero ou espécie que, embora presentes, não estejam envolvidos no processo (cepas endêmicas). A identificação de cepas bacterianas pode ser feita através de métodos laboratoriais de fenotipagem ou de genotipagem (McGOWAN, 1992; PFALLER, 1993; WOODS & WASHINGTON, 1995; GREENE & STRATTON, 1996; TENOVER, ARBEIT, GOERING, 1997; WEBER, PFALLER, HERWALDT, 1997).

Os métodos de fenotipagem diferenciam as cepas através da análise dos produtos de expressão genética da bactéria, tais como: o perfil bioquímico, tipos de bacteriófagos, presença de antígenos na superfície celular e susceptibilidade antimicrobiana (BAUER *et al.*, 1996; GREENE & STRATTON, 1996). Os métodos de genotipagem analisam a estrutura genética do microrganismo (Mc GOWAN, 1992; MILLER & HOLMES, 1995; TENOVER *et al.*, 1995; GREENE & STRATTON, 1996; KONEMAN *et al.*, 1997; WEBER, PFALLER, HERWALDT, 1997).

Na investigação de surtos, os métodos de genotipagem são comprovadamente mais sensíveis e específicos para a distinção da cepa epidêmica das demais cepas endêmicas não envolvidas no evento. Esta afirmação deve-se ao fato de, muitas vezes, os microrganismos envolvidos possuírem os mesmos marcadores fenotípicos, mas serem genotipicamente diferentes (TOWNSEND *et al.*, 1985; EISENSTEIN, 1990; PIGNATARI *et al.*, 1990; LUPSKI, 1993; JARVIS, 1994; PODZORSKI & PERSING, 1995; GREENE & STRATTON, 1996; SADER *et al.*, 1996; SNELLING *et al.*, 1996; KONEMAN *et al.*, 1997; TENOVER, ARBEIT, GOERING, 1997; BRANCHINI, 1998).

Os métodos de biologia molecular trouxeram um enorme avanço nas investigações de surtos, mostrando alto poder discriminatório, ampla aplicação a várias espécies bacterianas e rapidez de execução. Entretanto, tais métodos devem obrigatoriamente estar associados a evidências clínicas e epidemiológicas, pois, dados laboratoriais sem estudos epidemiológicos podem levar a dificuldades de interpretação dos resultados (GREENE & STRATTON, 1996; TENOVER, ARBEIT, GOERING, 1997).

1.3. MÉTODOS MOLECULARES PARA TIPAGEM DE MICRORGANISMOS COM FINALIDADES EPIDEMIOLÓGICAS

As técnicas moleculares baseadas no estudo do DNA dos microrganismos são usualmente utilizadas com finalidades epidemiológicas; e, embora consideradas menos sujeitas às variações naturais, podem ser afetadas por deleções ou inserções de DNA dentro do cromossomo, ganho ou perda de DNA extra-cromossomal ou mutações aleatórias que

podem criar ou eliminar sítios de ligação de enzimas de restrição de endonucleases (DARNELL, LODISH, BALTIMORE, 1990; SCHABERG, 1992; PODZORSKI & PERSING, 1995; KONEMAN *et al.*, 1997; TENOVER, ARBEIT, GOERING, 1997; WEBER, PFALLER, HERWALDT, 1997).

Entre os métodos moleculares aplicados em estudos de patógenos hospitalares com base no do DNA podem ser citados: análise do perfil plasmidial, análise do perfil do DNA cromossômico com enzimas de restrição de endonucleases em eletroforese convencional (REA), análise do perfil do DNA cromossômico com eletroforese em campo pulsátil ("pulsed field gel electrophoresis" - PFGE), técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), entre outros.

1.3.1. ANÁLISE DO PERFIL PLASMIDIAL

Os plasmídios são partículas de DNA extracromossômicos que veiculam informações genéticas, podendo se disseminar entre microrganismos da mesma espécie ou entre diferentes espécies bacterianas. A análise plasmidial foi o primeiro método genotípico utilizado em estudos epidemiológicos (SCHABERG, 1992; GREENE & STRATTON, 1996; TENOVER *et al.*, 1997). O número e tamanho dos plasmídios presentes são utilizados como base para identificação das cepas. Este método é útil para identificação de cepas epidêmicas em surtos de infecções hospitalares e também para o acompanhamento de padrões endêmicos, como por exemplo, de resistência antimicrobiana e disseminação de genes específicos de resistência (SCHABERG, TOMPKINS, FALKOW, 1981; GREENE & STRATTON, 1996).

A técnica de análise do DNA plasmidial é de aplicabilidade para vários gêneros e espécies microbianas, apresenta reprodutibilidade, baixo custo, fácil e rápida execução. A associação do processo de digestão do DNA plasmidial com enzimas de restrição de endonucleases aumenta o poder discriminatório desta técnica. A adição de enzimas de restrição na análise de bactérias gram positivas, como por exemplo o *Staphylococcus aureus*, que contém poucos ou apenas um único plasmídio, tem demonstrado aumento do

poder discriminatório na eletroforese (SCHABERG, 1992; TENOVER *et al.*, 1997; WEBER, PFALLER, HERWALDT, 1997). As bactérias Gram negativas entretanto, por freqüentemente possuírem um número maior de plasmídios, dispensam a realização da digestão com estas enzimas (WEBER, PFALLER, HERWALDT, 1997).

A técnica de análise plasmidial é muito útil em estudos epidemiológicos limitados no tempo e espaço. Ela pode ser utilizada em associação com outras técnicas, como o PFGE, para prover base de diferenciação entre isolados com relações genotípicas mas epidemiologicamente separados por períodos moderados de tempo (TENOVER, ARBEIT, GOERING, 1997).

As principais limitações da análise do perfil plasmidial são a ausência de plasmídio na cepa epidêmica; presença do mesmo plasmídio em cepas não relacionadas e perda ou ganho de plasmídios não relacionados ao surto pelas bactérias em estudo (EISENSTEIN, 1990; LUPSKI, 1993).

1.3.2. Análise do perfil do DNA cromossômico com enzimas de restrição de endonucleases em eletroforese convencional (REA)

O REA é um método de análise que utiliza enzimas de restrição de endonucleases que clivam a dupla hélice de DNA cromossômico dos microrganismos em seqüências específicas de nucleotídeos. Os fragmentos podem ser separados por eletroforese utilizando-se gel Agarose em eletroforese comum. Fragmentos de 0,5 a 25 Kb são distribuídos em um padrão de bandas visíveis ou em uma única banda, enquanto fragmentos maiores não são capazes de migrar no gel, ficando retidos na borda superior do mesmo (GREENE & STRATTON, 1996; TENOVER, ARBEIT, GOERING, 1997; WEBER, PFALLER, HERWALDT, 1997).

A distinção entre os microrganismos é feita com base no número e tamanho dos fragmentos e o padrão de bandas gerado por este método é denominado “restriction fragment length polymorphisms”. A limitação desta técnica está na produção de um grande número de bandas, dificultando a análise dos perfis gerados. No entanto, este método pode

ser utilizado em conjunto com outros, para aumentar o poder discriminatório do estudo (GREENE & STRATTON, 1996).

1.3.3. Análise do perfil do DNA cromossômico com eletroforese em campo pulsátil (“Pulsed Field Gel Eletrophoresis” – PFGE)

O PFGE foi descrito por Schwartz e Castor em 1984 como um instrumento para investigação de DNA cromossômico de células eucariontes. Posteriormente, foi descrito como um eficiente método para tipagem de muitas cepas bacterianas (SCHABERG *et al.*, 1981; ANAND & SOUTHERN, 1990; PRÉVOST *et al.*, 1991; BRANCHINI *et al.*, 1993; JARVIS, 1994; TENOVER *et al.* 1995; GREENE & STRATTON, 1996; TENOVER, ARBEIT, GOERING, 1997).

Este método é capaz de separar moléculas de DNA com tamanho superior a 50 Kb. O genoma bacteriano é digerido com uma enzima de restrição com poucos sítios de reconhecimento e que gera aproximadamente 10 a 30 fragmentos de restrição com 10 a 800 Kb. Neste método, as amostras de DNA são colocadas em uma matriz sólida (geralmente Agarose gel ou poliacrilamida) e são induzidas a movimentar-se de uma extremidade a outra sob a influência de dois campos elétricos. O ângulo entre os dois campos é sempre perpendicular, eles não são uniformes em força e são pulsados alternadamente (ANAND & SOUTHERN, 1990; WEBER, PFALLER, HERWALDT, 1997). A ativação das moléculas do DNA por ativação alternada, permite o realinhamento das moléculas do DNA e os fragmentos são separados de acordo com o peso molecular. A separação e mobilidade das moléculas de DNA podem ser alteradas pela composição e concentração do gel, pelo tampão, temperatura e gradiente de voltagem do campo elétrico (ANAND & SOUTHERN, 1990; BRANCHINI *et al.*, 1993; TENOVER *et al.*, 1995; WEBER, PFALLER, HERWALDT, 1997).

Esta técnica pode ser utilizada tanto para bactérias Gram positivas quanto para Gram negativas e é considerada altamente discriminatória e reprodutível para análise de cepas endêmicas e epidêmicas (ANAND & SOUTHERN, 1990; BRANCHINI *et al.*, 1993; JARVIS, 1994; TENOVER *et al.*, 1995; GREENE & STRATTON, 1996).

1.3.4. Técnica da reação em cadeia da polimerase ("POLYMERASE CHAIN REACTION" – PCR)

O PCR é uma técnica utilizada para a síntese enzimática de seqüências específicas de DNA ou RNA, através de um sistema semi-automático capaz de amplificar uma fita com 50 a 2.000 pares de base para mais de um milhão de vezes em um curto período de tempo (3 a 4 horas) (ERLICH, 1991, PODZORSKI & PERSING, 1995; KONEMAN *et al.* 1997; TENOVER, ARBEIT, GOERING, 1997; WEBER, PFALLER, HERWALDT, 1997).

Esta técnica tem sido muito utilizada para o diagnóstico de doenças infecciosas e, mais recentemente, vem sendo empregada como ferramenta nos estudos de epidemiologia molecular. O PCR demonstra ser de grande utilidade para estudos da patogênese e propagação de microrganismos de difícil detecção como a *E.coli* enterotoxinogênica (GREENE & STRATTON, 1996). É um método capaz de identificar patógenos de difícil crescimento em cultura, que se encontram em estágio latente ou aqueles que requeiram uma resposta imune com aumento de títulos para detecção de anticorpos para detecção da doença (MILLER, BEEBE, BUTLER, 1993; MMWR, 1991).

Variações do PCR convencional como "arbitrarily primed" PCR ou "random amplified polymorphic" DNA, tem sido utilizadas com sucesso em muitas investigações de epidemias ou surtos intra-hospitalares (GREENE & STRATTON, 1996).

1.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA COLONIZAÇÃO E INFECÇÃO POR *Acinetobacter baumannii* MDR (ABMR)

As bactérias atualmente classificadas como pertencentes ao gênero *Acinetobacter* spp. possuem um vasto histórico de mudanças taxinômicas com vários nomes genéricos, dos quais os mais conhecidos são: *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Moraxella Glucidolytica* e *Moraxella lwoffii* (BERGOGNE-BÉREZIN & TOWNER, 1996; ARNOW & FLAHERTY, 1996).

A partir da década de 70, depois de vários estudos demonstrarem diferenças entre cepas oxidase positivas e negativas, o gênero *Acinetobacter* ficou definido como cocobacilo Gram negativo, com um DNA G + C contendo de 39 a 47 mol %, estritamente aeróbico, sem motilidade e catalase positivo (BERGOGNE-BÉRÉZIN & TOWNER, 1996). Na década de 80, o *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus* é classificado na nova taxionomia como *Acinetobacter baumannii* (SNELLING *et al.*, 1996).

Nos pacientes hospitalizados a colonização por *Acinetobacter* spp. é muito elevada, principalmente durante surtos de infecção. Estudos têm demonstrado colonização de orofaringe em 7 a 18% dos pacientes hospitalizados, chegando a 45% nos pacientes com traqueotomia (ALADOS *et al.*, 1997; BERGOGNE-BÉRÉZIN & TOWNER, 1996; BECK-SAGUÉ *et al.*, 1990).

A colonização de pacientes hospitalizados é um importante fator de disseminação do *Acinetobacter* spp. por contaminação das mãos dos profissionais da assistência, de materiais, equipamentos e do próprio meio ambiente (McGOWAN, 1992; RHAME, 1992; BERGOGNE-BÉRÉZIN & TOWNER, 1996; SADER *et al.*, 1996; BERNARDS *et al.*, 1998). O *Acinetobacter* spp. pode sobreviver no meio ambiente por muitos dias, fator este que contribui tanto para disseminação cruzada entre pacientes quanto para a persistência e desenvolvimento de surtos (BERGOGNE-BÉRÉZIN & TOWNER, 1996; SADER *et al.*, 1996; BERNARDS *et al.*, 1998; McDONALD *et al.*, 1998).

Diversos autores têm demonstrado um importante aumento na incidência de infecções hospitalares causadas por *Acinetobacter* spp. principalmente, em UTIs (BECK-SAGUÉ *et al.*, 1990; BERNARDS *et al.*, 1998; McDONALD *et al.*, 1998; BOWTON, 1999). O *A. baumannii* tem sido relatado como uma espécie de grande importância clínica em infecções hospitalares oportunistas tais como, bacteriemia, septicemia, pneumonia, endocardite, meningite, infecções urinárias, de pele e de feridas (BERGOGNE-BÉRÉZIN & TOWNER, 1996; McDONALD *et al.*, 1998; PAUL *et al.*, 2000; WANG *et al.*, 2000).

O gênero *Acinetobacter* spp. pode rapidamente desenvolver resistência às drogas antimicrobianas utilizadas para tratamento de infecções nosocomiais, provavelmente este fato seja consequência de um longo tempo de exposição destas bactérias a produtos antimicrobianos (BERGOGNE-BÉRÉZIN & TOWNER, 1996).

Até os anos 70, as infecções hospitalares por *Acinetobacter* spp. eram tratadas com sucesso com drogas como a gentamicina, ácido nalidíxico, ampicilina, tetraciclina ou carbenicilina. A partir de 1975, estudos sucessivos demonstram a emergência de cepas resistentes a antibióticos como aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos, cloranfenicol e tetraciclina. Para alguns antibióticos de espectro expandido como a ceftazidima, cefotaxima, imipenem e fluoroquinolonas, algumas cepas permanecem com susceptibilidade parcial, mas com os níveis de concentração inibitória mínima aumentando substancialmente nas últimas décadas (BERGOGNE-BÉRÉZIN & TOWNER, 1996). O imipenem e a polimixina são as drogas atualmente consideradas mais ativas para o *Acinetobacter* spp.. No Brasil, temos documentado cepas de *A.baumannii* resistentes ao imipenem (LEVIN *et al.*, 1996).

Há registros do *A.baumannii* como agente de infecções hospitalares no HC-UNICAMP desde de 1987 (TRESOLDI *et al.*, 1997). No período de 1987 a 1991, estas bactérias eram isoladas esporadicamente como agentes de infecção, mas a partir de 1992 o *A.baumannii* emerge como agente epidêmico de infecções hospitalares (GRÁFICO 1) (BRANCHINI, 1998).

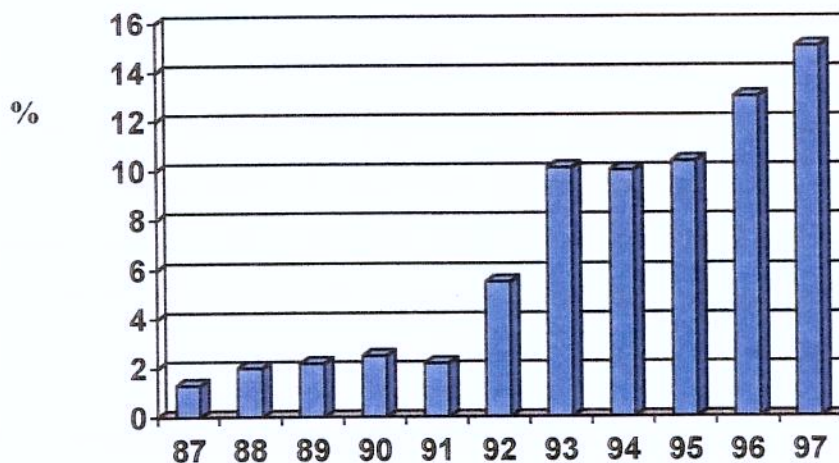


Gráfico 1: Percentual de *A.baumannii* isolados como agentes de infecções hospitalares no HC-UNICAMP, durante os anos de 1987 a 1997.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HC possui um sistema de vigilância microbiológica de bactérias MDR através de avaliação e coleta periódica de dados dos pacientes hospitalizados. A prevalência diária média das cepas bacterianas MDR apontou um aumento estatisticamente significativo de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (SARO) entre 1998 e 1999, e demonstrou que as cepas de *Acinetobacter baumannii* multi droga resistente (ABMR), embora não apresentassem aumento significativo, ocuparam o segundo lugar entre os demais isolados (Tabela 1).

Tabela 1: Prevalência diária média de cepas bacterianas MDR, 1997 a julho de 1999 no HC-UNICAMP

Microrganismo	1997	1998	1999
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,31	7,60	9,41
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7,00	6,11	7,41
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,97	2,48	1,37
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,50	1,56	0,23
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,10	0,55	0,32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,11	0,11	0,02
<i>Serratia marcescens</i>	0,08	0,10	0,03

O sistema de vigilância microbiológica das bactérias MDR não abrange os pacientes assistidos em áreas onde não há internação. Por esta razão, é desconhecida a contribuição de outras localidades do hospital, tais como: hemodiálise, pronto-socorro, ambulatorios, e outros, como locais de colonização e disseminação de cepas MDR para as unidades de internação.

Embora o pronto-socorro (PS) não seja designado como unidade de internação, muitos pacientes com fatores de risco para colonização e infecção por patógenos MDR, permanecem por tempo prolongado nesta unidade e posteriormente são transferidos para unidades de internação do HC ou para outros hospitais.

O presente trabalho estudou a colonização de vias respiratórias por bactérias MDR e o comportamento epidemiológico dos isolados de *A.baumannii* dos pacientes assistidos na unidade de observação do pronto-socorro (UOPS) do HC-UNICAMP.

2. OBJETIVOS

1. Estudar a incidência da colonização por bactérias MDR em secreções respiratórias de pacientes assistidos na UOPS - HC - UNICAMP.
2. Determinar os fatores de risco para colonização por bactérias MDR em secreções respiratórias destes pacientes e para colonização específica pelo *A.baumannii* MDR.
3. Estudar o perfil genômico das cepas colonizantes de *A.baumannii* MDR.
4. Estudar a incidência de infecções hospitalares na UOPS.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi constituída por pacientes assistidos na UOPS - HC - UNICAMP no período de março de 1996 a junho de 1998.

3.2. DESCRIÇÃO DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UNICAMP

O HC-UNICAMP é um hospital geral universitário, de referência terciária para a região de Campinas-SP. Neste hospital são atendidas as diversas especialidades clínicas e cirúrgicas de adultos e pediátricas, exceto as áreas de ginecologia, obstetrícia e neonatologia, cujo atendimento é realizado no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher - UNICAMP. O HC possui 403 leitos ativados. Destes, 28 são de UTI de adultos (10 na UTI médico-cirúrgica, 5 na UTI pós-operatória; 4 na enfermaria de emergência clínica, 4 na cirurgia do trauma e 5 na unidade coronariana) e 10 de UTI pediátrica.

No ano de 1996 o hospital teve 15.089 internações com uma média de 38 internações/dia e taxa média de ocupação de leitos de 82,12%. Em 1997, 14.453 internações (41 internações/dia) e taxa média de ocupação de 82,52% e em 1998, 14.123 internações (39 internações/dia) e taxa média de ocupação de 85,41%. (ANUÁRIO ESTATÍSTICO. HOSPITAL DAS CLÍNICAS, 1996, 1997, 1998).

3.3. DESCRIÇÃO DO PRONTO-SOCORRO – HC - UNICAMP

O Núcleo Administrativo do PS é de referência para a região de Campinas – SP e possui duas unidades: adulto e pediátrica. Na unidade de adultos há 8 áreas delimitadas para consultas e triagem médica, 2 salas de procedimentos de urgência ou emergência, uma unidade com 5 leitos para ortopedia, 3 consultórios de ginecologia, psiquiatria e ortopedia e uma unidade de observação (UOPS) para pacientes graves clínicos e cirúrgicos com capacidade para 10 macas. A UOPS é equipada com monitores, ventiladores mecânicos exclusivamente do tipo Bird Mark 7 (“Bird Products Corporation, Amsterdam”) e com troca dos circuitos a cada 48-72 horas; bombas de infusão, oxímetros e demais

equipamentos de assistência especializada. Na unidade pediátrica há 6 boxes para consulta, 2 salas de emergência e triagem e uma sala de observação com capacidade de 8 berços-cama.

No ano de 1996 o PS do HC-UNICAMP atendeu 116.666 pacientes (média 302 pacientes/dia); em 1997, 107.151 pacientes (média 294 pacientes/dia) e até outubro de 1998, 93.647 pacientes (média 303 pacientes/dia) (ANUÁRIO ESTATÍSTICO. SERVIÇO DE ESTATÍSTICA DO PRONTO-SOCORRO, 1996, 1997, 1998).

No ano de 1996 registrou-se 2470 pacientes com permanência na unidade entre 2 a 4 dias; 277 entre 5 a 7 dias e 161 por tempo superior a 7 dias. O tempo de permanência nos meses de janeiro a outubro de 1998 foi de 1.818 pacientes entre 2 a 4 dias; 335 entre 5 e 7 dias e 206 por tempo superior a 7 dias (ANUÁRIO ESTATÍSTICO. SERVIÇO DE ESTATÍSTICA DO PRONTO SOCORRO, 1996, 1998).

3.4. A COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR DO HC - UNICAMP

O HC-UNICAMP possui uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar desde 1985, que efetua um sistema de vigilância epidemiológica global e ativo das infecções adquiridas no hospital e utiliza para definição de infecções hospitalares, os critérios diagnósticos do “Centers for Disease Control and Prevention” (GARNER *et al.*, 1988).

Entre os microrganismos MDR detectados no HC-UNICAMP, o SARO foi um dos primeiros agentes a se manifestar de forma epidêmica no hospital, em meados de 1991 (TRESOLDI *et al.*, 2000; TRESOLDI *et al.*, 1997). A partir de 1992, devido ao grande e progressivo aumento do número de bactérias MDR, a CCIH preconizou a utilização de quarto privativo para pacientes colonizados ou infectados por bactérias resistentes (Gram positivas ou Gram negativas) e em janeiro de 1994 passou a bloquear qualquer internação nas unidades que tivessem mais de 30% de seus leitos ocupados por pacientes portadores de bactéria MDR (TRESOLDI, *et al.*, 2000).

Os primeiros isolados de ABMR foram em 1987 e até 1991 representavam aproximadamente 1,3 a 2,2% dos casos de infecções hospitalares. A partir de 1992 esta espécie emerge de forma epidêmica alcançando o percentual de 15% dos casos de infecção hospitalar no ano de 1997 (BRANCHINI, 1998).

3.5. METODOLOGIA APLICADA

3.5.1. Desenho do estudo

A incidência da colonização por bactérias MDR foi estudada através do indicador:

$$\frac{\text{número de casos novos de colonização por bactéria MDR em secreções respiratórias}}{\text{população sob risco}} \times 100$$

As taxas de incidência de infecções hospitalares na UOPS foram realizadas com a utilização dos seguintes indicadores:

$$\text{Taxa global de IH} = \frac{\text{total de IH em todas as topografias}}{\text{população exposta ao risco}} \times 100$$

$$\text{Taxa global de paciente com IH} = \frac{\text{total de pacientes com IH}}{\text{população exposta ao risco}} \times 100$$

$$\text{Taxa de pneumonia de pacientes em ventilação mecânica (VM)} = \frac{\text{número de pneumonias relacionadas a VM}}{\text{número de ventiladores - dia}} \times 1000$$

$$\text{Taxa de infecção urinária (ITU) de pacientes com sonda vesical de demora (SVD)} = \frac{\text{número de ITU relacionada a SVD}}{\text{número de sonda vesical de demora - dia}} \times 1000$$

Taxa de infecção sangüínea (SA) relacionada ao $\frac{\text{número de SA relacionada a CVC}}{\text{número de cateter vascular central} - \text{dia}}$ x 1000

Os diagnósticos de infecções hospitalares na UOPS foram realizados de acordo com os critérios do “Centers for Disease Control and Prevention” (ANEXO 2).

Para determinar os fatores de risco para colonização por bactérias MDR foi aplicado um estudo tipo caso-controle.

3.5.2. Definições e seleção dos casos e controles

ELEGIBILIDADE

Todo paciente internado na UOPS, com qualquer patologia clínica ou cirúrgica, durante o período do estudo.

DEFINIÇÃO DE CASO

Para colonização por qualquer microrganismo MDR: todo paciente com ou sem hospitalização prévia (1 ano) e sem colonização anterior por bactérias MDR, admitido na UOPS e com cultura positiva para qualquer microrganismo MDR coletado com 72 horas ou mais de internação.

Para colonização específica pelo ABMR: todo paciente com ou sem hospitalização prévia (1 ano) e sem colonização anterior por bactérias MDR, admitido na UOPS e com cultura positiva para ABMR como isolado único ou associado a outro microrganismo e coletado com 72 horas ou mais de internação.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Cultura positiva para bactérias MDR de pacientes com hospitalização prévia (01 ano) ou cultura positiva com menos de 72 horas de internação na UOPS. Reinternação na UOPS.

DEFINIÇÃO DE CONTROLE

Foram selecionados como controles os pacientes assistidos na UOPS durante o mesmo período de tempo dos casos, e definidos aproximadamente 3 controles para cada caso. Os critérios para definição de controle são:

Para colonização por qualquer microrganismo MDR: todo paciente com ou sem hospitalização prévia (1 ano), sem cultura anterior por bactérias MDR, admitido na UOPS e com cultura negativa para qualquer microrganismo MDR, coletada durante a internação.

Para colonização específica pelo ABMR: todo paciente com ou sem hospitalização prévia (01 ano), sem cultura anterior por bactérias MDR, admitido na UOPS e com cultura negativa para ABMR como isolado único ou associado a outro microrganismo, coletada durante a internação.

3.5.3. Estratificação da população

As variáveis foram analisadas durante o período de permanência na UOPS até o momento da colonização.

COLETA DE DADOS

As informações foram coletadas tanto para casos como para controles, durante todo o período de permanência na UOPS, de acordo com a ficha de coleta de dados (Anexo 1).

3.5.4. Coleta de material microbiológico

A coleta dos espécimes foi realizada uma vez na semana, em dia pré-estabelecido. O tempo de permanência dos pacientes entre o dia zero e a primeira coleta variou de 24 horas até o sexto dia. Os pacientes com a segunda coleta de espécimes, tiveram permanência na UOPS maior ou igual há 7 dias; os com a terceira coleta, maior ou igual há 14 dias e com a quarta coleta, maior ou igual há 21 dias.

Os exames de bacterioscopia e cultura foram dirigidos para espécimes de orofaringe, nasofaringe e endotraqueal e coletados de acordo com os critérios estabelecidos pelo Laboratório de Microbiologia do HC-UNICAMP:

Pacientes com entubação endotraqueal:

Foram coletadas amostras de secreção endotraqueal através de aspiração com sonda estéril e técnica asséptica e o material armazenado em frasco estéril.

Pacientes não entubados :

Foram coletadas duas amostras de culturas (narina anterior e orofaringe):

- **narina anterior:** o material foi coletado com zaragatoa de algodão hidrófilo estéril através de movimentos de rotação nas duas narinas.
- **orofaringe:** o material foi coletado da cavidade oral posterior com zaragatoa de algodão hidrófilo estéril através de movimentos de rotação.

FREQÜÊNCIA DA COLETA

Foram coletadas amostras semanais e consecutivas de todos os pacientes em observação na UOPS, durante o tempo de permanência na unidade, independente do tempo de internação.

3.6. IDENTIFICAÇÃO MICROBIOLÓGICA

A identificação das bactérias foi feita de acordo com os critérios estabelecidos pelo “Manual of Clinical Microbiology” (MURRAY *et al.*, 1995) e o antibiograma de acordo com a técnica de BAUER *et al.*, 1996. Os zaragatoas de algodão foram imersos em tubos de ensaio com tioglicolato líquido com rezasurina por 24h; onde houve turvação do meio foi feito a coloração de Gram e a seguir a semeadura em Agar sangue de carneiro 5% para as bactérias Gram positivas e Agar “Mac Conkey” para as Gram negativas.

3.6.1. Processamento dos isolados bacterianos de Gram negativos

As cepas de bactérias Gram negativas não fermentadoras foram inicialmente cultivadas em placas de Agar “Mac Conkey”, identificadas pelo método convencional e testadas pela técnica de difusão em disco (BAUER, 1996), para os seguintes antimicrobianos: ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, cefazolina, cefalotina, cefoxitima, cefotaxima, ceftazidima, cefoperazona, ceftriaxona, cefepima, gentamicina, amicacina, netilmicina, tobramicina, tetraciclina, cloranfenicol, imipenem, ofloxacina, pefloxacina, ciprofloxacina, sulfametoxazol + trimetoprima e ampicilina + subactan. As placas foram lidas após 24-48h e as cepas classificadas em resistentes, sensíveis ou intermediárias de acordo com o halo de inibição do crescimento bacteriano. Os isolados de ABMR foram inoculados em alíquotas de 1,5mL de meio líquido “Brain Heart Infusion” e congelados a -20°C até o momento da tipagem molecular realizada no laboratório de Epidemiologia Molecular e Fungos da Disciplina de Doenças Transmissíveis da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP.

3.6.2. Processamento dos isolados bacterianos de Gram positivos

As cepas de SARO foram inicialmente cultivadas em placas de Agar sangue 5%, identificadas pelo método convencional e testadas quanto ao padrão de sensibilidade aos antimicrobianos pela técnica de difusão em disco (BAUER *et al.*, 1996). Os seguintes

antimicrobianos foram testados: ampicilina, oxacilina, penicilina G, cefalotina, ceftazidima, cefoperazona, ceftriaxona, gentamicina, amikacina, netilmicina, tetraciclina, cloranfenicol, clindamicina, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, imipenem, pefloxacina, ciprofloxacina e ofloxacina. A leitura das placas foi realizada entre 20-24 horas e os *S. aureus* classificados em sensíveis, intermediários e resistentes, de acordo com o halo de inibição do crescimento bacteriano. A tipagem molecular das cepas de SARO não foi objeto deste estudo.

3.7. TIPAGEM MOLECULAR

3.7.1. Análise do DNA plasmidial

Foram selecionados para estudo molecular 30 cepas de ABMR. Para extração do DNA plasmidial foi utilizado o método de *Cetyltrimethylammonium bromide* de Townsend *et al.* (1985) modificado. Cinco a dez colônias de isolados de ABMR das culturas em Agar "Mac Conkey", foram semeadas em placa de "Brain Heart Infusion" e incubadas por 18 a 24h a 37°C.

Após as 24h de incubação as células foram suspensas em 900µl de solução de sucrose 20%; TRIS 50 mM; EDTA 10 mM (pH 8,0). A seguir foram adicionados 200µl de lisozima (10mg; "Lysozyme", "Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo< USA") e essa solução foi incubada a 37°C por 1h. A seguir foram adicionados 2mL da solução (volume/volume) 0,5% *alkyltrimethylammonium bromide* (ATAB) ("Sigma Chemical Co.") + 0,25% Triton X-100 ("Sigma Chemical Co."). Os tubos foram cuidadosamente invertidos e aquecidos a 60°C por 10min para completar a lise das bactérias, e o preparado foi centrifugado a 18.000 rpm por uma hora a 20°C. Os lisados claros foram decantados em novos tubos e adicionou-se 5mL de ATAB 0,5M. As soluções foram refrigeradas a -20°C por 15min e então centrifugadas a 6000 rpm, a 4°C por 15min. Descartada a solução, a película residual presente na lateral do tubo foi resuspensa em 0,25 mL de NaCl 2,5M; EDTA 10mM, pH7,9 e 0,5mL de TRIS 10M ("Sigma Chemical Co.") EDTA 1M, pH7,9. Foram adicionados 5µl de RNA-ase (5mg; "Sigma Chemical Co.") a cada tubo e então reincubados a 37°C por 30

min. A seguir as células foram extraídas da solução por clorofórmio (solução 24:1 de clorofórmio álcool aminoamilo) e foram precipitadas pelo etanol. Foram então centrifugados em microcentrífuga por 3 a 5min e a solução foi descartada. A película restante foi resuspensa em 60µl de TE (TRI 0,01 M; EDTA 0,01M, pH7,9) e guardados a -4°C. Para a verificação rápida da presença de plasmídios, preparados contendo 10µl da solução adicionados de 5µl de corante para eletroforese foram utilizados para eletroforese em gel contendo 0,7% de Agarose (“Bethesda Research Laboratories Inc.”), em solução tampão de TBE 1X (Trisma base, ácido bórico, EDTA), sob 100volts de corrente elétrica, por 60 a 90min. A seguir os géis foram corados por brometo de etídio (“Sigma Chemical Co.”) e fotografados sob luz ultravioleta.

3.7.2. Análise do DNA cromossômico das cepas de ABMR por “PULSED-FIELD GEL ELETROPHORESIS” (PFGE)

O DNA genômico foi preparado segundo o método de GOERING & DUENSING (1990) modificado. Cinco a dez colônias de ABMR foram semeadas em 10mL de caldo de soja (TSB) (Difco Labs. Detroit, Mi.) e incubadas por 24h a 37°C. Centrifugadas e lavadas duas vezes com solução salina 0,9%. Após a centrifugação, as células foram suspensas em solução de TEM (TRIS 100mM, pH7,5; NaCl 150mM; EDTA 100mM, pH7,5). As células lavadas foram padronizadas por peso e diluídas igualmente (peso/volume) em tampão TEM. Foram transferidos para um novo tubo Eppendorf, 30µl de células adicionados de 45µl de TEM e 0,675ml de Agarose de baixo ponto de fusão a 1% dissolvida em tampão TEM e dispensados em moldes acrílicos. Os moldes de Agarose foram incubados a 37°C por 24h em 2ml de tampão EC contendo: Lisozima (10mg/ml; Lysosyme – Sigma Chemical Co.) e 10µl de Rnase 10mg/mL. Esta solução foi trocada por ESP (EDTA 0,4M, pH 9,3; Sarkosyl 1%; Proteinase K, 1mg/ml) e incubados novamente por 24h a 50°C. Os moldes de Agarose foram então lavados quatro vezes com solução TE (TRIS 0,1M, pH7,5; EDTA 0,1M, pH7,5). Para a realização da digestão do DNA genômico por enzima de restrição de endonuclease, um terço de cada bloco de Agarose foi incubado por 24h, à temperatura ambiente, com 20U de enzima de restrição Sma I (Gibco BRL) e

tampão, de acordo com orientações do fabricante. Os blocos de Agarose contendo DNA digerido foram inseridos em géis de Agarose a 1%, em solução tampão 0,5X TBE. Os padrões eletroforéticos utilizados foram: 150volts; tempo de pulsos intercalados de 20 a 5 segundos, a 13°C. Um marcador de peso molecular (DNA Lambda concatemer; Rio Rad Lab.) foi inserido no primeiro poço de cada gel. Os géis foram corados por brometo de etídio e fotografados sob luz ultravioleta.

3.8. ANÁLISE COMPARATIVA DOS ISOLADOS BACTERIANOS

Os perfis cromossômicos observados foram denominados por letras em ordem alfabética sequencial. A relação de similaridade entre dois isolados foi estimada com base nos critérios de interpretação para os padrões de fragmentos de bandas produzidos pela digestão do DNA cromossômico segundo TENOVER *et al.* (1995), de acordo com as categorias de relacionamento genético e epidemiológico:

Isolados indistintos: dois isolados são considerados geneticamente idênticos quando os padrões de fragmentos de restrição presentes em ambos os isolados, apresentarem o mesmo número de bandas e o mesmo peso molecular. A interpretação epidemiológica desses resultados é que os isolados são considerados como derivados de uma mesma cepa.

Isolados com estreita relação: um isolado é considerado muito relacionado às cepas do surto quando seu padrão de PFGE diferir do padrão da cepa do surto em duas ou três bandas.

Isolados possivelmente relacionados: um isolado é considerado possivelmente relacionado às cepas do surto quando as modificações consistem em até dois eventos genéticos independentes. Esse fato irá gerar diferenças de 4 a 6 bandas, que podem ser explicadas por simples inserções ou deleções de DNA ou de ganho e perda de sítios de restrição. Essas variações têm sido observadas entre isolados coletados em intervalos de tempos longos (> 6 meses) ou coletados de um grande número de pacientes envolvidos em surtos prolongados.

Isolados diferentes: um isolado é considerado diferente ou não relacionado ao surto, quando a cepa e seu padrão de PFGE diferem das cepas do surto por mudanças consistentes de três ou mais eventos genéticos independentes gerando sete ou mais bandas diferentes do padrão das cepas do surto.

3.9. DEFINIÇÃO DO TIPO DE COLONIZAÇÃO POR CEPAS MDR

À semelhança aos critérios utilizados para a colonização nasal pelo *S.aureus* (PADOVEZE, 1998), definimos como tipos de colonização:

persistente: pacientes com duas ou mais culturas positivas e consecutivas para a mesma cepa MDR.

transitória: pacientes com achado único positivo seguido de uma cultura negativa.

isolado único: achado único positivo sem acompanhamento posterior devido à alta, óbito ou transferência.

3.10. METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados através do programa Epi Info (versão 5, CDC, Atlanta, GA). A análise descritiva para caracterização dos grupos estudados foi realizada através de tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão. Para verificar associação ou comparar proporções utilizou-se o teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando necessário. Na comparação de variáveis contínuas ou ordenáveis entre 3 ou mais grupos foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis. Como medida de correlação linear foi utilizado o coeficiente de Pearson. Para verificar as variáveis que influenciam na colonização por bactéria multi droga resistentes foi utilizada análise de regressão logística para resposta dicotômica – modelo logito. Este modelo é descrito pela seguinte relação:

$g(x) = \log_e (\pi / 1 - \pi) = \text{média geral } (\beta_0) + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$ onde $\log_e (\pi / 1 - \pi)$ é o logito (ou transformação logística) e π é a probabilidade de apresentar a resposta positiva, sendo definida pela seguinte função:

$$\pi(x) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}$$

sendo $\beta_0, \dots, \beta_k$ os coeficientes estimados e $X_1, \dots, X_k$ as variáveis independentes. O critério de seleção de variáveis adotado foi o “stepwise”. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%.

4. RESULTADOS

4.1. AVALIAÇÃO DA TAXA GLOBAL DE COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIAS MDR

Durante o período de março de 1996 a junho de 1998 foram estudados 240 pacientes assistidos na UOPS – HC – UNICAMP, através de vigilância microbiológica de bactérias MDR em secreções respiratórias. Destes, 8 foram excluídos do estudo pelos seguintes motivos: 7 foram reinternações na UOPS e 1 paciente com hospitalização anterior a 1 ano e cultura positiva para bactérias MDR.

Dos 232 pacientes que entraram no estudo, foram analisados os fatores de risco para a colonização por bactérias MDR em geral e especificamente pelo ABMR. Para a análise microbiológica foi selecionada a primeira amostra de bactéria MDR positiva de cada caso. Destes pacientes, 59 (25,43%) foram colonizados por bactérias MDR durante a permanência nesta unidade (casos); 114 (49,13%) não houve crescimento bacteriano e em 59 (25,43%) foram isolados bactérias sensíveis (controles).

Foram coletadas amostras semanais de secreções respiratórias de todos os pacientes assistidos na UOPS, independente do tempo de internação. Os 232 pacientes deste estudo foram submetidos a pelo menos 1 coleta de material; 40 pacientes (17,24%) tiveram duas coletas; 11 (4,74%) tiveram tres coletas e 3 (1,29%) tiveram quatro coletas.

Foram coletadas no total 481 amostras de secreções respiratórias, das quais em 101 (21%) foram isoladas bactérias sensíveis; em 78 (16,21%) bactérias MDR e em 304 (63,2%) não houve crescimento bacteriano (culturas negativas). Das 179 amostras positivas, 130 (72,62%) foram microrganismos isolados na primeira coleta do paciente; 36 (27,69%) na segunda; 11 (6,14%) terceira e 2 (1,11%) na quarta. Das amostras positivas, 78 (43,57%) foram bactérias MDR, sendo que 45 (57,69%) foram isoladas na primeira coleta; 25 (32,05%) na segunda; 7 (8,97%) na terceira e 1 (1,28%) na quarta (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição das 481 amostras de secreções respiratórias de acordo com a positividade e classificação dos 179 isolados segundo o perfil de sensibilidade.

Nº DA COLETA	nº de pacientes	Culturas Positivas		Negativas	Total
		Não MDR	MDR		
Coleta 1	232	85	45	269	399
Coleta 2	40	11	25	27	61
Coleta 3	11	4	7	6	17
Coleta 4	3	1	1	2	4
Total		101	78	304	481

Dos 179 isolados, 101 (56,42%) foram de aspirado endotraqueal; 42 (23,46%) foram secreções de narina anterior e 36 (20,11%) secreções de orofaringe (Tabela 3).

Foram isolados 67 (37,43%) *Staphylococcus aureus* sensíveis; 55 (30,72%) ABMR; 21 (11,73%) SARO; 12 (6,7%) *Acinetobacter baumannii* sensíveis; 10 (5,58%) *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis; 10 (5,58%) *Enterobacter cloacae* sensíveis; 2 (1,11%) *Enterobacter aerogenes* sensíveis e 2 (1,11%) *Pseudomonas aeruginosa* MDR (PAMR) (Gráfico 2; Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos 179 isolados de acordo com o local da colonização e tipo de microrganismos isolados.

Microrganismo	Coleta 1			Coleta 2			Coleta 3			Coleta4	Total
	SET	SNA	SOF	SET	SNA	SOF	SET	SNA	SOF	SET	
ABMR	28		3	14		4	4		1	1	55
SARO	6	4	2	5	1	1	1		1		21
<i>P. aeruginosa</i>	5		2	2			2			1	10
<i>E. cloacae</i>	4		2	2							10
<i>E. aerogenes</i>	1					1					2
<i>S. aureus</i>	13	32	16	1	4			1			67
<i>A. baumannii</i>	9		1			1	1				12
PAMR	1					1					2
Total	67	36	26	24	5	8	8	1	2	2	179

SET= secreção de aspirado traqueal; SNA= secreção de narina anterior; SOF= secreção de orofaringe;
 ABMR= *Acinetobacter baumannii* MDR; SARO = *S.aureus* MDR; PAMR = *P.aeruginosa* MDR.

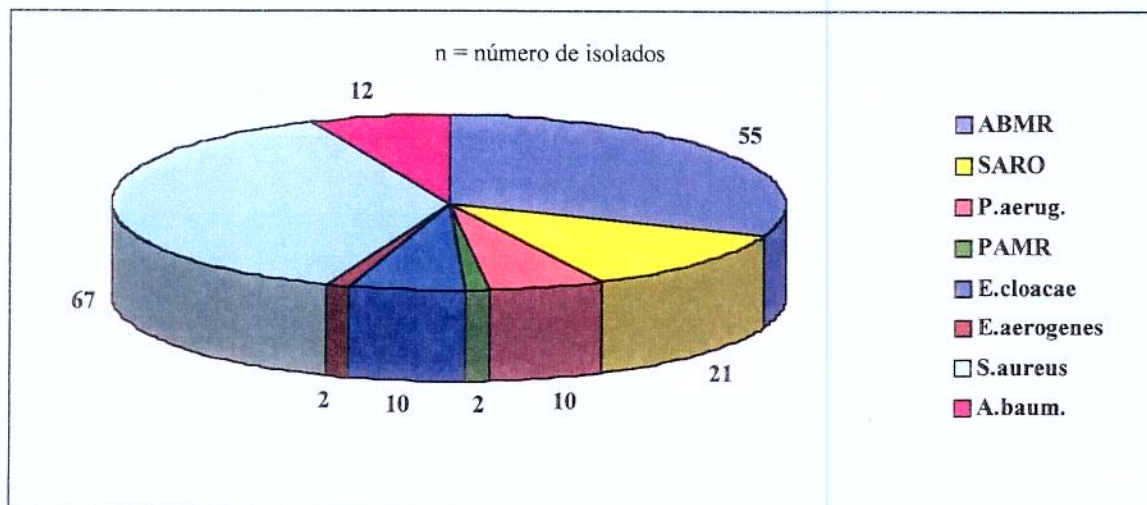


Gráfico 2: Distribuição dos 179 isolados de acordo com a espécie e perfil de sensibilidade.

Dos 59 pacientes que apresentaram pelo menos uma coleta positiva para bactérias MDR (casos), 40 (67,79%) colonizaram por ABMR isoladamente; 9 (15,25%) por ABMR e SARO na mesma coleta; 8 (13,55%) por SARO isoladamente; 1 (1,69%) por ABMR e PAMR na mesma coleta e 1 (1,69%) por PAMR isoladamente (Gráfico 3). Em 50 (84,74%) casos a colonização foi por isolado único e em 9 (15,25%) por isolados persistentes (Tabela 5).

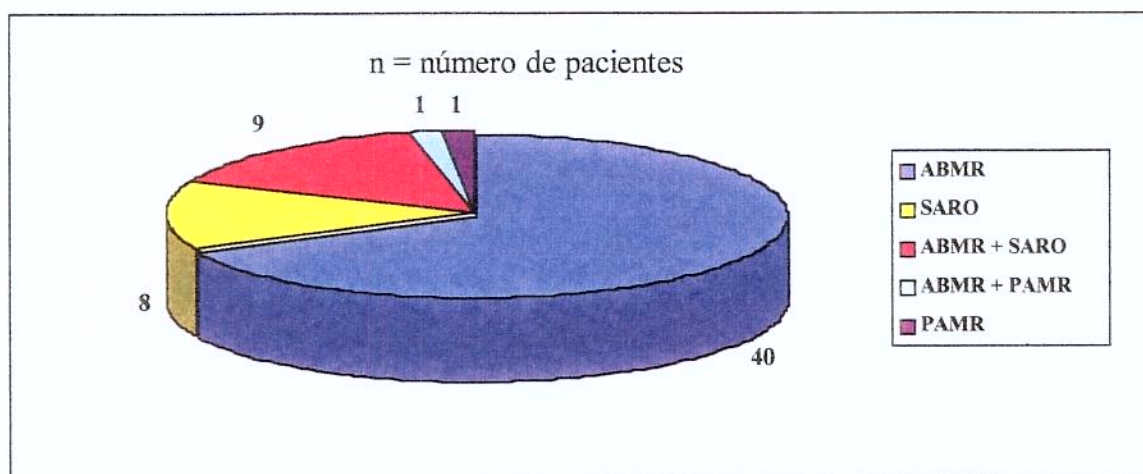


Gráfico 3: Distribuição dos 59 casos de acordo com o microrganismo MDR colonizante

Tabela 4: Distribuição dos 23 pacientes colonizados por mais de um microrganismo na mesma coleta de acordo com o número da coleta e perfil de sensibilidade.

Nº DA COLETA	Nº de pacientes	<u>2 microrganismos</u>		<u>3 microrganismos</u>	
		MDR	Sensíveis	MDR	Sensíveis
Coleta 1	17	8	6		3
Coleta 2	4		4		
Coleta 3	2		2		
Total	23	10	10		3

Tabela 5: Distribuição dos 59 casos de acordo com o tipo de colonização.

Microrganismos	Isolado Único	Persistente
ABMR	35	5
SARO	6	2
ABMR+SARO	7	2
ABMR+PAMR	1	
PAMR	1	
Total	50	9

ABMR = *A.baumannii* MDR; SARO = *S.aureus* MDR; PAMR = *P.aeruginosa* MDR

A análise das medidas de posição e dispersão do tempo até o diagnóstico da colonização (Tabela 6) demonstrou que o tempo médio para colonização por bactérias MDR foi de 9,9 dias (variação de 3 a 25 dias; mediana= 9 dias). Para o ABMR o tempo médio foi 9,5 dias (3 a 25 dias; mediana= 8 dias); para SARO foi 12 dias (8 a 24 dias; mediana= 10,5 dias); para a PAMR foi 9 dias; para ABMR + SARO foi 10 dias (5 a 16 dias; mediana= 10 dias) e para ABMR + PAMR foi de 8 dias (Gráfico4).

Tabela 6: Medidas de posição e dispersão do tempo até a colonização de acordo com o agente.

AGENTE	Nº	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
ABMR	40	9,5	8,0	4,8460	3	25
SARO	8	12,0	10,5	5,2644	8	24
PAMR	2	8,5	8,5	0,7071	8	9
ABMR+SARO	9	10,0	10,0	3,4641	5	16
Total	59	9,9	9,0	4,6434	3	25

ABMR = *A.baumannii* MDR; SARO = *S.aureus* MDR; PAMR = *P.aeruginosa* MDR

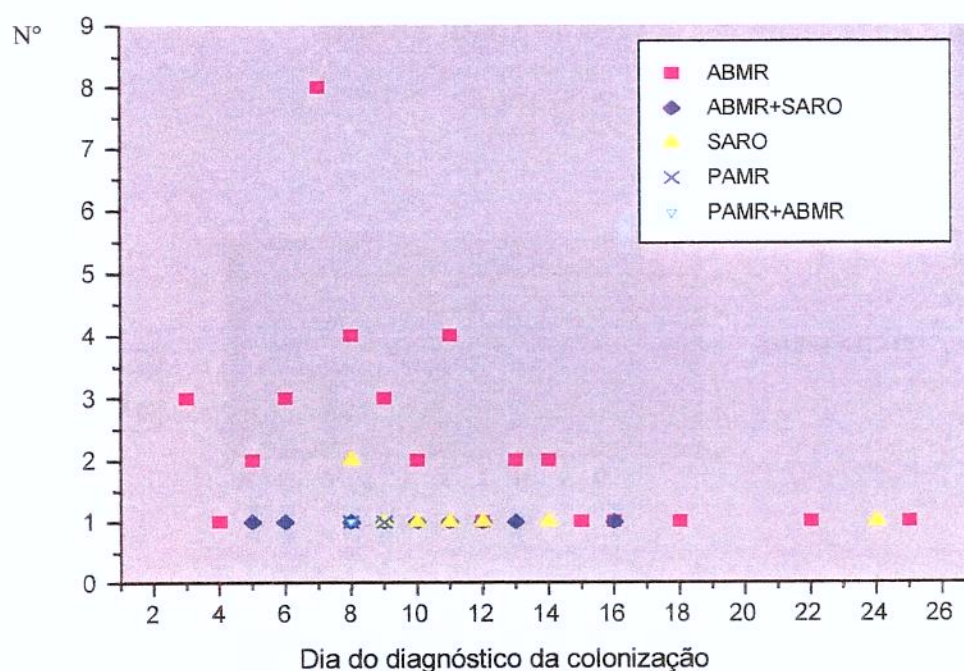


Gráfico 4: Distribuição dos 59 casos de acordo com o dia de diagnóstico da colonização e a espécie MDR colonizante.

Dos pacientes colonizados por bactérias MDR, 5% tiveram o diagnóstico da colonização com 3 dias de internação; 27% entre 4 e 7 dias; 56% entre 8 e 14 dias e 12% após 14 dias da internação.

O Gráfico 5 mostra a distribuição do número de pacientes colonizados de acordo com o mês e ano pelo ABMR isoladamente ou em associação com outro agente etiológico (n=50) comparativamente com as demais bactérias MDR isoladas (n=9).

Dos 59 casos, 15 (25,42%) colonizaram no ano de 1996; 29 (49,15%) em 1997 e 15 (25,42%) em 1998, com uma média 2,5 pacientes colonizados/mês. Destes, 50 pacientes (84,74%) colonizaram por ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria MDR e a distribuição foi de 12 (24,0 %) pacientes em 1996; 26 (52,0%) em 1997 e 12

(24,0%) em 1998, com uma média de 2 pacientes colonizados/mês (Gráfico 5). A Tabela 7 mostra o antibiograma dos isolados de ABMR e SARO.

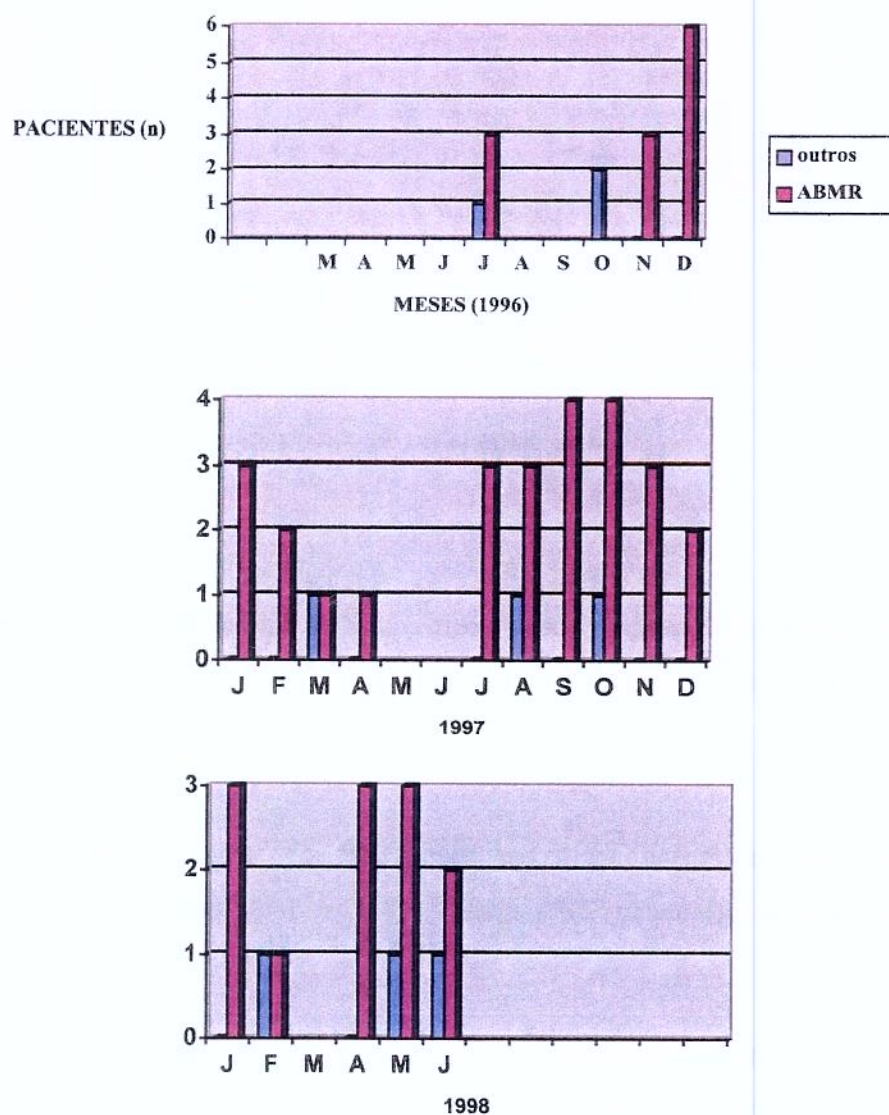


Gráfico 5: Distribuição comparativa do número de pacientes colonizados por ABMR isoladamente ou em associação com outra bactéria (n=50) e pelas demais bactérias MDR (n=9), de acordo com o mês e o ano (março de 1996 a junho de 1998).

Tabela 7: Perfil de sensibilidade dos isolados de ABMR e SARO de acordo com o antibiograma.

Antimicrobiano	ABMR		SARO	
	Número de cepas Sensíveis(%)	Testadas	Número de cepas Sensíveis(%)	Testadas
VAN	0	29	20 (100)	20
CFZ	0	29	0	9
CAZ	11 (21,5)	51	—	—
CRO	2 (4,2)	47	—	—
CFO	0	6	0	7
CTX	2 (10,0)	20	0	7
TEI	—	—	15 (100)	15
IPM	49 (100)	49	—	—
AMI	7 (14,2)	49	1 (9,0)	11
GEN	1 (2,0)	50	1 (5,5)	18
NET	4 (8,1)	49	16 (88,8)	18
TOB	1 (4,7)	21	2 (14,2)	14
AMP	0	28	0	16
OXA	—	—	0	20
OFLO	14 (35,0)	40	0	7
CIPRO	13 (27,0)	48	0	7
PEFLO	11 (35,4)	31	0	16
ERI	0	19	0	10
CLO	0	19	0	10
TETRA	1 (5,0)	20	1 (7,6)	13
CARBE	0	14	—	—
TIC	18 (64,2)	28	—	—
CLINDA	—	—	2 (11,7)	17
CPM	3 (15,7)	19	—	—
SMZ+TMP	1 (2,0)	49	3 (16,6)	18
SAM	14 (100)	14	—	—

VAN=vancomicina; CFZ= cefazolina; CAZ= ceftazidima; CRO= ceftriaxona; CFO= ceftioxima; CTX= cefotaxima; TEI= teicoplanina; IPM= imipenem; AMI= amicacina; GEN= gentamicina; NET= netilmicina; TOB= tobramicina; AMP= ampicilina; OXA= oxacilina; OFLO= ofloxacina; CIPRO= ciprofloxacina; PEFLO= pefloxacina; ERI= eritromicina; CLO= cloranfenicol; TETRA= tetraciclina; CARBE= carbenicilina; TIC= ticarcilina+clavulanato; CLINDA= clindamicina; CPM= cefepima; SAM= ampicilina+subactan; SMZ+TMP= sulfametoxazol+trimetoprima.

4.2. AVALIAÇÃO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICA DA POPULAÇÃO EXPOSTA AOS RISCOS DE COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIAS MDR

A média de idade dos casos foi de 51,8 anos (17 a 87 anos) e dos controles de 50,3 anos (14 a 88 anos). Quarenta (67,79%) dos casos e 115 (66,47%) dos controles eram pacientes com idade superior a 40 anos (Tabela 8).

Tabela 8: Distribuição dos 59 casos e 173 controles por faixa etária .

Idade	Frequência (%)		Total
	Casos	Controles	
14-20	3 (5,08)	7 (4,05)	10 (4,31)
21-30	11 (18,64)	24 (13,87)	35 (15,09)
31-40	5 (8,47)	27 (15,61)	32 (13,79)
41-50	5 (8,47)	26 (15,03)	31 (13,36)
51-60	13 (22,03)	35 (20,23)	48 (20,69)
> 60	22 (37,29)	54 (31,21)	76 (32,76)
Total	59 (100)	173 (100)	232 (100)

A Tabela 10 apresenta a avaliação clínico epidemiológica dos 59 casos e 173 controles. Quarenta e um (69,5%) dos casos e 109 (63%) dos controles eram do sexo masculino ($p=0,368$). Para 55 (93,22%) casos e 144 (83,24%) controles foi o primeiro atendimento hospitalar; 4 (6,78%) casos e 28 (16,19%) controles tiveram internação anterior no HC-UNICAMP; nenhum dos casos e apenas 1 (0,57%) controle teve internação prévia em outro hospital. Desta amostra, 47 (79,6%) casos e 106 (61,2%) controles eram pacientes portadores de doenças neurológicas ($p=0,024$). Tiveram alta domiciliar 14 casos (23,73%) e 84 controles (48,55%); foram internados no HC 20 (33,9%) casos e 55 (31,79%) controles e transferidos para outros hospitais 9 (15,25%) casos e 12 (6,94%)

controles. O tempo médio de internação na UOPS foi de 13,9 dias (variação de 3 a 29 dias; desvio padrão de 6,15 dias) para casos e de 9,8 dias (variação de 1 a 43 dias; desvio padrão de 7,05 dias) para controles.

A taxa de mortalidade foi de 28,8% para os casos e de 12,14% para os controles ($p=0,01$). Sete (41,17%) dos casos e 11 (52,38%) dos controles tiveram a doença neurológica de base diretamente relacionada com a causa do óbito e 2 (11,76%) dos casos e 1 (4,76%) dos controles tiveram o óbito relacionado com infecções adquiridas no pronto-socorro (Tabelas 9 e 10).

Tabela 9: Distribuição dos 38 pacientes que evoluíram à óbito de acordo com as causas relatadas no atestado de óbito.

CAUSAS ÓBITO	Frequência (%)	
	Casos	Controles
Insuficiência respiratória aguda	4 (23,52)	4 (19,04)
Septicemia	2 (11,76)	1 (4,76)
Isquemia cerebral	3 (17,64)	2 (9,52)
Hemorragia cerebral	3 (17,64)	7 (33,33)
Hemorragia digestiva alta	1 (5,88)	2 (9,52)
Doenças de fígado/pancreas	1 (5,88)	
Cardiopatia crônica	1 (5,88)	
TCE	1 (5,88)	2 (9,52)
Politrauma	1 (5,88)	1 (4,76)
FAF		1 (4,76)
Doenças gastrointestinais		1 (4,76)
Doenças infecciosas		
Total	17 (100)	21 (100)

Tabela 10: Distribuição dos 59 casos e 173 controles de acordo com os dados de identificação e da hospitalização.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO E DA HOSPITALIZAÇÃO	Freqüência (%)	
	Controles (n=173)	Casos (n=59)
Sexo		
Feminino	64 (37,00)	18 (30,50)
Masculino	109 (63,00)	41 (69,50)
Dados da hospitalização		
Primeira internação	144 (83,24)	55 (93,22)
Internação prévia no HC	28 (16,19)	4 (6,78)
Internação prévia em outro hospital	1 (0,57)	0
Especialidades		
Neurocirurgia	69 (39,88)	25 (42,36)
Neuroclínica	37 (21,39)	22 (37,28)
Retaguarda	15 (8,67)	6 (10,16)
Cirurgia do trauma	12 (6,94)	1 (1,70)
Gastroclínica	11 (6,36)	1 (1,70)
Traumatologia	6 (3,47)	1 (1,70)
Urologia	0	1 (1,70)
Pneumologia	3 (1,73)	1 (1,70)
Cirurgia vascular	2 (1,16)	1 (1,70)
Outras	18 (10,40)	
Doenças		
TCE	25 (14,45)	17 (28,81)
AVCH	33 (19,07)	7 (11,86)
AVCI	22 (12,73)	16 (27,12)
Politrauma	13 (7,52)	3 (5,08)
Outras neuropatias	11 (6,36)	2 (3,38)
Doença de fígado/pâncreas	8 (4,62)	1 (1,70)
Tumor SNC	6 (3,47)	2 (3,38)
Aneurisma do SNC	7 (4,05)	
HDA	7 (4,05)	
Pneumonia	2 (1,15)	3 (5,09)
Doença vascular	3 (1,73)	1 (1,70)
Insuficiência respiratória aguda	3 (1,73)	1 (1,70)
Doença hemato/oncológica	3 (1,73)	
Septicemia	3 (1,73)	
Demais processos infecciosos	3 (1,73)	1 (1,70)
Outras	24 (13,88)	5 (8,48)
Condições de Saída		
Alta	84 (48,55)	14 (23,73)
Transferência	12 (6,94)	9 (15,26)
Internação	56 (32,37)	19 (32,20)
Óbito	21 (12,14)	17 (28,81)

Dos 19 casos e 56 controles encaminhados para as unidades de internação do HC-UNICAMP, 07 (36,84%) casos e 29 (51,78%) controles foram para as unidades de neurologia clínica ou cirúrgica; 5 (26,31%) casos e 9 (16,07%) controles foram para a enfermaria de retaguarda do pronto-socorro e os demais para as diversas unidades do hospital (Tabela 11).

Tabela 11: Distribuição dos casos e controles internados no HC-UNICAMP de acordo com as unidades de internação.

INTERNAÇÕES (Unidades - HC)	Frequência (%)		Total
	Casos	Controles	
Neurocirurgia	2 (10,52)	26 (46,42)	28 (37,33)
Neuroclínica	5 (26,31)	3 (5,35)	7 (9,33)
Retaguarda	5 (26,31)	9 (16,07)	14 (18,66)
Cirurgia do Trauma	1 (5,26)	3 (5,35)	4 (5,33)
Nefrologia		1 (1,78)	1 (1,33)
Cardiologia	1 (5,26)	1 (1,78)	2 (2,66)
Pneumologia		2 (3,57)	2 (2,66)
Cirurgia Torácica	1 (5,26)		1 (1,33)
Gastroclínica		2 (3,57)	2 (2,66)
Traumatologia	1 (5,26)	4 (7,14)	5 (6,66)
Moléstias Infectocontagiosas	1 (5,26)		1 (1,33)
Oftalmologia		3 (5,35)	3 (4,00)
Unidade de Terapia Intensiva		1 (1,78)	1 (1,33)
Outras	2 (10,52)	1 (1,78)	3 (4,00)
Total	19	56	75 (100)

Dos 149 pacientes que fizeram uso de antimicrobianos durante a permanência na UOPS, 58 (38,9%) eram casos e 91 (61%) controles ($p=0,004$). Deste total, 84 (56,37%) utilizaram penicilinas; 77 (51,67%) aminoglicosídeos; 45 (30,20%) cefalosporinas de 3ª geração; 21 (14,09%) cefasloporinas de 1ª geração; 8 (5,36%) imidazólicos; 7 (4,69%) miscelânea (cloranfenicol ou sulfametoxazol + trimetoprima); 6 (4,02%) macrolídeos; 3 (2,01%) carbapenens; 3 (2,01%) lincosamídeos; 2 (1,34%) glicopeptídeos e 1 (0,67%) monobactams (Tabela 12).

Tabela 12: Distribuição dos 149 pacientes que fizeram uso de antibiótico de acordo com o tipo e número de drogas utilizadas.

Antimicrobianos	NÚMERO DE PACIENTES			Total (% de utilização)
	1 ATB	2 ATB	3 ATB	
Cefalosporinas				
1º geração	19	1	1	21 (14,09)
3º geração	22	4	19	45 (30,20)
Fluoroquinolonas	14	4	2	20 (13,42)
Penicilinas	49	29	6	84 (56,37)
Aminoglicosídeos	30	45	2	77 (51,67)
Macrolídeos	4	1	1	6 (4,02)
Miscelânea	7			7 (4,69)
Glicopeptídeos	1		1	2 (1,34)
Lincosamídeos	2	1		3 (2,01)
Imidazólicos	1	5	2	8 (5,36)
Carbapenens		1	2	3 (2,01)
Monobactams		1		1 (0,67)
Total	149	92	36	

ATB= antibiótico

4.3. AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIAS MDR.

Foram analisadas variáveis categóricas e contínuas como fatores de risco associados com a colonização por bactérias MDR. A análise estatística foi através de regressão logística uni e multivariada.

As variáveis categóricas estudadas foram: sexo, uso de ventilação mecânica, nebulização, cateter central, corticoesteróides, dreno, sonda vesical de demora, sonda nasogástrica, antibióticos prévios e solução de continuidade de pele. A Tabela 13 demonstra as variáveis categóricas estudadas como fatores de risco para colonização por bactérias MDR na UOPS.

Tabela 13: Distribuição dos 59 casos e 173 controles de acordo com as variáveis categóricas estudadas como fatores de risco para colonização.

VARIÁVEIS	Frequência (%)	
	Controles	Casos
Sexo		
Masculino	109 (63)	41 (69)
Feminino	64 (37)	18 (30)
Ventilação mecânica	33 (19)	47 (80)
Nebulização	22 (13)	17 (29)
Cateter central	23 (13)	7 (12)
Corticoterapia	33 (19)	13 (22)
Solução de continuidade de pele	10 (6)	8 (14)
Dreno	9 (5)	4 (68)
Sonda vesical de demora	109 (63)	55 (93)
Sonda nasogástrica	60 (50)	46 (78)
Antibióticoterapia prévia		
não usou	86 (50)	16 (27)
usou 1 ou 2 drogas	73 (42)	32 (54)
usou mais que 2 drogas	14 (8)	11 (19)

As variáveis contínuas estudadas foram: idade, tempo de internação na UOPS e tempo de uso de ventilação mecânica, nebulização, cateter central, sonda vesical de demora, sonda nasogástrica, dreno, corticoesteróides e antibióticos (Tabela 14).

A análise das variáveis categóricas e contínuas através da regressão logística univariada (Tabela 14) apontou como fatores de risco significativamente associados: uso e tempo de uso de ventilação mecânica, uso de nebulização, uso e tempo de uso de sonda nasogástrica, uso e tempo de uso de sonda vesical de demora e uso prévio de antibióticoterapia. Não demonstraram associação significativa os seguintes fatores: idade, tempo de uso de nebulização, uso e tempo de uso de cateter central, uso e tempo de uso de corticoterapia, presença de solução de continuidade de pele, uso e tempo de uso de drenos e tempo de internação na UOPS.

Utilizando-se a regressão logística multivariada com as variáveis selecionadas da tabela 14 e aplicando o critério de seleção “stepwise” obteve-se o modelo final no qual permaneceram aquelas com $p \leq 0,05$.

Tabela 14: Resultados da regressão logística univariada para colonização por bactérias MDR na UOPS.

VARIÁVEL	p-valor	Odds Ratio	IC 95%
Idade	0,6018	1,004	0,989; 1,020
Uso de VM	0,0001	16,616	7,938; 34,782
Tempo de VM	0,0001	1,309	1,199; 1,429
Uso de NB	0,0054	2,778	1,353; 5,704
Tempo de NB	0,0955	1,060	0,990; 1,136
Uso de CAT	0,7775	0,878	0,356; 2,166
Tempo de CAT	0,5289	1,030	0,940; 1,128
Uso de CORT	0,6229	1,199	0,582; 2,471
Tempo de CORT	0,9312	0,998	0,952; 1,046
Uso SNG	0,0001	6,664	3,340; 13,295
Tempo de SNG	0,0001	1,162	1,092; 1,235
SCP	0,0608	2,557	0,958; 6,822
Uso de DRE	0,6501	1,325	0,393; 4,474
Tempo de DRE	0,7045	1,030	0,884; 1,200
Uso de SVD	0,0001	8,073	2,795; 23,323
Tempo de SVD	0,0064	1,068	1,019; 1,120
TI na UOPS	0,9749	1,001	0,956; 1,047
ATB $\leq$ 2 drogas	0,0130	2,356	1,198; 4,634
ATB $>$ 2 drogas	0,0031	4,223	1,628; 10,954

VM= ventilação mecânica; NB= nebulização; CAT= cateter vascular central; CORT= corticóide; SNG= sonda nasogástrica; SCP= solução de continuidade de pele; DRE= dreno; SVD= sonda vesical de demora; TI= tempo de internação; ATB= antibióticoterapia; IC= intervalo de confiança de 95% para o odds ratio.

Os resultados da avaliação dos fatores de risco associados com a colonização por patógenos MDR através da regressão logística multivariada, mostraram que o melhor conjunto de variáveis que influenciam na colonização foram: uso de ventilação mecânica ($p=0,0001$); uso de sonda nasogástrica ($p=0,047$) e tempo de uso de dreno ($p=0,023$) (Tabela 15).

Tabela 15: Resultados da regressão logística multivariada para colonização por bactérias MDR na UOPS.

Variável	Coefficiente de regressão	p-valor	OR	IC 95%
Intercepto	- 2,9621	0,0001		
Tempo de DRE	0,1928	0,0236	1,213	1,026; 1,433
Uso VM	2,6245	0,0001	13,797	5,831; 32,646
Uso SNG	0,8489	0,0471	2,337	1,011; 5,403

DRE=dreno; VM= ventilação mecânica; SNG= sonda nasogastrica; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança de 95% para o odds ratio.

4.4. AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA COLONIZAÇÃO POR ABMR

A análise das variáveis categóricas e contínuas através da regressão logística univariada (Tabela 16) apontou como fatores de risco significativamente associados com a colonização por ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria MDR: uso e tempo de uso de ventilação mecânica, uso de nebulização, uso e tempo de uso de sonda nasogástrica, uso e tempo de uso de sonda vesical de demora e uso prévio de até 2 antibióticos. Não demonstraram associação significativa os seguintes fatores: idade, tempo de uso de nebulização, uso e tempo de uso de cateter central, uso e tempo de uso de corticoterapia, presença de solução de continuidade de pele, uso e tempo de uso de drenos e tempo de internação na UOPS.

Tabela 16: Resultados da regressão logística univariada para colonização por ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria MDR na UOPS.

VARIÁVEL	p-valor	Odds Ratio	IC 95%
Idade	0,2524	1,010	0,993; 1,027
Uso de VM	0,0001	24,073	10,20; 57,840
Tempo de VM	0,0001	1,266	1,164; 1,376
Uso de NB	0,0061	2,821	1,344; 5,924
Tempo de NB	0,1234	1,055	0,986; 1,129
Uso de CAT	0,7993	1,125	0,453; 2,798
Tempo de CAT	0,2642	1,053	0,962; 1,154
Uso de CORT	0,9725	1,014	0,463; 2,219
Tempo de CORT	0,5282	0,983	0,931; 1,038
Uso de SNG	0,0001	7,030	3,301; 14,972
Tempo de SNG	0,0001	1,158	1,089; 1,231
SCP	0,5056	1,444	0,489; 4,264
Uso de DRE	0,5805	0,648	0,139; 3,022
Tempo de DRE	0,6745	0,959	0,790; 1,164
Uso de SVD	0,0004	13,655	3,215; 58,004
Tempo de SVD	0,0094	1,066	1,016; 1,119
TI na UOPS	0,6212	0,988	0,940; 1,038
ATB ≤ 2 drogas	0,0392	2,085	1,037; 4,192
ATB > 2 drogas	0,153	2,112	0,757; 5,890

VM= ventilação mecânica; NB= nebulização; CAT= cateter vascular central; CORT= corticóide; SNG= SONDA NASOGÁSTRICA; SCP= solução de continuidade de pele; DRE= dreno; SVD= sonda vesical de demora; TI= tempo de internação; ATB= antibióticoterapia; IC= intervalo de confiança de 95% para o odds ratio.

Utilizando-se a regressão logística multivariada com as variáveis selecionadas da tabela 16 e aplicando o critério de seleção “stepwise” obteve-se o modelo final no qual permaneceram aquelas com $p \leq 0,05$.

Os resultados da avaliação dos fatores de risco associados com a colonização por ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria MDR através da regressão logística multivariada, demonstrou que duas variáveis permaneceram significativamente associadas com a colonização: uso de ventilação mecânica ($p=0,0001$) e a idade (Tabela 17).

Tabela 17: Resultados da regressão logística multivariada para colonização por ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria MDR na UOPS.

Variável	Coefficiente de regressão	p-valor	OR	IC 95%
Intercepto	- 4,1588	0,0001		
Uso VM	3,3015	0,0001	27,153	11,002; 67,016
Idade	0,0206	0,0509	1,021	1,000; 1,042

VM= ventilação mecânica; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança de 95% para o odds ratio.

4.5. MODELO PREDITIVO DA EVOLUÇÃO NA COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIAS MDR E POR ABMR ISOLADAMENTE OU ASSOCIADO A OUTRA BACTÉRIA MDR.

A tabela 18 ilustra as probabilidades de colonização por bactérias MDR em geral e pelo ABMR como único isolado ou em associação com outra bactéria MDR. As probabilidades foram calculadas com base nos coeficientes determinados pela análise de regressão logística multivariada.

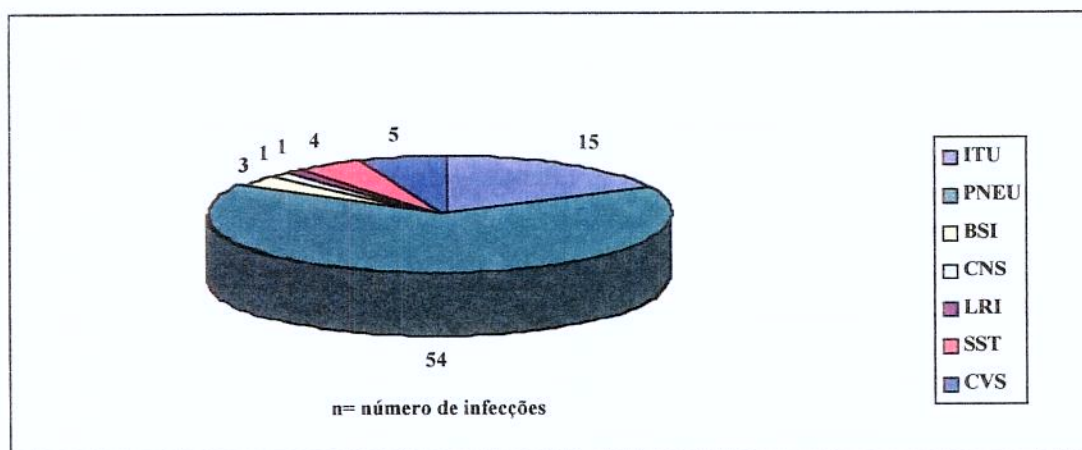
Tabela 18: Probabilidade de colonização por bactérias MDR e especificamente pelo ABMR isoladamente ou associado a outra bactéria, na UOPS – HC – UNICAMP.

VARIÁVEIS	Probabilidade
Colonização por bactérias MDR (n=59)	
2 dias de uso de DRE	7%
Uso SNG	11%
8 dias de uso de DRE	20%
4 dias de uso de DRE + SNG	21%
7 dias de DRE + SNG	32%
Uso VM	42%
14 dias de DRE	44%
10 dias de DRE + SNG	45%
Uso VM + SNG	62%
3 dias de DRE + uso VM + SNG	75%
Colonização por ABMR (n=50)	
14 a 30 anos	
31 a 50 anos	2%
51 a 60 anos	3%
61 a 70 anos	4%
71 a 80 anos	5%
> 81 anos	6%
17 anos e uso VM	7%
27 anos e uso VM	35%
37 anos e uso VM	42%
47 anos e uso VM	47%
57 anos e uso VM	52%
67 anos e uso VM	57%
77 anos e uso VM	62%
87 anos e uso VM	67%
	71%

4.6. INFECÇÕES HOSPITALARES (IH) NA UOPS

Dos 232 pacientes analisados, 69 (29,74%) adquiriram infecção durante a permanência na UOPS sendo diagnosticados 83 episódios de IH (Gráfico 4). Dos pacientes infectados, 35 (50,72%) eram casos e 34 (49,28%) controles ($p=0,001$).

Foram diagnosticadas 54 (65,06%) pneumonias; 15 (18,07%) infecções do trato urinário; 5 (6,02%) infecções do sistema cardio-vascular; 4 (4,81%) infecções de pele e tecidos moles; 3 (3,61%) infecções da corrente sanguínea; 1 (1,20%) infecção do trato respiratório inferior e 1 (1,20%) infecção do sistema nervoso central (Gráfico 6)



ITU=infecção do trato urinário; PNEU=pneumonia; BSI=infecção da corrente sanguínea; CNS= infecção do sistema nervoso central; LRI= infecção do trato respiratório inferior; SST=infecção de pele e tecido mole; CVS= infecção do sistema cardio vascular.

Gráfico 6: Distribuição dos 83 episódios de infecções hospitalares adquiridas na UOPS por 69 pacientes de acordo com a localização topográfica.

A densidade de incidência de IH foi de 32,79 infecções por 1.000 pacientes/dia; a de pneumonia associada à ventilação mecânica foi de 64,23 pneumonias/1.000 ventiladores-dia; a taxa de infecção urinária associada ao uso de sonda vesical de demora foi de 8,46 infecções urinárias/1.000 sonda vesicais-dia e a taxa de infecção sangüínea relacionada a cateter central foi de 8,23 infecções sangüíneas/ 1.000 cateteres-dia.

4.7. ANÁLISE MOLECULAR DOS ISOLADOS DE ABMR

Do total de 55 isolados de ABMR na UOPS, foram estudados os perfis genômicos de 30 destas cepas (54,5%), aplicando-se os métodos de análise do DNA plasmidial e do DNA genômico pela técnica de PFGE. Foram utilizadas como cepas controles 20 ABMR isolados em pacientes hospitalizados em outras unidades do HC-UNICAMP durante o mesmo período. Para a descrição do estudo molecular, cada perfil plasmidial e genômico foi denominado por letras maiúsculas e sequenciais do alfabeto romano.

Através da análise do perfil do DNA plasmidial das 30 cepas de ABMR foi possível identificar 13 diferentes perfis plasmidiais, sendo: 9 cepas com perfil A; os perfis K; G; E; H e I foram detectados em duas cepas para cada perfil e os perfis B; C; D; F; J; L e M estiveram presentes isoladamente. A Figura 1 mostra 9 dos 13 diferentes perfis plasmidiais encontrados na coleção deste estudo. O perfil plasmidial predominante A foi caracterizado pela presença de uma banda mais leve com peso molecular próximo a 5.012 Kb e uma segunda banda de 8.066 Kb (Figura 1; Canaleta 4). O perfil B (Figura 1; Canaleta 5) apresentou-se com as duas bandas anteriormente citadas, porém com a presença de mais uma banda de alto peso molecular que o diferenciou do perfil A. O perfil L (Figura 1; Canaleta 3) foi detectado em apenas uma cepa, e também apresenta as duas bandas plasmidiais com os mesmos pesos moleculares do perfil A porém com a presença de mais dois plasmídios, um de peso molecular menor que 5.012 e outro maior que 8.066. Como pode ser observado na Figura 1, identificou-se uma boa diversidade de perfis plasmidiais, apesar do perfil A estar presente em 1/3 das cepas estudadas.

A análise do DNA genômico por PFGE mostrou apenas 3 perfis entre as 30 cepas de ABMR estudadas. Dois perfis foram predominantes, o perfil A presente em 16 cepas, o perfil B detectado em 13 cepas e o perfil C apenas de uma cepa. A Figura 2 exibe os perfis de PFGE A, B e C e o perfil D correspondente a uma das cepas controle. Dentre as 20 cepas controle houve uma maior diversidade de perfis com a presença de 8 diferentes perfis de DNA genômico. No entanto, os perfis predominantes A e B presentes nas cepas da coleção do estudo, também foram identificados em 7 e 6 cepas controles, respectivamente. A Figura 3 mostra alguns perfis de DNA genômico presentes nas cepas controles.

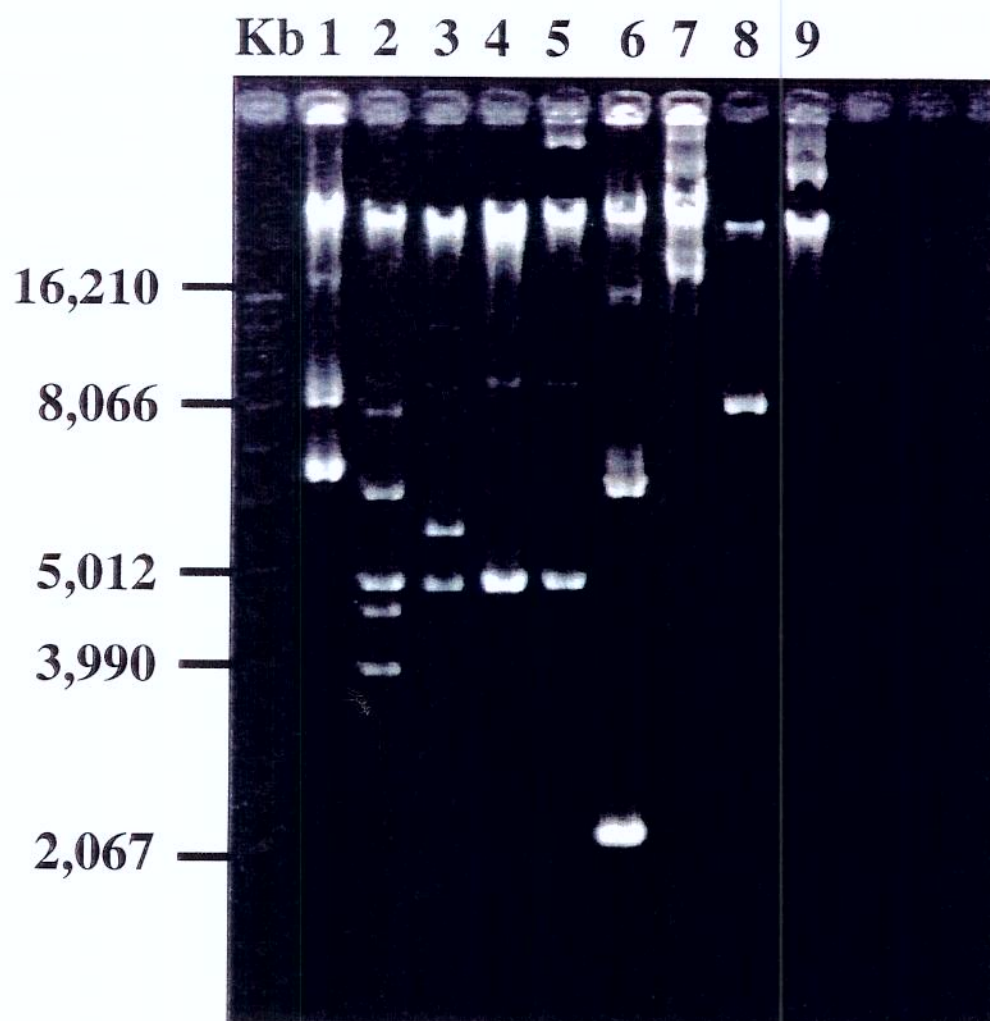


Figura 1: Perfis representativos de DNA plasmidial das cepas de ABMR isoladas em pacientes assistidos na UOPS - HC- UNICAMP.

Kb- peso molecular; Canaletas 1,2,3,4,5,6,7,8 e 9 representam os perfis plasmidiais: E, H, L, A, B, G, M, F e C respectivamente.

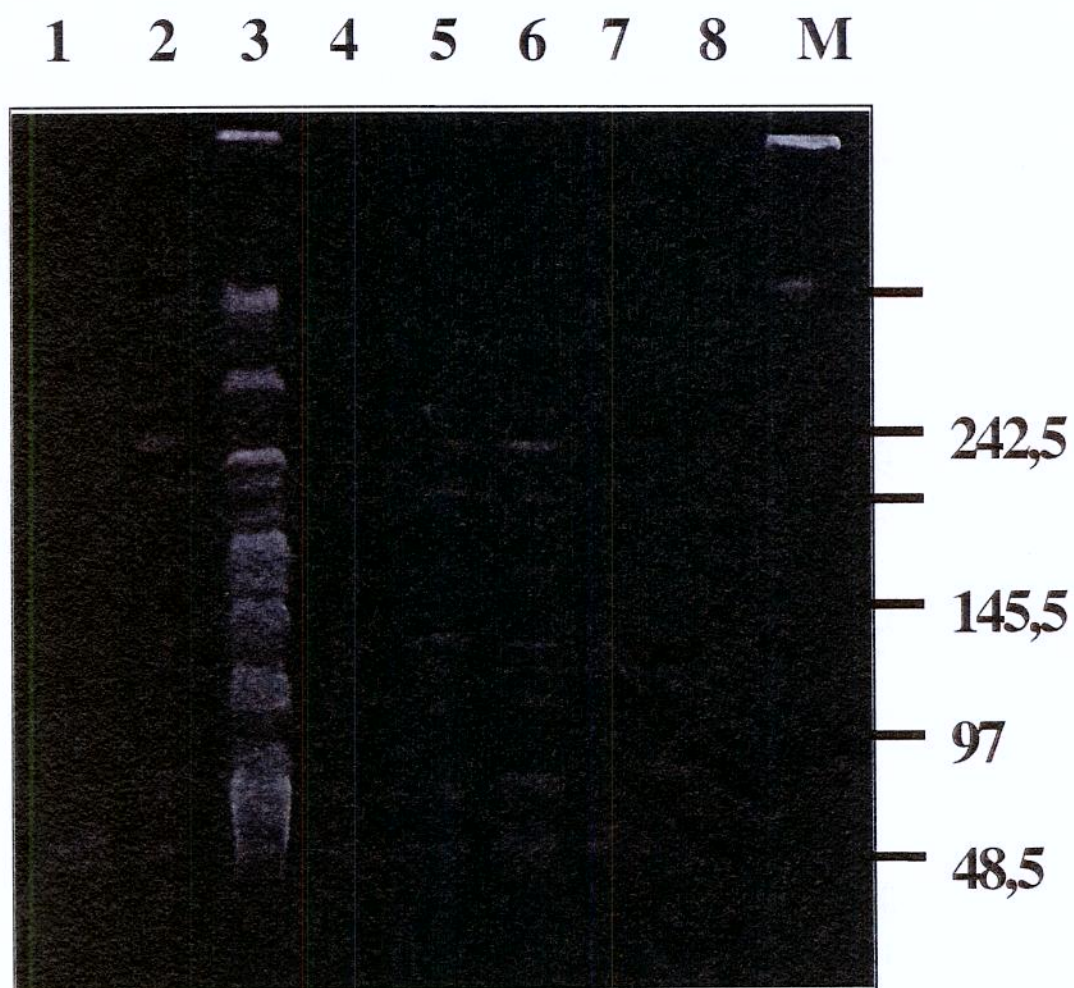


Figura 2: Perfis representativos de DNA genômico por PFGE das cepas de ABMR isoladas em pacientes assistidos na UOPS – HC - UNICAMP.

M- Peso molecular. Canaletas 1, 4 e 7- perfil A. Canaletas 2, 5 e 6 – perfil B. Canaleta 8- perfil C. Canaleta 3 – cepa controle, perfil D.

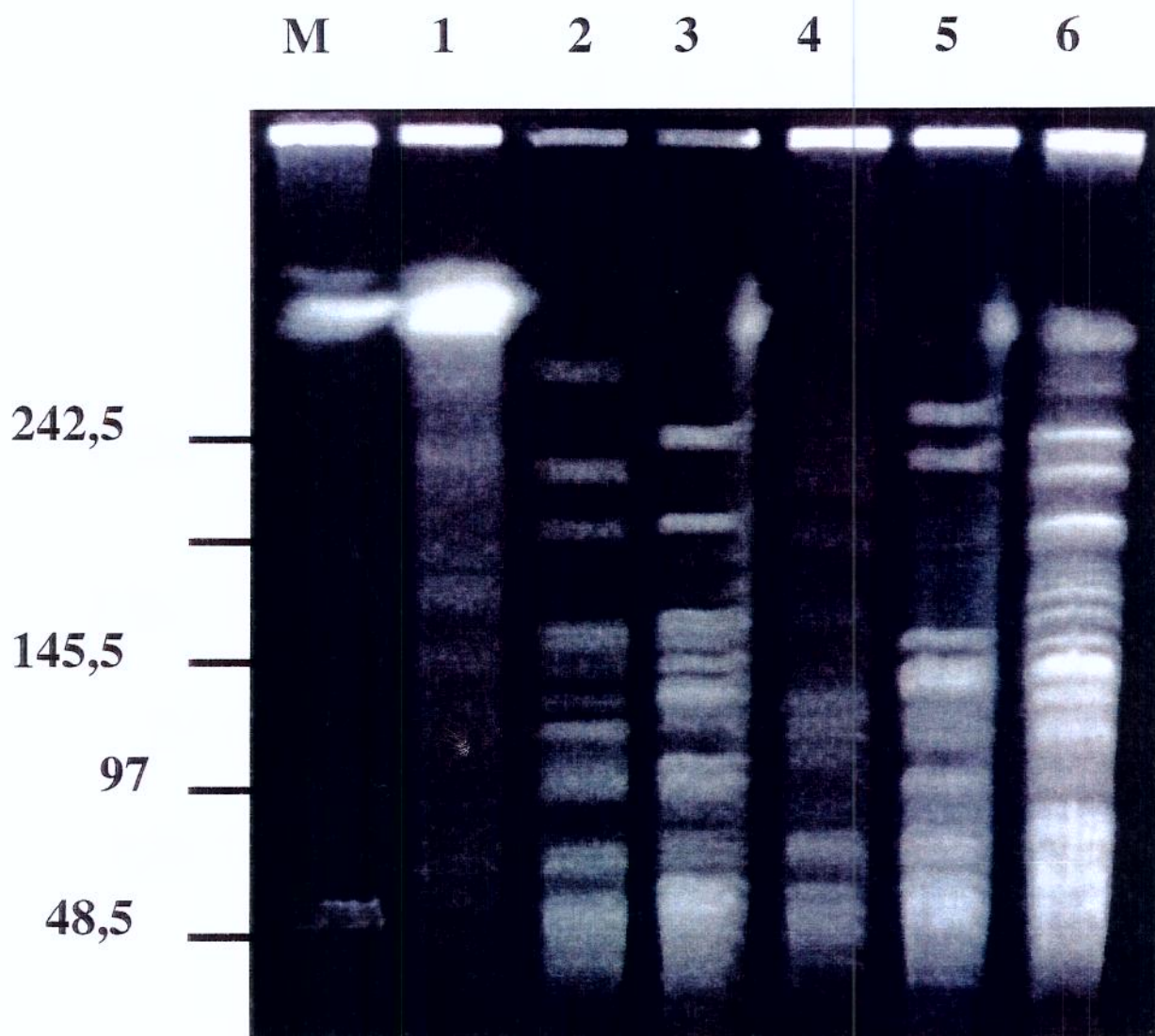


Figura 3: Perfis representativos de DNA genômico por PFGE das cepas de ABMR isoladas em pacientes internados em diferentes especialidades do HC-UNICAMP.

M - Peso molecular; Canaleta 1 – perfil J; Canaleta 2 - perfil C; Canaleta 3- cepa do estudo perfil A, Canaleta 4, 5 e 6 representam os perfis D, E e F encontrados em cepas controles.

5. DISCUSSÃO

Na literatura, a maioria dos estudos sobre colonização ou infecção por patógenos MDR foram realizados em pacientes graves e em unidades de terapia intensiva, freqüentemente com o objetivo de relacionar o evento da colonização com o risco de aquisição de infecção (JOHANSON, PIERCE, SANFORD, 1969; DU MOLIN *et al.*, 1982; ISAACS, WILKINSON, MOXON, 1987; KERVER *et al.*, 1987; KERVER *et al.*, 1988; BOYCE, 1996; BONTEN & WEINSTEIN, 1996; JARVIS, 1996b). Publicações sobre colonizações ou infecções em pronto-socorro são escassas. LIMA *et al.* (1999) e COUTO *et al.* (1999) em estudos de vigilância epidemiológica realizados em um mesmo pronto-socorro de um hospital universitário brasileiro, diagnosticaram colonização nasal por SARO em 28,9% dos pacientes e de infecção hospitalar de 7,8%, com um tempo médio de internação de 4,72 dias.

CASTELAR (1995) relata que no Brasil está ocorrendo uma diminuição progressiva na oferta de leitos hospitalares, que em 1980 era de 4,28 leitos/1.000 habitantes e em 1990 reduz para 3,65/1.000 habitantes. Observou também que em nosso país está ocorrendo uma expansão dos leitos privados em comparação com um saldo negativo na oferta de leitos públicos. Tal fato é facilmente constatado na região sudeste que, apesar de ter 4,21 leitos por 1.000 habitantes, um dos melhores índices de oferta de leitos do país, apenas 0,85 por 1.000 habitantes são leitos públicos, contrariando a recomendação da Organização Mundial de Saúde de 3,5 a 4 leitos públicos para cada 1.000 habitantes. Este trabalho também demonstrou que no período de 1984 a 1991 houve um aumento significativo no número de internações no Brasil (51,8%), para um aumento populacional de apenas 13,9%; e aponta uma enorme carência na oferta de leitos especializados, principalmente em unidades de terapia intensiva de adultos, pediátrica, neonatal, coronariana, neurocirurgia e queimados. JENNETT (1976) também relatou a deficiência no número de leitos especializados para pacientes neurológicos no Estado de São Paulo, suficientes para o atendimento de apenas 3% da demanda. MARINO Jr. (1991) relatou o mesmo problema no Hospital de Clínicas de São Paulo, cuja demanda de pacientes neurológicos no pronto-socorro é de 80 a 90% dos casos atendidos e com uma taxa de ocupação de leitos neurológicos do hospital de 90%.

Embora exista legislação brasileira com definição de prestação de atendimento imediato de assistência a saúde nos casos de urgência e emergência, como sendo a prestação de apoio diagnóstico e terapêutico por 24 horas e manutenção de observação do paciente por um período de até 24 horas (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 1.884, 1994), a falta de leitos públicos impossibilita muitos hospitais universitários do cumprimento da lei. A superlotação dos próprios pronto-socorros impossibilita inclusive a manutenção da distância mínima de 1 metro entre leitos paralelos, preconizada na mesma portaria.

A Portaria do Ministério da Saúde nº466 (1998), determina como obrigatória à existência de UTI em todo hospital secundário e terciário com capacidade igual ou superior a 100 leitos; correspondendo o número de leitos da UTI entre 6% a 10% do total de leitos existentes no hospital, a depender do porte e complexidade deste, e levando-se em consideração os seguintes parâmetros referenciais: 5% de UTI Adulto em se tratando de hospitais gerais; 5% de leitos de UTI Pediátricos em relação ao total de leitos pediátricos do hospital; e 10% de leitos de UTI especializada, em se tratando de hospitais gerais que realizem cirurgias complexas como neurocirurgia, cirurgia cardíaca e que atendam trauma e queimados. Analisando o número de leitos intensivos disponíveis no HC-UNICAMP e comparando com as exigências do MS, verificamos que o número de leitos de UTI Pediátrica (n=10) obedece aos parâmetros exigidos, visto que o número de leitos disponível de pediatria é 44 (ANUÁRIO ESTATÍSTICO. HOSPITAL DAS CLÍNICAS, 2000). Entretanto, quando analisado o número de leitos de UTI para adultos (n=28) e considerando que 5 destes leitos são para pacientes no pós-operatório e 5 para unidade coronariana; e analisando as características do HC-UNICAMP e da clientela assistida na UOPS, verificamos uma defasagem de mais de 20 leitos de UTI adulto especializada.

Na casuística estudada os pacientes portadores de patologias neurológicas representaram 65,9% da amostra estudada. Dentre os pacientes colonizados por bactérias MDR, 80% eram pacientes neurológicos ($p=0,01$) e 17% dos pacientes com doença neurológica foram a óbito na própria UOPS, revelando o grave do problema da falta de leitos para cuidados de pacientes neurológicos de urgência.

Ao analisarmos o fator idade, observamos que a 66,8% dos pacientes deste estudo tinham idade superior a 40 anos. DANTAS FILHO (1999), em um estudo realizado na UTI-HC-UNICAMP com 206 pacientes portadores de TCE grave, relatou grande diferença entre a população jovem e idosa internada naquela unidade (81,5% $\leq$ 40 anos e 18,5% $>$ 40 anos). A evidente desproporção entre as faixas etárias nos dois estudos sugere seleção entre pacientes candidatos à internação em leitos especializados de terapia intensiva do hospital, privilegiando os mais jovens em detrimento dos mais idosos.

Este fato se torna ainda mais grave quando analisamos as projeções da Organização das Nações Unidas para a população idosa do planeta, que deverá atingir 169 milhões de pessoas em 2025 e, neste mesmo período, a população brasileira com mais de 60 anos deverá atingir mais de 32 milhões de pessoas (BARBEIRO, 2000). Sabidamente, o aumento na expectativa de vida da população se deve aos avanços científicos e tecnológicos ocorridos na área médica nas últimas décadas. Entretanto, se rapidamente não forem instituídas mudanças nas políticas de saúde do país, a população de idosos desprovidos de planos privados de saúde, estará fadada à falta de leitos para internação em hospitais públicos.

A variável idade quando estudada como fator de risco independente para a colonização, não foi significativa para a colonização pelas bactérias MDR em geral e nem para a colonização específica pelo ABMR. Entretanto, quando analisada no modelo multivariado, apareceu significativamente como fator de risco para colonização pelo ABMR ($p=0,05$). A idade, embora analisada na maioria dos estudos sobre colonização ou infecção por bactérias MDR em UTIs, não aparece significativamente como fator de risco (SADER *et al.*, 1996; RUBIO, 1999; VILLARI *et al.*, 1999).

A taxa de mortalidade foi significativamente maior nos pacientes colonizados por bactérias MDR em nossa casuística ($p=0,01$), fato este relatado anteriormente por outros autores em estudos sobre colonização e infecção por microrganismos MDR (KERVER *et al.*, 1987; KERVER *et al.*, 1988; McDONALD *et al.*, 1998).

Os critérios para coleta de materiais para investigação de patógenos MDR encontrados na literatura, são selecionados de acordo com o tipo de estudo proposto e da bactéria a ser investigada. Estudos caso-controle para análise de surtos em UTIs, por exemplo, realizaram coletas nas primeiras 24 horas da admissão na unidade e posteriormente estabeleceram coletas consecutivas a cada 3 dias ou semanais, até a saída do paciente da unidade (SPRUNT, 1985; RUBIO, 1999). Outros autores, como ISAACS (1986) e LUCET *et al.* (1995), não fizeram coleta à admissão, apenas coletas consecutivas.

Em nosso estudo, por tratar-se de uma unidade de pronto atendimento e alta rotatividade de pacientes, optou-se pela coleta de material uma vez por semana em todos os pacientes assistidos na UOPS, independente do tempo de internação. A vigilância microbiológica em nosso trabalho teve por objetivo a identificação de qualquer bactéria MDR, por esta razão os materiais coletados foram secreções de orofaringe e endotraqueais, devido a maior incidência de Gram negativos (JOHANSON, PIERCE, SANFORD, 1969; DU MOLIN *et al.*, 1982; KERVER *et al.*, 1988; BOYCE, 1996; BONTEN & WEINSTEIN, 1996; JARVIS, 1996b) e as narinas anteriores, devido a maior incidência de Gram positivos (ASENSIO *et al.*, 1996; HARTSTEIN & MULLIGAN, 1996; PITTET *et al.*, 1996; PAPIA *et al.*, 1999).

Em nossa casuística, o aspirado endotraqueal foi a amostra com o maior número de isolados de ABMR (85,45%) e SARO (57,14%). Como esperado, nas secreções de narina anterior foram isolados 23,8% dos SARO e 55,22% dos *Staphylococcus aureus* sensíveis a oxacilina. No estudo de RODRIGUEZ-BANO (1997) sobre vigilância microbiológica de *A.baumannii* MDR em UTI, a colonização foi de 22,6% e foram coletados materiais de diversos locais (reto, narina anterior, pele, orofaringe e brônquios), sendo que nas zaragatoas retais foi isolado o maior número de *A.baumannii* MDR (34%). No estudo de RUBIO (1999), a orofaringe foi escolhida como sítio único de coleta de material com colonização de 4,3% para o *Acinetobacter* spp. Em nosso estudo, a colonização por ABMR ocorreu em 21,5% dos pacientes. Este fato é muito preocupante pelas conseqüências que representa a persistência de um microrganismo MDR em uma unidade hospitalar.

Na UOPS a colonização por microrganismos MDR foi de 25,4% (59/232). O ABMR apareceu como agente epidêmico na unidade, com colonização de 84,7% dos casos. O segundo agente mais isolado foi o SARO, com colonização de 28,8%. A PAMR foi o terceiro isolado, com colonização de 3,3%. No estudo de RUBIO (1999) sobre colonização por bacilos Gram negativos MDR em três UTIs, os agentes mais frequentemente isolados foram o *Acinetobacter* spp. (40,7%) e a *Pseudomonas aeruginosa* (11,5%). Estes dados nacionais mais recentes, apontam para uma adaptação preferencial destes agentes bacterianos, por unidades de terapia intensiva ou com características semelhantes, como no caso da UOPS.

Na avaliação do perfil de resistência das bactérias isoladas na UOPS, observamos para o ABMR altas taxas de resistência aos antimicrobianos (Tabela 7). Este fato pode ter relação direta com o uso excessivo de antimicrobianos nos pacientes assistidos na UOPS.

Na avaliação do tempo de permanência na UOPS até o diagnóstico da colonização em nossa casuística, esta variável não foi fator de risco para colonização por bactérias MDR ($p=0,998$), embora o tempo médio de permanência na UOPS tenha sido de 10,9 dias, com pacientes internados até 43 dias, tempo extremamente elevado para uma unidade de pronto-atendimento. RUBIO (1999) referiu que o tempo de permanência na UTI teve relação direta com a colonização por bacilos Gram negativos MDR, onde foi demonstrado que quanto maior o tempo de internação maior a taxa de colonização. Outros autores, entretanto, relataram a colonização por bactérias MDR como um evento relacionado principalmente com a gravidade do paciente e dispositivos invasivos utilizados durante a assistência (JOHANSON, PIERCE, SANFORD, 1969; DU MOLIN *et al.*, 1982; ISAACS, WILKINSON, MOXON, 1987; KERVER *et al.*, 1987; KERVER *et al.*, 1988; BOYCE, 1996; BONTEN & WEINSTEIN, 1996; JARVIS, 1996),

O tempo médio do diagnóstico de colonização pelas bactérias MDR dessa casuística foi de 9,9 dias, variando de acordo com a espécie colonizante. Em nosso estudo, 5% dos casos tiveram o diagnóstico da colonização com 72h de internação e com 14 dias de internação 88% já estavam colonizados. RODRIGUES-BANO *et al.* (1997) em um estudo sobre colonização por *A.baumannii* MDR em UTI, verificaram que 42% destes

microrganismos colonizaram os pacientes nas primeiras 48 horas de internação. No estudo de RUBIO (1999), sobre colonização por bacilos Gram negativos MDR analisados em unidades de terapia intensiva foi encontrada colonização de 19% no terceiro dia de internação, 48,7% no décimo sétimo dia e 66,7% no trigésimo oitavo dia de internação.

Em nossos dados, os fatores de co-morbidade, essencialmente alguns dispositivos invasivos, foram os principais fatores de risco para colonização. A utilização e o tempo de utilização de ventilação mecânica foram fatores significativamente associados tanto com o risco de colonização por ABMR quanto pelos demais microrganismos MDR isolados em nossa casuística ($p=0,001$). A utilização de ventilação mecânica foi de 35,7% (83/232) com uma taxa de pneumonia associada de 64,23 pneumonias/1000 ventiladores-dia; significativa como fator de risco para aquisição desta infecção ($p=0,001$). Diversos autores apontam a ventilação mecânica como fator de risco tanto para a colonização por microrganismos MDR quanto para a aquisição de pneumonia relacionada ao uso de ventilação mecânica (HESS *et al.*, 1995; LONG *et al.*, 1996; KOTILAINEN, KEROACK, 1997; KOLLEF, 1999). TABLAN *et al.* (1994) afirma que ventiladores mecânicos com umidificadores de condensador higroscópico (“nariz artificial”), não permitem a condensação de vapores na fase inspiratória dos circuitos ventilatórios e desta forma previnem a colonização bacteriana destes circuitos. COMHAIRE & LAMY (1981); CRAVEN *et al.* (1982) e DREYFUSS *et al.* (1991), em estudos sobre colonização de circuitos durante a ventilação mecânica, demonstraram que a colonização é um evento extremamente rápido e com predominância de Gram negativos e microrganismos da própria flora respiratória do paciente. NIEDERMAN *et al.* (1990); FAGON *et al.* (1993); KOLLEF *et al.* (1995a); BONTEN (1999) e AMARANTE *et al.* (1997), relataram que a colonização de orofaringe por Gram negativos está diretamente relacionada com a gravidade do paciente e pode estar associada com a ocorrência de pneumonias secundárias e aumento da mortalidade atribuível a estas. LEPPER (1963); CRAVEN, GOULARTE, MAKE (1984); TABLAN *et al.* (1994), relatam que a contaminação dos circuitos respiratórios representa risco de pneumonia pela possibilidade de refluxo de condensados d’água destes circuitos para a via respiratória do paciente. KOLLEF *et al.* (1995b), relatam que os tubos endotraqueais associados com o procedimento de aspiração provocam lesões na mucosa e também favorecem a colonização e aquisição de pneumonias. Os pacientes

estudados nesta pesquisa foram submetidos à ventilação mecânica com o ventilador "Bird Mark 7", aparelho de uso exclusivo na UOPS. Este equipamento utiliza sistema de umidificação convencional e as trocas de circuitos respiratórios são efetuadas a cada 48-72h por uma equipe especializada da unidade respiratória do hospital. Os circuitos, nebulizadores e demais conexões dos ventiladores mecânicos são reprocessados e esterilizados a óxido de etileno, como nos demais ventiladores mecânicos de outras unidades do hospital. O "Bird Mark 7" é um aparelho de baixa qualidade técnica quando comparado aos ventiladores das demais unidades de internação, fato que deve ter contribuído para a elevada incidência de pneumonias associadas ao uso de ventilação mecânica em nossa casuística.

O uso de traqueotomia (n=10) não foi objeto de análise desta casuística, pois todos os pacientes traqueotomizados fizeram uso anterior de ventilação mecânica e o procedimento foi realizado devido ao tempo de uso do tubo endotraqueal.

Na análise univariada de nossos dados foram considerados fatores de risco associados com a colonização pelo ABMR e demais bactérias MDR o uso de nebulização ($p= 0,0054$) e o uso e tempo de utilização de sonda nasogástrica ($p= 0,0001$). Na UOPS não são utilizadas nutrições parenterais e todos os pacientes em uso de ventilação mecânica, são alimentados com dietas enterais, fator este que também deve ter contribuído para o elevado índice de pneumonia da unidade. TABLAN *et al.* (1994) apontaram a sonda nasogástrica como fator predisponente do refluxo gástrico, aumentando a possibilidade de aspiração e facilitando a colonização bacteriana da árvore traqueobrônquica. Os nebulizadores também são dispositivos passíveis de contaminação e podem servir de reservatório para microrganismos da flora hospitalar e fonte da colonização por inalação de aerossóis contaminados (REINARZ, 1965; PIERCE, SANFORD, 1973; EICKHOFF, 1994; TABLAN *et al.*, 1994; KOLLEF *et al.*, 1995a).

Foram prescritos antibióticos para 64,2% dos pacientes estudados. Foram analisados o uso prévio e o número de antibióticos utilizados por no mínimo 24 horas antes do dia do diagnóstico da colonização. Na análise univariada do uso de antibióticos, 32 casos (54%) e 73 controles (42%) utilizaram até duas drogas ($p= 0,0130$) e 11 casos (18%) e 14 (8%) controles mais do que dois tipos de drogas ($p= 0,0031$). Diversos autores relatam

que a resistência bacteriana aos antibióticos está diretamente relacionada ao uso indiscriminado destas drogas dentro do hospital, com aumento da gravidade dos pacientes e do número de dispositivos e procedimentos invasivos utilizados. (GOLD, MOELLERING, 1996; SHLAES & RICE, 1996; KOLLEF, VLASNIK, SHARPLESS, 1997; SEPPÄLÄ, KLAUKKA, VUOPIO-VARKILA, 1997; BURGESS, 1999; YATES, 1999). No estudo de VILLARI *et al.* (1999), o uso prévio de antimicrobianos de espectro expandido e o uso de ventilação mecânica, foram os fatores de risco para a aquisição de *A. baumannii* MDR em uma UTI de um hospital universitário italiano.

A utilização de sonda vesical de demora na UOPS foi observada em 70,6% dos pacientes. O uso e tempo de uso deste dispositivo foram significativos quando analisados como fatores de risco independentes para colonização por MDR ($p=0,0001$). Entretanto, quando realizada a análise multivariada, a sonda vesical não aparece como fator de risco associado. No estudo de RODRIGUEZ-BANO (1997), o tempo de uso da sonda vesical foi fator de risco para colonização para *A. baumannii* ($p<0,001$) e os resultados deste trabalho sugerem que o aumento no risco de colonização está diretamente relacionado com as atividades que envolvem freqüente manipulação do paciente, tais como a sonda vesical e uso de dieta enteral.

A presença de drenos na UOPS foi baixa (5,6%) quando comparada com os demais dispositivos analisados, e o único dreno utilizado na UOPS durante este estudo foi o de tórax. Na análise univariada dos fatores de risco, o dreno de tórax não foi significativo para colonização ($p=0,6501$); entretanto, na análise multivariada, o tempo de uso de dreno de tórax apareceu como fator associado significativo para colonização pelos microrganismos MDR isolados no geral ($p=0,0236$).

O uso de cateter central foi observado em 12,93% dos pacientes e esta variável não foi significativa como fator de risco independente ou associado com a colonização pelos microrganismos MDR em geral nem para o ABMR especificamente. Na literatura, os cateteres centrais aparecem como fator de risco associado à colonização e/ou infecção, principalmente pelas bactérias Gram positivas MDR (ASENSIO *et al.*, 1996; PAPIA *et al.*, 1999). Em nosso estudo, esta variável não foi analisada como fator de risco individual para o SARO, embora essa bactéria tenha sido isolada em 28,8% dos casos ($n=17$), em apenas 8

apareceu como isolado único e nos demais casos foi isolado simultaneamente com o *A.baumannii*.

Neste estudo, consideramos como solução de continuidade de pele os diversos tipos de lesões ou feridas com perda do tecido epitelial ou subcutâneo (escoriações, úlceras de pressão, queimaduras ou lesões por patologias específicas). Na literatura, a solução de continuidade de pele também é citada como fator de risco para colonização e/ou infecção por Gram positivos MDR (HARTSTEIN & MULLIGAN, 1996; MANGRAN, *et al.*, 1999; PAPIA *et al.*, 1999). Em nossos dados, a solução de continuidade de pele não foi fator de risco significativamente associado para colonização por bactérias MDR ($p=0,0608$).

O uso de corticoesteróides foi de 20,2% e dos 47 pacientes que receberam esta droga, 45 (95,7%) eram pacientes neurológicos. A droga mais utilizada foi a dexametasona na dosagem de 8 a 16 mg/dia. Não foram variáveis associadas ao risco de colonização o uso ($p=0,6229$) e o tempo de uso de corticoesteróides ($p=0,9312$).

Quando analisados os riscos para colonização específica pelo ABMR ou pelo ABMR e demais bactérias de nossa casuística (SARO e PAMR), observamos que na análise univariada os fatores de risco foram idênticos nos dois casos: uso e tempo de uso de ventilador mecânico, sonda vesical de demora e sonda nasogástrica; uso de nebulização e antibioticoterapia prévia. Na análise multivariada, o uso de ventilação mecânica, sonda nasogástrica e tempo de uso de dreno de tórax foram apontados como fatores de risco para colonização pelas bactérias MDR deste estudo; e o uso de ventilador mecânico e a idade aparecem como fatores de risco específicos para colonização pelo ABMR. Estes dados são semelhantes aos de diversos autores que estudaram o fenômeno da colonização pelas bactérias MDR (GOLDMANN *et al.*, 1996; JARVIS, 1996; GOLDMANN & HUSKINS, 1997; RODRIGUES-BANO, 1997; BURGESS, 1999; FILE, 1999; WEBER, RAASCH, RUTALA, 1999; RUBIO, 1999; YATES, 1999). Para RODRIGUES-BANO (1997), os fatores de risco associados com a colonização pelo *A.baumannii* foram a nutrição enteral, a antibioticoterapia prévia, o tempo de uso de sonda vesical de demora, de cateter venoso e de ventilador mecânico. A análise multivariada destes dados mostrou que a nutrição enteral e os dias de sonda vesical de demora são fatores independentes relacionados com a colonização. RUBIO (1999), em seu estudo sobre colonização por bacilos Gram negativos

realizado em 3 UTIs, observou que a antibioticoterapia, a ventilação mecânica e a sonda nasogástrica foram fatores de risco nas três populações estudadas. Estes dados reforçam a hipótese de que a colonização é um evento diretamente relacionado com o uso de dispositivos invasivos e consequentemente com a maior manipulação do paciente.

A densidade de incidência de infecções hospitalares (IH) na UOPS foi de 32,8 infecções /1.000 pacientes-dia. Destas, 50,7% ocorreram no grupo de pacientes colonizados e 49,2% em pacientes que não tiveram colonização prévia por microrganismos MDR ($p=0,001$). Diversos autores relatam a colonização por agentes MDR como fator de risco para infecção (JOHANSON, PIERCE, SANFORD, 1969; DU MOLIN *et al.*, 1982; ISAACS, WILKINSON, MOXON, 1987; KERVER *et al.*, 1987; KERVER *et al.*, 1988; BOYCE, 1996; BONTEN & WEINSTEIN, 1996; JARVIS, 1996).

Quando analisada a incidência de infecções por 1.000 pacientes/dia adquiridas na UOPS e comparadas com as unidades de terapia intensiva do HC-UNICAMP, verificamos que o risco de adquirir pneumonia relacionada ao uso de ventilação mecânica na UOPS é 3 vezes maior do que na UTI médico-cirúrgica (64,23 pneumonias/ 1000 ventiladores-dia x 18 pneumonias/1.000 ventiladores-dia, respectivamente) (TRABASSO *et al.*, 2000). As taxas de infecção urinária relacionada à sonda vesical de demora e de infecção sanguínea relacionada ao uso de cateter central na UOPS foram de 8,4/1.000 sondas vesicais-dia e 8,2/1.000 cateteres-dia. No estudo de TRABASSO *et al.* (2000), as taxas de infecção urinária/1.000 sondas vesicais-dia foram de 3,0 e 9,4 na UTI médico cirúrgica e emergência clínica do HC-UNICAMP, respectivamente. As taxas de infecção sanguínea foram de 3,6 infecções/1.000 cateteres-dia na emergência clínica e 9,2 na UTI médico cirúrgica.

Estes dados demonstram que os riscos de infecção urinária e da corrente sanguínea na UOPS são semelhantes aos das unidades de maior risco do HC-UNICAMP; entretanto o risco de pneumonia associada ao uso de ventilação mecânica é significativamente maior.

Um dos principais objetivos da tipagem molecular de microrganismos é a caracterização epidemiológica e relação genética de isolados coletados durante um período de tempo. As decisões que levam à realização de tipagem buscam responder a questões como: se os isolados referentes às cepas do surto são derivados de uma mesma cepa comum; se os isolados têm o mesmo perfil genômico e ainda se isolados não relacionados apresentam perfis genômicos diferentes.

Neste estudo, o ABMR foi a bactéria mais frequentemente isolada como colonizante de secreções respiratórias dos pacientes atendidos na UOPS HC-UNICAMP, fato que motivou o estudo da identidade genômica destas bactérias. No HC-UNICAMP, o ABMR emergiu como um microrganismo de importância epidemiológica na colonização e/ou infecção hospitalar a partir de 1992 e desde então, passou a representar o primeiro germe Gram negativo mais isolado nas IHS (Gráfico 1).

A análise do DNA plasmidial do ABMR tem mostrado que esse microrganismo possui um grande número de cepas que carregam plasmídios, o que torna essa técnica de tipagem bastante útil em estudos de epidemiologia molecular (JOHNSON *et al.*, 1992; SEIFERT *et al.*, 1994). A análise do DNA plasmidial permitiu a identificação de 13 diferentes perfis plasmidiais entre as cepas estudadas na UOPS. Houve o predomínio do perfil A em nove cepas, sugerindo que esses plasmídios tenham um comportamento endêmico, ao contrário dos demais perfis que foram encontrados em apenas uma ou duas das cepas estudadas. O perfil A caracterizou-se pela presença de apenas duas bandas plasmidiais. Os perfis B e L apresentaram uma e duas bandas, respectivamente, a mais do que as observadas no perfil A, sugerindo que esses plasmídios foram adquiridos posteriormente, em cepas que deveriam pertencer ao clone das de perfil A (Figura 1). É conhecido que bactérias Gram negativas geralmente contêm mais de um plasmídio com diferentes pesos moleculares, como os perfis H, L, E e G que carregam um número grande de plasmídios (Figura 1), fato este que permite uma boa análise epidemiológica dos isolados (TENOVER *et al.*, 1997).

Analisando-se individualmente a tipagem molecular dos ABMR com base exclusivamente no estudo plasmidial, poderíamos equivocadamente interpretar os resultados desta técnica como sendo de colonização policlonal, ou seja, que cepas

pertencentes a diversos clones geneticamente não relacionados seriam as responsáveis pela colonização de secreções respiratórias nos pacientes da UOPS. Se assim fosse, as hipóteses de disseminação cruzada desses microrganismos ou da disseminação a partir de fontes ou reservatórios comuns da bactéria ficariam afastadas.

A técnica de PFGE quando utilizada em estudos epidemiológicos para a comparação da identidade genômica entre cepas de ABMR tem se mostrado de grande aplicabilidade e tem sido a técnica de escolha em diversos estudos da literatura (SEIFERT *et al.*, 1994; TANKOVIC *et al.*, 1994; SADER *et al.*, 1996). No presente estudo, foram identificados apenas, dois perfis predominantes de DNA genômico por PFGE, o perfil A em 53% das cepas e o perfil B em 43% das mesmas. O perfil C foi encontrado em apenas uma cepa. Esse dado sugere que apenas dois clones de ABMR estão presentes na UOPS colonizando e provavelmente, causando infecção hospitalar nos pacientes. Estas cepas provavelmente se adaptaram às condições ambientais do local e tornaram-se endêmicas e multi droga resistentes. A presença desses dois perfis predominante que carregam diversos e diferentes plasmídios sugere que os clones A e B estão presentes há um longo período de tempo na UOPS.

As condições da assistência na UOPS à pacientes graves com dispositivos invasivos, principalmente com ventilação mecânica, foram os principais fatores predisponentes da manutenção e disseminação cruzada destes dois clones de ABMR. Diversos fatores relacionados com a qualidade da assistência prestada devem estar contribuindo para a situação epidemiológica da unidade: tipo de ventilador mecânico utilizado; espaço físico inadequado entre as macas; realização de procedimentos invasivos em situações de urgência; número insuficiente de pias para a lavagem de mãos e manipulações freqüentes e em grande número aos pacientes, entre outros.

O estudo das demais 20 cepas de ABMR procedentes de isolamentos de pacientes internados em outras unidades hospitalares que não a UOPS, teve como objetivos realizar um grupo controle de cepas para o método de PFGE, visto que apenas três perfis haviam sido identificados na UOPS e também estudar se as duas cepas endêmicas estavam presentes em outras unidades do HC-UNICAMP.

Nesta análise, os perfis A e B estiveram presentes em 7 e 6 cepas controles, respectivamente, caracterizando o caráter endêmico desses dois clones de ABMR distribuídos em diferentes unidades do HC-UNICAMP. No entanto, foram detectados outros 7 perfis de DNA genômico (D, E,F,G,H, I e J) referentes individualmente, cada perfil a uma cepa, demonstrando que existem outros clones ABMR em diversas enfermarias do hospital.

É difícil precisar se os clones endêmicos de ABMR da UOPS tenham se disseminado para as demais unidades do hospital através de pacientes colonizados na UOPS e posteriormente internados nas enfermarias ou através das mãos do pessoal médico que prestam assistência na UOPS e unidades de internação simultaneamente; ou o contrário, se esses clones tenham vindo para a UOPS pelas mesmas razões acima apontadas.

Diante do descrito, fica comprovado que pacientes graves assistidos em unidades de observação de pronto-socorros de hospitais públicos e universitários, possuem grande risco de colonização por bactérias multi droga resistente. A colonização contribuiu significativamente para o aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes dessa casuística. Acreditamos que medidas urgentes devam ser tomadas para modificar este panorama da assistência, visto que, a permanência de pacientes por tempo prolongado em unidades de pronto-atendimento, fere não apenas os princípios legais que regem estas unidades, mas também os princípios éticos da assistência médica que garante o tratamento hospitalar igualitário a todos os clientes.

6. CONCLUSÕES

1) Os fatores de co-morbidade, essencialmente o uso de ventilação mecânica, de sonda nasogástrica, tempo de uso de dreno de tórax e idade avançada, foram os principais fatores de risco para colonização por bactéria MDR na UOPS.

2) A incidência de infecções hospitalares na UOPS foi significativamente maior nos pacientes colonizados por bactérias MDR.

3) Pacientes em uso de ventilação mecânica na UOPS tem maior risco de aquisição de pneumonia do que os de unidades intensivas do hospital.

4) As taxas de infecção urinária relacionada ao uso de sonda vesical de demora e de infecção sangüínea relacionada ao uso de cateter central são semelhantes às das unidades de maior risco de infecção do hospital.

5) A taxa de mortalidade para pacientes colonizados por bactérias MDR foi significativamente maior do que para os não colonizados.

6) Os pacientes com doenças neurológicas representaram o maior número de doentes na UOPS. A presença de doença neurológica foi fator de risco para a colonização por bactérias MDR.

7) O ABMR foi detectado como uma bactéria endêmica na UOPS, com predominância de dois clones (perfis A e B).

8) A predominância destes clones nas cepas de ABMR da UOPS e sua presença nas cepas controles de ABMR das demais unidades de internação do HC-UNICAMP, sugeriu a disseminação cruzada intra-hospitalar através de pacientes e/ou profissionais da assistência.

7. SUMMARY

The absence of adequate number of beds in public hospitals for severely ill patients in Brazil leads to an excessive number of patients housing in the emergency rooms (ER). The prolonged permanence in these units resulting in patients colonization and hospital infections due to multi drug resistant (MDR) bacteria.

Between March 1996 to June 1998 a case-control study was performed in patients housing in the ER of Hospital das Clínicas (HC)-UNICAMP. We studied the risk factors associated with colonization of nasal, oropharyngeal and tracheal secretions by MDR bacteria and MDR *Acinetobacter baumannii*. A molecular typing analysis using plasmid DNA and pulsed-field electrophoresis (PFGE) were performed in MDR *A.baumannii* strains. For statistic analysis, the Chi-square and Fisher tests was applied in the comparison of proportions, for continuous variables the Kruskal-Wallis test and for linear correlation the Pearson. The level of 5% was adopted in all tests.

In our study 481 samples of respiratory secretions from 232 patients were collected. The colonization by MDR bacteria was 25,4% (59 cases and 173 controls). 179 microorganisms were isolated and 78 (16.2%) were MDR bacteria, including *A. baumannii* (55 isolates), *Staphylococcus aureus* (21 isolates) and *Pseudomonas aeruginosa* (2 isolates). The time of stay in the ER was 13.9 days for cases and 9.8 days for controls ($p=0.998$). The median length of stay prior the MDR isolation was 9.9 days (range 3 to 25 days). Neurological disorders represented 68% of cases and 51% of controls patients housing in the ER ($p=0.024$). Multivariate analysis showed as significant risk factors for MDR colonization: age, use of mechanical ventilation, use of nasal gastric tubes and length of thorax drains. Mortality rates were significantly higher in cases (27.1%) than controls (12.75).

Thirty strains of MDR *A. baumannii* isolated from patients in the ER were typed and 13 plasmid profiles were present among the isolates. Profile A was present in 9 strains and the other profiles were distributed in two or in individual strains. Genomic DNA typing revealed two endemic patterns (profile A-16 strains; profile B-13 strains) and one strain had its individual profile. Twenty MDR *A. baumannii* isolates from patients housing in different wards of the hospital were also typed by PFGE, as control strains. Among the controls strains, 8 profiles were identified including the two endemic profiles from ER.

The hospital infections (HI) rate was 27.26 infections/1,000 patient-days and 59.3% were case patients ($p=0.001$). Pneumonia related to mechanical ventilation was 64.2 pneumonia / 1,000 ventilator-days, urinary tract infection was 8.4 UTI/1,000 indwelling urinary catheter-days and blood stream infections related to central venous catheter was 8.2 infections/1,000 catheter-days.

In conclusion, the lack of specialized beds in HC-UNICAMP for severely ill patients assisted in the ER resulted in prolonged permanence of these patients in the ER. In our study, 66% of the patients with prolonged permanence in the ER were patients with neurological disorders. Elderly, use of mechanical ventilation, nasal gastric tubes and thorax drains were independently variables for MDR colonization. Interestingly, the patients with HI resulted in significantly higher rate of HI than patients hospitalized in the intensive care units of our hospital. The general conditions of the ER certainly contributed to the high prevalence of *A. baumannii* MDR colonization and the predominance of only two MDR clones in this unit is still a subject of investigation. The detection of isolates with identical PFGE patterns in different units of the hospital suggests intra-hospital spread of MDR *A. baumannii*.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALADOS, J.C.; SERRANO, J.; GARCÍA, J.A.; MIRANDA, C.; ORELLANA, G. LA ROSA, M. – Usefulness of Leeds *Acinetobacter* Medium for Recovery of *Acinetobacter* species from Respiratory Specimens Collected in an Intensive Care Unit. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, 16: 474-475, 1997. [Letter]
- AMARANTE, J.M.B. – Infecções do Trato Respiratório. In: RODRIGUES, E.A.C.; MENDONÇA, J.S.; AMARANTE, J.M.B.; ALVES FILHO, M.B.; GRINBAUN, R.S.; RICHTMANN, R. – **Infecções Hospitalares: Prevenção e Controle**. Ed. Sarvier, 1997. p. 6-58.
- ANAND, R. & SOUTHERN, M. - Pulsed Field Gel Electrophoresis. In: RICKWOOD, D. & HAMES, B.D., ed. **Gel Electrophoresis of Nucleic Acids**. 2 ed. New York, Oxford University Press, 1990. p. 101-123.
- ANUÁRIO ESTATÍSTICO. Hospital das Clínicas. Universidade Estadual de Campinas, 1996, 1997, 1998, 2000.
- ANUÁRIO ESTATÍSTICO. Serviço de Estatística do Pronto Socorro. Hospital das Clínicas. Universidade Estadual De Campinas, 1996, 1997, 1998.
- ARNOW, P.M. & FLAHERTY, J.P. – Nonfermentative Gram-negative Bacilli. In: MAYHALL, C.G., ed. – **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996. p. 366-387.
- ASENSIO, A.; GUERRERO, A.; QUEREDA, C.; LIZÁN, M.; MARTINEZ-FERRER, M. – Colonization and Infection With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Associated Factors and Eradication. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17: 20-28, 1996.
- ATHERTON, S.T. & WHITE, D.J.- Stomach as Source of Bacteria Colonising Respiratory Tract during Artificial Ventilation. **Lancet**, 4: 968-969, 1978.
- BARBEIRO, H. – Quem vai gerir a saúde no futuro? **Rev COREN-SP**, 28: 15, 2000.
- BAUER, A. W.; KIRBY, W.M.M.; SHERRIS, J.; TURCK, M. – Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. **Am J Clin Pathol**, 45: 493-496, 1996.

- BECK-SAGUÉ, C.M.; JARVIS, W.R.; BROOK, J.H.; CULVER, D.H.; POTTS, A.; GAY, E.; SHOTTS, B.W.; HILL, B.; ANDERSON, R.L.; WEINSTEIN, M.P. – Epidemic Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. **Am J Epidemiol**, **132**: 723-733, 1990.
- BERGOGNE-BÉRÉZIN, E. & TOWNER, K.J. – *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features. **Clin Microbiol Rev**, **9**: 148-165, 1996.
- BERNARDS, A.T.; FRÉNAV, H.M.E.; LIM, B.T.; HENDRIKS, W.D.H.; DIJKSHOORN, L.; van BOVEN, C.P. – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii*: An unexpected difference in epidemic behavior. **AJIC**, **26** (6): 544-551, 1998.
- BONTEN, M.J.M. – Controversies on Diagnosis and Prevention of Ventilator-associated Pneumonia. **Diagn Microbiol Infect Dis**, **34**: 199-204, 1999.
- BONTEN, M.J.M. & WEINSTEIN, R.A. – The Role of Colonization in Pathogenesis of Nosocomial Infections. **Inf Control Hosp Epidemiol**, **17** (3): 193-200, 1996.
- BOWTON, D.L. – Nosocomial Pneumonia in ICU – Year 2000 and Beyond. **CHEST**, **115** (suppl 3): S 28-33, 1999.
- BOYCE, J.M. – Treatment and Control of Colonization in the Prevention of Nosocomial Infections. **Infect Control Hosp Epidemiol**, **17**: 256-261, 1996.
- BRACHMAN, P.S.- Epidemiology of Nosocomial Infections. In: BENNETT, J.V. & BRACHMAN, P.S. ed. - **Hospital Infections**. 3. ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992. p. 3-20.
- BRANCHINI, M.L.M.; MORTHLAND, V.H.; TRESOLDI, A.T.; NOWAKONSKY, A.V.; DIAS, M.B.; PFALLER, M.A. - Application of Genomic DNA Subtyping by Pulsed Field Gel Electrophoresis and Restriction Enzyme Analysis of Plasmid DNA to Characterize Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Two Nosocomial outbreaks. **Diagn Microbiol Infect Dis**, **17**: 275-281, 1993.

- BRANCHINI, M.L.M. – Aplicação de Métodos de Tipagem Molecular na Investigação de Surtos Intra-Hospitalares. Campinas, 1998. (Tese – Livre docência – Universidade Estadual de Campinas).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Organização de Serviços de Saúde - **Manual de Controle de Infecção Hospitalar**. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1987. 122 p. (Série A: Normas e Manuais Técnicos, 16).
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 466, de 4 de junho de 1998.**
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1884, de 11 de novembro de 1994.**
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998.**
- BURGUESS, D.S. – Pharmacodynamic Principles of Antimicrobial Therapy in the Prevention of Resistance. **CHEST**, **115**: 19S-23S, 1999.
- CAMPOS, G.W.S. – A Militância em Saúde Pública e a Luta em Defesa da Vida. In: _____ - **A Saúde Pública e a Defesa da Vida**. São Paulo, Hucitec, 1991a. p. 13-36.
- CAMPOS, G.W.S. – Subordinação da Saúde Pública à Dinâmica da Acumulação Capitalista, ou Breve Histórico do “Ocaso” da Saúde Pública. In: _____ - **A Saúde Pública e a Defesa da Vida**. São Paulo, Hucitec, 1991b. p. 36-54.
- CASTELAR, R.M. – O Hospital no Brasil. In: CASTELAR, R.M.; MORDELET,P.; GRABOIS,V. ed. – **Gestão Hospitalar: Um desafio para o Hospital Brasileiro**. Rennes, Éditions ENSP, 1995. p. 38-49.
- CASTELAR, R.M.; IWERSEN, M. – O atual quadro sanitário do Brasil. . In: CASTELAR, R.M.; MORDELET,P.; GRABOIS,V. ed. – **Gestão Hospitalar: Um desafio para o Hospital Brasileiro**. Rennes, Éditions ENSP, 1995. p. 29-37.
- CELIS, R.; TORRES, A.; GATELL, J.M. – Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognoses. **CHEST**, **93**: 318-324, 1988.
- COMHAIRE, A. & LAMY, M. – Contamination rate of sterilized ventilators in an ICU. **Crit Care Med**, **9**: 546-8, 1981.
- CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA; ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA; SINDICATO DOS MÉDICOS DO ESTADO DE SÃO PAULO – **A epidemia da violência**. Nova página, São Paulo, 1998.

- COUTO, H.G.; LIMA, H.V.; LELES, C.C.V.; DIOGO FILHO, A.; GONTIJO FILHO, P.P.
– Prevalência de infecções hospitalares no Pronto Socorro (PS) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC- UFU). **BJID**, 3 (Suppl 2): S42, 1999.
- CRAVEN, D.E.; CONNOLLY, M.G.; LICHTENBERG, D.A.; PRIMEAU, P.J.; McCABE, W.R. – Contamination of Mechanical Ventilators with Tubing Changes every 24 or 48 hours. **N Engl J Med**, 306: 1505-9, 1982.
- CRAVEN, D.E.; GOULART, T.A.; MAKE, B.J. – Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia. **Am Rev Respir Dis**, 129: 625-8, 1984.
- DANTAS FILHO, V.P. – Aspectos técnicos da monitorização da pressão intracraniana pelo método subaracnóideo e análise dos fatores que influenciaram a evolução de 206 pacientes com traumatismo craniocéfálico grave. Campinas, 1999. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).
- DARNELL, J.; LODISH, H.; BALTIMORE, D. - DNA Replication, Repair, and Recombination. In: _____ ed. **Molecular Cell Biology**. 3 ed. New York, Scientific American Books, 1990. p. 449-487.
- DIVISÃO DE PATOLOGIA CLÍNICA. Serviço de Microbiologia Clínica. Hospital das Clínicas. Universidade Estadual de Campinas, 1999.
- DIXON, R.E.- Investigation of Endemic and Epidemic Nosocomial Infections. In: BENNETT, J.V. & BRACHMAN, P.S. ed. - **Hospital Infections**. 3. ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992. p. 109-133.
- DREYFUSS, D.; DJEDAINI, K.; WEBER, P.; BRUN, P.; LANORE, J.J.; RAHMANI, J.; BOUSSOUGANT, Y.; COSTE, F. – Prospective Study of Nosocomial Pneumonia and of Patient and Circuit Colonization During Mechanical Ventilation with Circuit Changes Every 48 Hours Versus No Change. **Am Rev Respir Dis**, 143: 738-743, 1991.

- DU MOULIN, G.C.; WHYTE, J.H.; PATERSON, D.G.; LISBON, A.- Aspiration of Gastric Bacteria in Antacid - Treated patients: a frequent cause of postoperative colonization of the airway. **Lancet**, **30**: 242-245, 1982.
- EICKHOFF, T.C. – Airborne Nosocomial Infection: A Contemporary Perspective. **Infect Control Hosp Epidemiol**, **15** (10): 663-672, 1994.
- EICKHOFF, T.C.- Antibiotics and Nosocomial Infections. In: BENNETT, J.V. & BRACHMAN,P.S. ed. - **Hospital Infections**. 3. ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992. p. 245-297.
- EISENSTEIN, B.I.- New Molecular Techniques for Microbial Epidemiology and the Diagnosis of infectious diseases. **J. Infect. Dis.**, **161**: 595-602, 1990.
- ERLICH, H.A. - Basic Methodology. In: _____ **PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification**. Ed. New York, W.H. Freeman and Company, 1991. p. 1-5.
- FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; DOMART, Y. – Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. **Am Rev Respir Dis**, **139**: 877-884, 1989.
- FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; HANCE, A.J. – Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. **Am J Med**, **94**: 281-288, 1993.
- FAZAL, B.A.; TELZAK, E.E.; BLUM, S.; TURETT, G.S.; PETERSEN-FITZPATRICK, F.E.; LORIAN, V. – Trends in the Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Associated with Discontinuation of an Isolation Policy. **Infect Control Hosp Epidemiol**, **17**: 372-374, 1996.
- FILE, T.M. – Overview of Resistance in the 1990s. **CHEST**, **115**: 3S-8S, 1999.
- GANTZ, N.M. – Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit. In: RIPPE, J.M.; IRWIN, R.S.; ALPERT, J.S.; DALEN, J.E. ed. – **Intensive Care Medicine**. Boston, Little, Brown and Company, 1985. p. 639-646.

- GARNER, J.S. – Guideline for Isolation Precautions in Hospitals. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17: 53-80, 1996.
- GARNER, J.S.; JARVIS, W.R.; EMORI, T.G.; HORAN, T.C.; HUGLES, J.M. – CDC definitions for nosocomial infections, 1988. **Am. J. Infect. Control**, 16 (3): 128-140, 1988.
- GOERING, R.V.; DUESING, T.D. – Rapid field inversion gel electrophoresis in combination with an rRNA gene probe in the epidemiological evaluation of staphylococci. **J. Clin. Microbiol.**, 28: 426-429, 1990.
- GOLD, H.S.; MOELLERING, R.C. – Antimicrobial-Drug Resistance. **N Engl J Med**, 335: 1445-1453, 1996.
- GOLDMANN, D.A. & HUSKINS, W.C.- Control of Nosocomial Antimicrobial - Resistent Bacteria: A Strategic Priority for Hospitals Worldwide. **Clinical Infections Diseases**, 24 (suppl 1): S 139-145, 1997.
- GOLDMANN, D.A.; WEINSTEIN, R.A.; WENZEL, R.P.; TABLAN, O.C.; DUMA, R.J.; GAYNES, R.P.; SCHLOSSER, J.; MARTONE, W.J. – Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals: A Challenge to Hospital Leadership. **JAMA** 275: 234-240, 1996.
- GRABOIS, V.; SANDOVAL, P. – Caminhos para uma nova política hospitalar. . In: CASTELAR, R.M.; MORDELET,P.; GRABOIS,V. ed. – **Gestão Hospitalar: Um desafio para o Hospital Brasileiro**. Rennes, Éditions ENSP, 1995. p. 69-79.
- GREENE, J.N.- The Microbiology of Colonization, Including Thechniques for Assessing and Measuring Colonization. **Inf Control Hosp Epidemiol**, 17(2): 114-118, 1996.
- GREENE, J.N. & STRATTON, C.W. - Role of the Microbiology Laboratory in Hospital Epidemiology and Infection Control. In: MAYHALL, C.G. ed. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore, Willians & Wilkins, 1996. p. 1126-1138.
- HALEY, R.W.; GAYNES, R.P.; ABER, R.C.; BENNETT, J.V. - Surveillance of Nosocomial Infections. In: BENNETT, J.V. & BRACHMAN,P.S. ed. - **Hospital Infections**. 3. ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992. p. 79-108.

- HARTSTEIN, A.I. & MULLIGAN, M.E. – Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*.
In: MAYHALL, C.G., ed. – **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996. p. 290-305.
- HESS, D.; BURNS, E.; ROMAGNOLI, D.; KACMAREK, R.M. – Weekly Ventilator Circuits Changes: A Strategy to Reduce Costs without Affecting Pneumonia Rates. **Anesthesiology**, 82(4): 903-911, 1995.
- HIERHOLZER Jr, W.J. - Principles of Infectious Diseases Epidemiology. In: MAYHALL, C.G., ed. – **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996. p. 1-10.
- HIGUCHI, J.H.; COALSON, J.J.; JOHANSON, W.G. – Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia in primates. Usefulness of the protected specimen brush. **Am Rev Respir Dis**, 125: 53-7, 1982.
- ISAACS, D.; WILKINSON, A.R.; MOXON, E.R. – Surveillance of colonization and late-onset septicaemia in neonates. **J Hosp Infect**, 10: 114-119, 1987.
- JARVIS, W.R. – Preventing the Emergence of Multidrug-Resistant Microorganisms Through Antimicrobial Use Controls: The Complexity of the Problem. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17 (8): 490-495, 1996a.
- JARVIS, W.R. – The Epidemiology of Colonization. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17: 47-52, 1996b.
- JARVIS, W.R. - Usefulness of Molecular Epidemiology for Outbreak Investigations. **Inf Control Hosp Epidemiol**, 15 (7): 500-503, 1994.
- JENNETT, B. – Resource allocation for the severely brain damaged. **Arch Neurol** 33: 595-597, 1976. (Editorial)
- JOHANSON, W.G.; PIERCE, A.K.; SANFORD, J.P. – Changing Pharyngeal Bacterial Flora of Hospitalized Patients. **N Engl J Med**, 281 (21): 1137-1140, 1969.
- JOHNSON, D.R.; LOVE-DIXON, M.A.; BROWN, W.J.; LEVINE, D.P.; DOWNES, F.P.; HALL, W.N. – Delayed detection of an increase in resistant *Acinetobacter* at a Detroit hospital. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 13: 394-398, 1992.

- KERVER, A.J.H.; ROMMES, J.H.; MEVISSSEN-VERHAGE, E.A.E.; HULSTAERT, P.F.; VOS, A.; VERHOEF, J.; WITTEBOL, P. Colonization and Infection in Surgical Care Patients - A Prospective Study. **Intensive Care Med**, 13: 347-351, 1987.
- KERVER, A.J.H.; ROMMES, J.H.; MEVISSSEN-VERHAGE, E.A.E.; HULSTAERT, P.F.; VOS, A.; VERHOEF, J.; WITTEBOL, P. - Prevention of Colonization and infection in critically ill patients: A prospective randomized study. **Intensive Care Med**, 16 (11): 1087-1093, 1988.
- KOLLEF, M.H. – The Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. **N Engl J Med**, 340 (8): 627-634, 1999.
- KOLLEF, M.H.; SHAPIRO, S.D.; FRASER, V.J.; SILVER, P.; MURPHY, D.M.; TROVILLION, E.; HEARNS, M.L.; RICHARDS, R.D.; CRACCHIOLO, L.; HOSSIN, L. – Mechanical Ventilation with or without 7-day Circuit Changes: A randomized Controlled Trial. **Ann Intern Med**, 123: 168-174, 1995a.
- KOLLEF, M.H.; SILVER, P.; MURPHY, D.M.; TROVILLION, E. – The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. **CHEST**, 108: 1655-1662, 1995b.
- KOLLEF, M.H.; VLASNIK, J.; SHARPLESS, L. – Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. **Am J Resp Crit Care Med**, 156: 1040-1048, 1997.
- KONEMAN, E.W.; ALLEN, S.D.; JANDA, W.M.; SCHRECKENBERGER, P.C.; WINN, W.C. - Molecular Methods in Clinical Microbiology: In: _____ **Diagnostic Microbiology**. 5 ed., Philadelphia, Lippincott, 1997. p. 43-67.
- KOTILAINEN, H.R.; KEROACK, M.A. – Cost Analysis and Clinical Impact of Weekly Ventilator Circuits Changes in Patients in Intensive Care Unit. **Am J Infect Control**, 25: 117-120, 1997.
- Laboratório de Aplicação em Epidemiologia. **Mortalidade em Campinas**. Campinas, Departamento de Medicina Preventiva e Social. FCM. UNICAMP, 1999.
- LEPPER, M.H. – Opportunistic gram0negative rod infections. **CHEST**, 44: 18-26, 1963.

- LEVIN, A.S.S.; MARINHO, I.S.; ARRUDA, E.A.G.- Bacilos Gram-Negativos Não-Fermentadores. In: RODRIGUES, E.A.C. et. al. **Infecções Hospitalares - Prevenção e Controle**. 1. ed. São Paulo, Sarvier, 1997. p. 614-624.
- LEVIN, A.S.S.; MENDES, C.M.F.; SINTO, S.I.; SADER, H.S.; SCARPITTA, C.R.M.; RODRIGUES, E.; SAVAIA, N.; BOULOS, M. – An Outbreak of Multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a University Hospital in São Paulo, Brazil. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17 (6): 365-368, 1996.
- LIMA, H.V.; COUTO, H.G.; OLIVEIRA JR, L.C.; RIZZA, M.A.; GUIMARÃES, V.L.; BORGES, L.G.C.R.; LELES, C.C.V.; GONTIJO FILHO, P.P. – Pronto Socorro (PS) como reservatório de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA): Experiência de um hospital universitário brasileiro. **BJID**, 3 (Suppl 2): s42, 1999.
- LONG, M.N.; WICKSTROM, G.; GRIMES, A.; BENTON, C.F.; BELCHER, B.; STAMM, A.M. – Prospective, Randomized Study of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients With One Versus Three Ventilator Circuit Changes Per Week. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17: 14-19, 1996.
- LUCET, J.C.; CHEVRET, S.; DECREÉ, D.; VANJAC, D.; MACREZ, A.; BÉDOS, P.P.; WOLFF, M.; REGNIER, B. – Outbreak of multiply esistant enterobacteriaceae in na intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. **Clin Infect Dis**, 22: 430-436, 1995.
- LUPSKI, J.R. – Molecular Epidemiology and its Cinical Application. **JAMA**, 270: 1363-1364, 1993.
- MANGRAN, A.J.; HORAN, T.C.; PEARSON, M.L.; SILVER, L.C.; JARVIS, W.R. – Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 20 (4): 247-278, 1999.
- MARANGONI, D.V.- *Staphylococcus aureus*. In: RODRIGUES, E.A.C. et. al. **Infecções Hospitalares - Prevenção e Controle**. 1. ed. São Paulo, Sarvier, 1997. p. 573-591.
- MARINO JR, R. – A década do cérebro. **Consultório Médico**, 6: 37-38, 1991.

- MASLOW, J.N.; MULLIGAN, M.E.; ARBEIT, R.D. – Molecular epidemiology: application of contemporary techniques to the typing of microorganisms. **Clin Infect Dis**, 17: 153-164, 1993.
- McDONALD, L.C.; WALKER, M.; CARSON, L.; ARDUTINO, M.; AGUERO, S.M.; GOMEZ, P.; MCNEIL, PERCIVAL; JARVIS, W.R. – Outbreak of *Acinetobacter* spp. Bloodstream infections in a nursery associated with contaminated aerosols and air conditioners. **Pediatr Infect Dis J**, 17: 716-722, 1998.
- McGOWAN Jr, E. T.- The Role of the Laboratory in Control of Nosocomial Infections. In: BENNETT, J.V. & BRACHMAN, P.S. ed. - **Hospital Infections**. 3. ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992. p. 187-220.
- MENDONÇA, J.S.- Mecanismos de Resistência Bacteriana e suas Implicações. In: RODRIGUES, E.A.C. et. al. **Infecções Hospitalares - Prevenção e Controle**. 1. ed. São Paulo, Sarvier, 1997. p. 561-570.
- MEYER, K.S.; URBAN, C.; EAGAN, J.A. – Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. **Ann Intern Med**, 119: 353-358, 1993.
- MILLER, L.; BEEBE, J.L.; BUTLER, J.C. – Use of polymerase chain reaction in an epidemiologic investigation of Pontiac fever. **J Infect Dis** 168: 769-772, 1993.
- MMWR – Tuberculosis outbreak among persons in a residential facility for HIV-infected persons –San Francisco. 40: 649-652, 1991.
- MURRAY, P.R.; BARON, E.J.; PFALLER, M.A.; TENOVER, F.C.; YOLKEN, R.H. ed.- **Manual of Clinical Microbiology**. 6. ed. Washington, DC, ASM PRESS, 1995. 1773 p.
- NIEDERMAN, M.S.; CRAVEN, D.E.; FEIN, A.M.; SCHULTZ, D.E. – Pneumonia in the Critically ill hospitalized patient. **CHEST**, 97: 170-81, 1990.
- PADOVESE, M.C. – Estudo da epidemiologia molecular dos *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina em pacientes portadores de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, 1998. (Tese – Mestrado – Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas)

- PAPIA, G.; LOUIE, M.; TRALLA, A.; JOHNSON, C.; COLLINS, V.; SIMOR, A.E. – Screening High-Risk Patients for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* on Admission To The Hospital: Is It Cost Effective? **Infect Control Hosp Epidemiol**, 20: 473-477, 1999.
- PAUL, L.J.; BARRY, C.; FISH, J.; SMITH, K.; LOUIE, L.; SIMOR, A.; VEARNCOMBE, M. – Eradication of an Outbreak Strain of Multi-Resistant *Acinetobacter baumannii* from a Burn Unit. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 21: 137, 2000. (Abstract)
- PERL, T.M. - Surveillance, Reporting, and Use of Computers. In: WENZEL, R.P. ed. - **Prevention and Control of Nosocomial Infections**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993. p. 139-176.
- PIERCE, A.K.; SANFORD, J.P. – Bacterial contamination of aerosols. **Arch Intern Med**, 131: 156-159, 1973.
- PFALLER, M.A.- Microbiology: The role of the Clinical Laboratory In Hospital Epidemiology and Infection Control. In: WENZEL, R.P. ed. - **Prevention and Control of Nosocomial Infections**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993. p.385-405.
- PIGNATARI, A.C.; PFALLER, M.A.; HOLLIS, R.; SESSO, R.; LEME, I.; HERWALDT, L. – *Staphylococcus aureus* colonization and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **J. Hosp. Infect.**, 17: 255-269, 1990.
- PITTET, D.; HERWALDT, L.A.; MASSANARI, R.M.- The Intensive Care Unit. In: BENNETT, J.V. & BRACHMAN, P.S. ed. - **Hospital Infections**. 3. ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992. p. 405-439.
- PITTET, D.; SAFRAN, E.; HARBARTH, S.; BORST, F.; COPIN, P.; ROHNER, P.; SCHERRER, J.R.; AUCKENTHALER, R. – Automatic Alerts for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Surveillance and Control: Role of a Hospital Information System. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17 (8): 496-502, 1996.

- PODZORSKI, R.P. & PERSING, D.H. - Molecular Detection and Identification of Microorganisms. In: MURRAY, P.R.; BARON, E.J.; PFALLER, M.A.; TENOVER, F.C.; YOLKEN, R.H. **Manual of Clinical Microbiology**. 6 ed. Washington, ASM PRESS, 1995. p. 130-157.
- PRÉVOST, G.; POTTECHER, B.; DAHLET, M.; BIENTZ, M.; MANTZ, J.M.; PIÉMONT, Y. - Pulsed Field Gel Electrophoresis as a new epidemiological tool for monitoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. **J Hosp Infect**, 17: 255-269, 1991.
- REINARZ, J.A.; PIERCE, A.K.; MAYS, B.B.; SANFORD, J.P. - Potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infection. **J Clin Invest**, 44: 831 - 839, 1965.
- RHAME, F.S. - The Inanimate Environment. In: BENNETT, J.V. & BRACHMAN, P.S. ed. - **Hospital Infections**. 3. ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992. p. 299-334.
- RODRIGUEZ-BANO, J. - Risk factors for colonization with *Acinetobacter baumannii* in the intensive care unit. In: 37 th INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 28, Toronto - Ontario - Canda, 1997. (Abstract)
- RUBIO, F.G. - Fatores de Risco de Colonização por Bacilos Gram negativos Multiresistentes na Orofaringe de Pacientes Internados em Unidade de Terapia Intensiva Clínica-Cirúrgica. São Paulo, 1999. (Tese - Doutorado - Universidade Federal de São Paulo).
- SADER, S.H.; MENDES, C.F.; PIGNATARI, A.C.; PFALLER, M.A.- Use of Macrorestriction Analysis to Demonstrate Interhospital Spread of Multiresistant *Acinetobacter baumannii* in São Paulo, Brazil. **Clin. Infect. Dis.**, 23 : 631-634, 1996.
- SCERPELLA, E.G.; WANGER, A.; ARMITIGE, L.; ANDERLINI, P.; ERICSSON, C.D. - Nosocomial outbreak caused by multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: results of the cas-control and molecular epidemiologic investigations. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 16: 92-97, 1995.

- SCHABERG, D.R. – R Plasmids and Their Molecular Biology. In: BENNETT, J.V. & BRACHMAN, P.S. ed. - **Hospital Infections**. 3. ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992. p. 289-298.
- SCHABERG, D.R.; TOMPKINS, L.S.; FALKOW, S. - Use of Agarose Gel Electrophoresis of Plasmid Deoxyribonucleic Acid to Fingerprint Gram-Negative Bacilli. **J. Clin. Microbiol.**, 13 (6): 1105-1108, 1981.
- SEIFERT, H.; SCHULZE, A.; BAGINSKI, R.; PULVERER, R. – Comparison of four different methods for epidemiologic typing of *Acinetobacter baumannii*. **J Clin Microbiol**, 32: 1816 – 1819, 1994.
- SEPPÄLÄ, H.; KLAUKKA, T.; VUOPIO-VARKILA, J. – The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance on group A *Streptococci* in Finland. **N Engl J Med**, 337: 441-446, 1997.
- SHLAES, D.M.; RICE, L.B. – Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. In: MAYHALL, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996. p. 965-999.
- SNELLING, A.M.; GERNER-SMIDT, P.; HAWKEY, P.M.; HERITAGE, J.; PARNELL, P.; PORTER, C.; BODENHAM, A.R.; INGLIS, T.- Validation of Use of Whole-Cell Repetitive Extragenic Palindromic Sequence-Based PCR (REP-PCR) for Typing Strains Belonging to the *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* Complex and Application of the Method to the Investigation of a Hospital Outbreak. **J. Clin. Microbiol.**, 34 (5): 1193-1202, 1996.
- SPRUNT, K. – Practical Use of Surveillance for Prevention of Nosocomial Infection. **Seminars in Perinatology**, 9 (1): 47-50, 1985.
- SWENSON, J.M., HINDLER, J.A.; PETERSON, L.R.- Special Tests for Detecting Antibacterial Resistance. In: MURRAY, P.R.; BARON, E.J.; PFALLER, M.A.; TENOVER, F.C.; YOLKEN, R.H. ed.- **Manual of Clinical Microbiology**. 6. ed. Washington, DC, ASM PRESS, 1995. p. 1356-1367.

- TABLAN, O.C.; ANDERSON, L.J.; ARDEN, N.H.; BREIMAN, R.F.; BUTLER, J.C.; McNEIL, M.M. – Guideline for Prevention of Nosocomial Pneumonia: the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 15: 587-627, 1994. [Erratum, **Infect Control Hosp Epidemiol**, 19: 304, 1998].
- TANKOVIC, J.; LEGRAND, P.; DE GATINES, G.; CHEMINEAU, V.; BRUN-BUISSON, C.; DUVAL, J. – Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by phenotypic and genotypic typing methods. **J Clin Microbiol**, 32: 2677-2681, 1994.
- TENOVER, F.C.; ARBEIT, R.D.; GOERING, R.V. - How to Select and Interpret Molecular Strain Typing Methods for Epidemiological Studies of Bacterial Infections: A Review for Healthcare Epidemiologists. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 18: 426-439, 1997.
- TENOVER, F.C.; ARBEIT, R.D.; GOERING, R.V.; MICKELSEN, P.A.; MURRAY, B.E.; PERSING, D.H.; SWAMINATHAN, B. - Interpreting Chromosomal DNA Restriction Patterns Produced by Pulsed-Field Gel Eletrophoresis: Criteria for Bacterial Strain Typing. **J. Clin. Microbiol.**, 33(9): 2233-2239, 1995.
- TORRES, A.; AZNAR, R.; GATELL, J.M. – Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. **Am Rev Respir Dis**, 142: 523-528, 1990.
- TOWNSEND, D.E.; ASHDOWN, N.; BOLTON, S.; GRUBB, W.B. – The use of cetylmethylammonium bromide for the rapid isolation from *Staphylococcus aureus* of relaxable and non relaxable plasmid DNA suitable for *in vitro* manipulation. **Letl. Appl. Microbiol.**, 1: 87-94, 1985.
- TRABASSO, P.; TRESOLDI, A.T.; DANTAS, S.R.P.E.; PADOVEZE, M.C. – Implementation of Nosocomial Infection Surveillance by Methodology of Components at a Brazilian University Hospital. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 21(2): 160, 2.000. (Abstract)

- TRESOLDI, A.T.; MORETTI-RANCHINI, M.L.; PADOVEZE, M.C.; DANTAS, S.R.P.E.; REGINATO, L.; NOVAKONSKI, A.V.; TRABASSO, P. - Controle de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina em um hospital universitário: cinco anos de vigilância. **Rev FCM UNICAMP**, 1: 87-101, 2000.
- TRESOLDI, A.T.; BRANCHINI, M.L.M.; MOREIRA-FILHO, D.C.; PADOVEZE, M.C.; DANTAS, S.R.P.E.; REGINATO, L.; NOWAKONSKI, A.V.; TRABASSO, P. - Relative frequency of nosocomial microorganisms at UNICAMP University Hospital from 1987-1994. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 39(6): 333-336, 1997.
- VILLARI, P.; IACUZIO, L.; VOZZELLA, E.A.; BOSCO, U. - Unusual genetic heterogeneity of *Acinetobacter baumannii* isolates in a university hospital in Italy. **Am J Infect Control**, 27 (3): 247-253, 1999.
- VOELKER, R. - Trends in Resistance Tracking. **JAMA**, 275 (3): 177-178, 1996.
- WANG, G.C.Y.; ANG, A.; WEE, M.; LING, M.L. - Molecular Epidemiologic Investigations of a Nosocomial Outbreak of a Multiresistant Clone of *Acinetobacter baumannii*. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 21: 118, 2000. (Abstract)
- WEBER, D.J.; RAASCH, R.; RUTALA, W.A. - Nosocomial Infections in ICU - The Growing Importance of Antibiotic-Resistant Pathogens. **CHEST**, 115 (suppl 3): S 34-40, 1999.
- WEBER, D.J. & RUTALA, W.A.- Environmental Issues and Nosocomial Infections. In: WENZEL, R.P. ed. - **Prevention and Control of Nosocomial Infections**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993. p.420-449.
- WEBER, S.; PFALLER, M.A.; HERWALDT, L.A. - Role of Molecular Epidemiology in Infection Control. **Infect Dis Clin North Am**, 11 (2): 257-278, 1997.
- WEINSTEIN, R.A. - Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. **Am J Med**, 91 (Suppl 3B): 179s - 184s, 1991.
- WEINSTEIN, R.A.- Multiply Drug-Resistant Pathogenes: Epidemiology and Control. In: BENNETT, J.V. & BRACHMAN, P.S. ed. - **Hospital Infections**. 3. ed. Boston, Little, Bown and Company, 1992. p. 265-288.

- WENDT, C.; DIETZE, B.; DIETZE, E.; RÜDEN, H. – Survival *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. **J Clin Microbiol**, **35**: 1394-1397, 1997.
- WENZEL, R.P. & NETTLEMAN, M.D. - Principles of Applied Epidemiology for Infection Control. In: MAYHALL, C.G., ed. – **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996. p. 73-79.
- YATES, R.R. – New Intervention Strategies for Reducing Antibiotic Resistance. **CHEST**, **115**: 24s-27s, 1999.

9. ANEXOS

FICHA DE CONTROLE DE MULTIRESISTENTES - PRONTO SOCORRO / HC / UNICAMP

HC _____ - NOME _____ IDADE _____
SEXO [] F [] M ESPECIALIDADE [] _____
DIAGNÓSTICO [] _____

DATA INTERNAÇÃO PS __/__/__

INTERNAÇÃO ANTERIOR [] SIM [] NÃO
[] HC (data alta) __/__/__ Unidade:[] _____
[] outro hospital (data alta) __/__/__

COLONIZAÇÃO PRÉVIA POR MR: [] SIM [] NÃO
DATA __/__/__
MICRORGANISMO [] _____
TOPOGRAFIA [] _____

FATORES DE RISCO [S] SIM [N] NÃO

[] respirador __/__/__ a __/__/__
[] nebulização __/__/__ a __/__/__
[] catéter central __/__/__ a __/__/__
[] traqueostomia __/__/__ a __/__/__
[] antibióticoterapia
 droga [] __/__/__ a __/__/__
[] corticóide __/__/__ a __/__/__
[] quimioterápico __/__/__ a __/__/__
[] drenos ou ostomias __/__/__ a __/__/__
[] SVD __/__/__ a __/__/__
[] SNG ou SNE __/__/__ a __/__/__
 [] __/__/__ a __/__/__
 [] __/__/__ a __/__/__

MICRORGANISMO COLONIZANTE HOSPITALAR [] SIM [] NÃO

DATA DA COLETA 1 : __/__/__ COLETA 2: __/__/__ COLETA 3: __/__/__
COL 4: __/__/__
AGENTE [] _____ ISOLADO EM: __/__/__
LOCAL: [] SET [] SOF [] SNF

INFECÇÃO ADQUIRIDA NO PS:

TOPOGRAFIA [] _____ DATA: __/__/__
[] _____ DATA: __/__/__

DATA DE SAÍDA: __/__/__

CONDIÇÕES DE SAÍDA: [] internação - unidade []

[] alta

[] transferência ou encaminhamento

[] óbito- causa: _____

ANTIBIOGRAMA[S] SENSÍVEL [R] RESISTENTE [I] INTERMEDIÁRIO [NT] NÃO TESTADO

[] VANCOMICINA

[] TEICOPLANINA

[] MEROPENEM

[] IMIPENEM

[] AMICACINA

[] GENTAMICINA

[] NETILMICINA

[] TOBRAMICINA

[] TICARCILINA

[] CLINDAMICINA

[] AMPICILINA + SUBACTAN

[] CEFAZOLINA

[] CEFTAZIDIMA

[] CEFTRIAXONA

[] CEFOXITIMA

[] CEFOTAXIMA

[] AMPICILINA

[] OXACILINA

[] OFLOXACINA

[] NORFLOXACINA

[] CIPROFLOXACINA

[] SMZ + TMP

[] TETRACICLINA

[] CLORANFENICOL

[] ERITROMICINA

[] CARBENICILINA

[] CEFEPINA

[] PEFLOXACINA

DEFINIÇÕES PARA INFECÇÕES HOSPITALARES

PRINCÍPIOS USADOS NAS DEFINIÇÕES

1. As informações envolvem critérios de achados clínicos, resultados laboratoriais e outros testes.

- 1.1. **Informes clínicos:** observação direta do paciente

revisão dos prontuários

variação de temperatura

kardex

- 1.2. **Laboratoriais:** culturas/bacterioscopia

testes de detecção Ag-Ac

microscopia (sorologia)

- 1.3. **Informação de suporte:** RX

Ecografia

Tomografia computadorizada

Ressonância magnética

Endoscopia

Biópsia

Aspiração por agulha

2. Diagnóstico médico (clínico ou cirúrgico), por visualização direta (endoscópica, durante a cirurgia ou outros) é um critério aceitável, a não ser que existam fortes evidências contrárias.

3. Para ser definida como hospitalar deve haver evidência de que não estava presente ou em incubação no momento da admissão. Situações especiais:

- 3.1. IH que se torne evidente após alta.

- 3.2. Infecções neonatais resultantes da passagem pelo canal de parto.

4. Não são consideradas hospitalares:

4.1. Infecção associada a complicação ou extensão de infecção já presente na internação, a não ser que exista um novo patógeno ou os sintomas sugiram fortemente a aquisição de nova infecção.

4.2. Infecções neonatais comprovadamente adquiridas por via transplacentária (herpes, toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola e lues) e que se evidenciam após nascimento.

5. Exceto por poucas situações referidas nas definições, nenhum tempo específico durante ou após hospitalização é dado para determinar se uma infecção é hospitalar ou comunitária. Assim, cada infecção deve ser considerada por evidências que a correlacione com a hospitalização.

INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO - FC

Incisional superficial - FI

Infecção dentro de 30 dias após o ato operatório

E

envolve somente pele ou TCSC da incisão

E

pelo menos um dos seguintes:

01) Drenagem purulenta da incisão superficial;

ou

02) Isolamento de microrganismos em cultura de fluidos ou tecidos obtidos de modo asséptico da incisão superficial;

ou

03) Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: dor, edema, calor ou rubor

E

a incisão superficial é deliberadamente aberta pelo cirurgião AINDA QUE a cultura da secreção seja negativa.

O seguinte NÃO é relacionado como infecção incisional superficial:

- a) Abscesso do ponto: inflamação mínima ou drenagem confinada aos pontos de penetração da sutura;
- b) Infecção de episiotomia ou de circuncisão do neonato;
- c) Queimaduras infectadas;
- d) Infecção incisional que se estende aos planos da fáscia e músculos

Incisional profunda - FP

Infecção ocorre dentro de 30 dias após o ato cirúrgico se não for deixado implante local ou dentro de 1 ANO se for deixado implante local e a infecção aparenta estar relacionada com o ato operatório

E

Infecção envolve tecidos moles profundos (planos musculares/fáscia) da incisão

E

Pelo menos um dos seguintes:

- 01) Drenagem purulenta da incisão profunda não de órgão/espaco componente do sítio cirúrgico;
ou
- 02) Deiscência espontânea de incisão profunda ou esta é deliberadamente aberta pelo cirurgião quando o paciente apresenta pelo menos 1 dos seguintes: febre >38°C, dor localizada (ou aumento da sensibilidade), AINDA QUE a cultura da incisão seja negativa;
ou
- 03) Abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo a incisão profunda é encontrado no exame direto, durante reoperação ou por exame radiológico ou histopatológico;
ou
- 04) Diagnóstico de infecção incisional profunda pelo cirurgião ou médico-assistente.

Infecção de órgão/espaco - IO

Infecção ocorre dentro de 30 dias após ato operatório se não há colocação de implante ou dentro de 1 ANO se há colocação de implante e a infecção aparenta estar relacionada com o ato operatório.

ou

Infecção envolve qualquer parte da anatomia outra que a incisão aberta ou manipulada durante o ato operatório.

E

Pelo menos um dos seguintes:

- 01) Drenagem purulenta de um dreno que esteja colocado dentro de órgão/espaco;
- 02) Organismos isolados de fluidos ou tecidos obtidos de modo asséptico do órgão/espaco;
- 03) Abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo o órgão/espaco no exame clínico, durante reoperação ou exame histopatológico ou radiológico;
- 04) Diagnóstico de uma infecção de órgão/espaco pelo cirurgião ou médico-assistente.

SSI envolvendo mais que um sítio específico

Infecção que envolve AMBOS sítios incisionais, superficial e profundo é classificada como incisional profunda.

Infecção de órgão/espaco que drena através da incisão é classificada como incisional profunda

INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA - SE

Inclui: infecção sanguínea confirmada laboratorialmente e sépsis .

Infecção sanguínea confirmada laboratorialmente - SA

Definida por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado em hemocultura e não está relacionada com infecção em outro local(*):

ou

02) Um dos seguintes critérios : febre (> 380), tremores, hipotensão e pelo menos um dos seguintes:

- a) Contaminante da pele (*Bacillus* sp, *Propionibacterium* sp, *Stafilococcus* coagulase negativa ou *micrococcus*) isolado em 2 hemoculturas colhidas em ocasiões diferentes e o microrganismo não está relacionado com infecção em outro local(*) .
- b) Contaminante comum de pele isolado de hemocultura em pacientes com acesso intravascular e o médico institui terapêutica apropriada.
- c) Teste para antígeno positivo no sangue e o microrganismo não está relacionado a infecção em outro sítio.

ou

03) Pacientes até 12 meses de idade com um dos seguintes: febre (> 380 C), hipotermia (< 370 C), apnéia ou bradicardia

e pelo menos um dos seguintes:

- a) Contaminante comum de pele isolado em 2 hemoculturas colhidas em 2 ocasiões distintas e o microrganismo não está relacionado a infecção em outro local.
- b) Contaminante comum de pele isolado em hemocultura de paciente, com acesso intravascular e o médico institui antibioticoterapia apropriada.
- c) Teste para antígeno positivo no sangue e o patógeno não está relacionado com infecção em outro local.

Sépsis - SP

Encontrada com um dos seguintes critérios:

- 01) Um dos seguintes sinais clínicos ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre, hipotensão (PA sistólica < 90 mm Hg), oligúria (< 20ml/h) e pelo menos um dos seguintes:
- a) Hemocultura não realizada ou negativa ou nenhum antígeno detectado no sangue.
 - b) Nenhuma infecção aparente em outro local.
 - c) Médico institui terapêutica antimicrobiana para sépsis.

ou

- 02) Hemocultura positiva e critérios clínicos, mesmo em presença de infecção em outro local
- (quando um microrganismo isolado de hemocultura é compatível com uma determinada infecção hospitalar em outro sítio, a infecção sanguínea é classificada como secundária. Exceção é a infecção associada com acesso intravascular, a qual é classificada como primária mesmo que sinais de infecção estejam presentes no local do acesso)

ou

- 03) Pacientes até 12 meses de idade com um dos seguintes sinais clínicos ou sintomas, sem outra causa reconhecida: febre (> 380), hipotermia (< 370), apnéia ou bradicardia e todos os seguintes:
- a) Hemocultura não realizada ou negativa ou nenhum antígeno detectado no sangue.
 - b) Nenhuma infecção aparente em outro local.
 - c) Médico institui terapia antimicrobiana.

INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO - RE

Pneumonia - PN

É definida separadamente de outras infecções do trato respiratório baixo. O critério para pneumonia envolve combinação de evidência de infecção clínica, radiológica e laboratorial. Em geral, as culturas de escarro não são úteis no diagnóstico de pneumonia mas podem ajudar a identificar o agente etiológico e sensibilidade antimicrobiana. Achados

de radiografias seriadas podem ser mais úteis que uma única radiografia. A Pneumonia é diagnosticada por um dos seguintes critérios:

01) Estertores ou submacicez e um dos seguintes:

- a) Início de escarro purulento ou alteração no escarro.
- b) Microrganismo isolado em hemocultura.
- c) Isolamento de patógeno em material obtido por aspiração transtraqueal, lavagem brônquica ou biópsia.

ou

02) RX de tórax mostra infiltrado novo ou progressivo, consolidação, cavitação ou efusão pleural e algum dos seguintes:

- a) Início de escarro purulento ou alteração no escarro
- b) Microrganismo isolado em hemocultura.
- c) Isolamento de patógeno em material obtido por aspiração transtraqueal, lavagem brônquica ou biópsia.
- d) Isolamento do vírus ou detecção de antígenos virais em secreção respiratória.
- e) Título IgM ou aumento de 4 vezes o título IgG em amostra sanguínea.
- f) Evidência histopatológica de pneumonia.

ou

03) Paciente de até 12 meses de idade com dois dos seguintes: apnéia taquipnéia, bradicardia, sibilos, roncos ou tosse e algum dos seguintes:

- a) Aumento de secreção respiratória .
- b) Início de escarro purulento ou alteração no escarro.
- c) Microrganismo isolado em hemocultura.
- d) Isolamento de patógeno em material obtido por aspiração transtraqueal, lavagem brônquica ou biópsia.
- e) Isolamento do vírus ou detecção de antígenos virais em secreção respiratória.
- f) Título IgM ou aumento de 4 vezes o título IgG em amostra sanguínea.
- g) Evidência histopatológica de pneumonia.

ou

- 04) Paciente de até 12 meses de idade com RX de tórax com infiltrado novo ou progressivo, cavitação, consolidação ou efusão pleural e algum dos seguintes:
- a) Aumento de secreção respiratória .
 - b) Início de escarro purulento ou alteração no escarro.
 - c) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - d) Isolamento de patógeno em material obtido por aspiração transtraqueal, lavagem brônquica ou biópsia.
 - e) Isolamento do vírus ou detecção de antígenos virais em secreção respiratória.
 - f) Título IgM ou aumento de 4 vezes título IgG em amostra sanguínea.
 - g) Evidência histopatológica de pneumonia.

Infeção respiratória alta - RA

(faringite, laringite, epiglote)

É diagnosticada por um dos seguintes critérios:

- 01) Dois dos seguintes: febre, hiperemia da faringe, dor de garganta, tosse, rouquidão ou exsudato purulento na orofaringe e algum dos seguintes:
- a) Microrganismo isolado do local.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - c) Teste para antígeno positivo (sangue ou secreção respiratória).
 - d) Título IgM (único) ou aumento de 4 vezes o título IgG.
 - e) Diagnóstico médico.

ou

- 02) Abscesso visto ao exame direto, durante cirurgia ou por exame histopatológico

ou

- 03) Paciente de até 12 meses de idade com dois dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, secreção nasal, exsudato purulento na garganta, e pelo menos um dos seguintes:
- a) Microrganismo isolado no local.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura.

- c) Teste para antígeno positivo (sangue ou secreção respiratória).
- d) Título IgM (único) ou aumento 4 vezes o título IgG.
- e) Diagnóstico médico.

Infecção respiratória baixa - RB

(excluindo Pneumonia)

Inclui infecções como bronquite, traqueobronquite, bronquiolite, traqueíte, sem evidência de pneumonia.

Pode ser diagnosticada por um dos seguintes critérios:

- 01)** Paciente sem evidência clínica e radiológica de pneumonia e dois dos seguintes: febre, tosse, aparecimento ou aumento da produção de escarro, roncos, sibilos e qualquer um dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado de cultura obtido por aspiração transtraqueal ou broncoscopia.
 - b) Teste para antígeno positivo na secreção respiratória.

- 02)** Paciente com até 12 meses de idade sem evidência clínica ou radiológica de pneumonia e tem dois dos seguintes, sem causa reconhecida: febre, tosse, aparecimento ou aumento da produção de escarro, roncos, sibilos, distress respiratório, apnéia ou bradicardia e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado de cultura obtida por aspiração transtraqueal ou broncoscopia.
 - b) Teste para antígeno positivo na secreção respiratória.
 - c) Título de IgM (único) ou aumento de 4 vezes para IgG no sangue.

Outras infecções respiratórias baixas - OR

(abscesso pulmonar, empiema, tuberculose)

Um dos seguintes critérios:

- 01)** Microrganismo isolado em secreções ou de cultura de tecido pulmonar ou líquidos, incluindo líquido pleural

ou

02) Abscesso pulmonar ou empiema visto durante cirurgia ou por exame histopatológico

ou

03) Cavitação vista em RX

Sinusite - SI

Pode ser encontrada com um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de material obtido dos seios da face.

ou

02) Um dos seguintes: febre, dor, hiperemia sobre os seios, cefaléia, exsudato purulento ou obstrução nasal e um dos seguintes:

a) Transluminção positiva.

b) Evidência radiológica de infecção.

INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO - UR

Inclui infecção urinária sintomática, bacteriúria assintomática e outras infecções do trato urinário.

Infecção do trato urinário sintomática - IU

Define-se com um dos seguintes critérios:

01) Um dos seguintes: febre, urgência miccional, aumento de frequência, disúria, dor suprapúbica e cultura urina > 10⁵ colônias/ml com não mais de 2 espécies de microrganismos.

ou

02) Dois dos seguintes: febre, urgência, aumento de frequência, disúria, dor suprapúbica e algum dos seguintes:

a) Teste positivo para esterase leucocitária e/ou nitrato.

b) Piúria (> 3 leucócitos/campo em urina recém-emitida).

c) Microrganismo visto em urina recém-emitida (Gram).

- d) Duas culturas repetidas com o mesmo uropatógeno com > 102 colônias/ml (Gram negativos e *Stafilococcus saprophyticus*).
- e) Urocultura com < 105 colônias/ml de uma única bactéria em paciente sendo tratado com antimicrobiano apropriado.
- f) Diagnóstico médico.
- g) Médico institui terapia antimicrobiana.

ou

- 03)** Pacientes até com 12 meses de idade que tenham um dos seguintes: febre, hipotermia, bradicardia, apnéia, disúria, letargia ou vômito e urocultura maior ou igual a 105 colônias/ml com não mais que duas espécies de microrganismos

ou

- 04)** Pacientes com até 12 meses de idade que tenham um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, disúria, letargia ou vômitos e um dos seguintes:
- a) Teste para estearase leucocitária positivo.
 - b) Piúria.
 - c) Visualização de microrganismos na coloração com Gram em urina recém-emitada.
 - d) Duas uroculturas repetidas com o mesmo uropatógeno com >102 bactérias/ml.
 - e) Urocultura com menor ou igual a 105 colônias/ml de um único uropatógeno em paciente sendo tratado com antimicrobiano apropriado.
 - f) Diagnóstico médico.
 - g) Médico institui terapia antimicrobiana.

Bacteriúria assintomática - BU

Algum dos seguintes critérios:

- 01)** Sondagem vesical 7 dias antes da cultura de urina e paciente sem febre, urgência, aumento da frequência, disúria ou dor suprapúbica e cultura de urina com contagem maior ou igual a 105 colônias/ml com não mais que duas espécies de microrganismos.

ou

- 02) Não há cateter vesical presente antes de 7 dias de coleta da primeira de 2 uroculturas com > 105 colônias/ml, do mesmo microrganismo, com não mais que duas espécies de microrganismos e o paciente não tem qualquer sintoma urinário nem febre.

Outras infecções do trato urinário - OU

(rim, ureter, bexiga, uretra, tecido retroperitoneal ou perinefrético)

Podem ser encontradas com um dos seguintes critérios:

- 01) Microrganismo isolado de cultura de líquidos (outros que não urina) ou tecido do local afetado

ou

- 02) Abscesso ou outra evidência de infecção vista em exame direto, durante cirurgia ou por exame histopatológico

ou

- 03) Dois dos seguintes: febre, dor localizada ou dor no local envolvido e alguns dos seguintes:

- a) Drenagem de material purulento do local.
- b) Microrganismo isolado em hemocultura.
- c) Evidência radiológica de infecção (ecografia, CT, ressonância magnética).
- d) Diagnóstico médico.
- e) Médico institui terapia apropriada.

- 04) Paciente com menos de 1 ano de idade com um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, letargia ou vômito e algum dos seguintes:

- a) Drenagem purulenta do local.
- b) Microrganismo isolado em hemocultura.
- c) Evidência radiológica de infecção.
- d) Diagnóstico médico.
- e) Médico institui terapia apropriada.

INFECÇÃO ÓSTEO-ARTICULAR - OA

Inclui osteomielite, artrite ou bursite e discite.

Osteomielite - OS

Pode ser encontrados com um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado através de cultura de osso.

ou

02) Evidências de osteomielite durante cirurgia ou por exame histopatológico

ou

03) Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, dor localizada, calor, aumento de volume ou drenagem no local suspeito e algum dos seguintes:

a) Microrganismo isolado de hemocultura.

b) Teste para antígeno positivo no sangue.

c) Evidência radiológica de infecção.

Artrite ou bursite - AR

Um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de líquido sinovial ou biópsia sinovial

ou

02) Evidência de artrite ou bursite vista durante cirurgia ou exame histopatológico.

ou

03) Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: dor articular, aumento de volume, calor, rubor, evidência de derrame ou limitação de movimento e algum dos seguintes:

a) Microrganismo visto no líquido sinovial (Gram) e citologia com predomínio de neutrófilos.

b) Teste para antígeno positivo no sangue, urina ou líquido sinovial.

c) Bioquímica e citologia do líquido sinovial compatível com infecção e não explicada por doença de base (reumatológica).

d) Evidência radiológica de infecção.

Discite (infecção do espaço vertebral) - DS

Um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de tecido local obtido por cirurgia ou aspiração por agulha.

ou

02) Evidência de infecção no local visto durante cirurgia ou por exame histopatológico.

ou

03) Febre sem outra causa ou dor no local e evidência radiológica de infecção.

ou

04) Febre sem outra causa e dor no local envolvido e teste de antígeno positivo no sangue ou na urina

INFEÇÃO NO SISTEMA CARDIO-VASCULAR - CV

Infecção no sistema cardiovascular inclui infecção venosa, arterial, endocardite, miocardite ou pericardite e mediastinite. Mediastinite é agrupada no sistema CV porque, mais frequentemente, ocorre após cirurgia cardíaca.

Infecção arterial ou venosa - AV

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de artéria ou veia removidas durante cirurgias e hemocultura não realizada ou negativa.

ou

02) Evidência de infecção no local vascular visto durante cirurgia ou por exame histopatológico.

ou

03) Um dos seguintes: febre, dor, eritema ou calor no local vascular envolvido e um dos seguintes:

a) Mais de 15 colônias cultivadas na ponta do cateter por método semi quantitativo.

b) Hemocultura não realizada ou negativa.

ou

04) Drenagem purulenta no local vascular envolvido e hemocultura não realizada ou negativa.

ou

05) Paciente com menos de 1 ano de idade com um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, letargia, dor, eritema ou calor no local vascular envolvido e um dos seguintes:

- a) Mais de 15 colônias cultivadas na ponta do cateter por método semi quantitativo.
- b) Hemocultura não realizada ou negativa.

Endocardite - EN

Endocardite de válvulas naturais ou próteses, diagnosticada por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de válvula ou vegetações

ou

02) Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, aparecimento ou modificação de sopro, fenômenos embólicos, manifestações cutâneas (petéquias, nódulos subcutâneos dolorosos, hemorragias, ICC, anormalidades de condução) e o médico institui terapia apropriada e algum dos seguintes:

- a) Microrganismo isolado em 2 hemoculturas.
- b) Microrganismo visto (Gram) em coloração de válvula quando a cultura é negativa ou não realizada.
- c) Vegetação valvar vista durante cirurgia ou autópsia.
- d) Testes para antígeno positivo no sangue ou urina.
- e) Evidência de novas vegetações vistas na ecocardiografia.

ou

03) Pacientes com até 12 meses de idade com 2 ou mais dos seguintes, sem outra causa conhecida: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, aparecimento ou mudança de sopro, fenômenos embólicos, manifestações cutâneas, ICC, anormalidades de condução, e o médico institui terapia adequada e algum dos seguintes:

- a) Microrganismo isolado em 2 hemoculturas.

- b) Microrganismo na coloração Gram em tecido valvar quando a cultura é negativa ou não realizada.
- c) Vegetações valvulares são vistas durante a cirurgia ou autópsia.
- d) Teste para antígeno positivo no sangue ou urina.
- e) Evidência de nova vegetação vista no ecocardiograma.

Miocardite ou Pericardite - MI

Pode ser encontrada com um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de tecido ou líquido pericárdico obtido por aspiração ou durante a cirurgia

ou

02) Dois dos seguintes, sem nenhuma outra causa: febre, dor torácica, pulso paradoxal, aumento da área cardíaca e algum dos seguintes:

- a) Anormalidade ao ECG, consistente com pericardite ou miocardite.
- b) Teste para antígeno positivo no sangue.
- c) Evidências de Miocardite ou Pericardite no exame histopatológico do coração.
- d) Aumento de 4 vezes o título de anticorpos IgG com ou sem isolamento de vírus na faringe ou fezes.
- e) Derrame pericárdico identificado por ecocardiograma, CT, angiografia ou outra evidência radiológica de infecção.

ou

02) Paciente com até 12 meses de idade com 2 dos seguintes critérios, sem outra causa aparente: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, pulso paradoxal, aumento da área cardíaca e algum dos seguintes:

- a) Teste para antígeno positivo no sangue.
- b) Evidências de Miocardite ou Pericardite no exame histopatológico do coração.
- c) Aumento de 4 vezes o título de anticorpos IgG com ou sem isolamento de vírus na faringe ou fezes.

- d) Derrame pericárdico identificado por ecocardiograma, CT, angiografia ou outra evidência radiológica de infecção.

Mediastinite - MD

Deve ser encontrada com um dos seguintes critérios:

- 01) Microrganismo isolado de cultura de tecido mediastinal ou líquido, obtido durante cirurgia ou por aspiração por agulha

ou

- 02) Evidência de mediastinite vista durante cirurgia ou por exame histopatológico

ou

- 03) Um dos seguinte: febre, dor torácica ou instabilidade esternal e um dos seguintes:

- a) Drenagem purulenta do mediastino.
- b) Microrganismo isolado em hemocultura ou cultura de líquido mediastinal.
- c) Alargamento do mediastino ao RX.

ou

- 04) Paciente até 12 meses de idade com um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia ou instabilidade esternal e algum dos seguintes:

- a) Drenagem purulenta do mediastino.
- b) Microrganismo isolado em hemocultura ou cultura de líquido mediastinal.
- c) Alargamento do mediastino ao RX.

INFECÇÃO NO SNC - SN

Inclui infecção intracraniana, meningite ou ventriculite e abscesso espinal sem meningite.

Infecção intracraniana - II

(abscesso cerebral, infecção subdural ou peridural e encefalite)

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

- 01) Microrganismo isolado de cultura de tecido cerebral ou dura-máter.

ou

02) Abscesso ou evidência de infecção intracraniana vistos durante cirurgia ou por exame histopatológico.

ou

03) Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: cefaléia, febre, sinais de localização neurológica, variação no nível da consciência ou confusão e o médico institui antibioticoterapia apropriada e algum das seguintes:

- a) Microrganismo visto no exame microscópico do cérebro ou do tecido de abscesso, obtido por aspiração ou biópsia, durante cirurgia ou necrópsia.
- b) Teste para antígeno positivo no sangue ou urina.
- c) Evidência radiológica de infecção.
- d) Título de IgM ou aumento de IgG para o agente 4 vezes em amostra de sangue.

ou

04) Paciente com menos de 1 ano de idade com dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, sinais de localização neurológica ou mudança no nível de consciência e o médico institui antibioticoterapia apropriada e algum dos seguintes:

- a) Microrganismo visto no exame microscópico do cérebro ou do tecido de abscesso, obtido por aspiração ou biópsia, durante cirurgia ou necrópsia
- b) Teste para antígeno positivo no sangue ou urina.
- c) Evidência radiológica de infecção.
- d) Título de IgM ou aumento de IgG para o agente 4 vezes em amostra de sangue.

Meningite ou ventriculite - MV

Encontra-se por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de líquor.

ou

02) Um dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, cefaléia, rigidez de nuca e outros sinais meníngeos, alterações de nervos cranianos ou irritabilidade e médico institui terapia apropriada e um dos seguintes:

- a) Aumento de glóbulos brancos, aumento de proteína e/ou, redução de glicose no líquido.
- b) Microrganismo visto em coloração Gram no líquido.
- c) Microrganismo isolado de hemocultura.
- d) Teste para antígeno positivo no líquido, sangue ou urina.
- e) Título IgM ou aumento de 4 vezes título IgG para o agente em amostras de sangue

ou

03) Paciente até 12 meses de idade com um dos seguintes, sem causa reconhecida: febre, hipotermia, irritabilidade, bradicardia, rigidez de nuca, sinais meníngeos ou alterações de nervos cranianos, e médico institui terapia antimicrobiana apropriada e um dos seguintes:

- a) Aumento de glóbulos brancos, aumento de proteína e/ou redução de glicose no líquido.
- b) Microrganismo visto em coloração Gram no líquido.
- c) Microrganismo isolado de hemocultura.
- d) Teste para antígeno positivo no líquido, sangue ou urina.
- e) Título IgM ou aumento de 4 vezes título IgG para o agente em amostras de sangue.

Abscesso espinal sem meningite - AB

(abscesso do espaço epidural ou subdural sem envolvimento de líquido ou estruturas ósseas adjacentes) - pode ser encontrado por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de abscesso do espaço epidural ou subdural.

ou

02) Abscesso no espaço epi ou subdural visto durante cirurgia ou necrópsia ou por exame histopatológico.

ou

03) Um dos seguintes sem outra causa reconhecida: febre, dor lombar, endurecimento local, radiculite, paraparesia ou paraplegia e médico institui terapia antimicrobiana apropriada e um dos seguintes:

- a) Microrganismo isolado de hemocultura.
- b) Evidência radiográfica de abscesso espinal.

INFECÇÃO DE OLHOS - OC

As infecções oculares incluem as conjuntivites e outras infecções oculares.

Conjuntivites - CO

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

01) Patógeno isolado em cultura de exsudato purulento obtido de conjuntiva ou tecido contíguo, como pálpebra, córnea e glândulas lacrimais.

ou

02) Dor ou hiperemia da conjuntiva ou peri-ocular e algum dos seguintes:

- a) Glóbulos brancos e microrganismo vistos em exsudato ou raspado conjuntival.
- b) Exsudato purulento.
- c) Teste para antígeno positivo no exsudato ou raspado conjuntival.
- d) Células gigantes multinucleadas vistas no exame microscópico de exsudato ou raspado conjuntival.
- e) Cultura para vírus positiva no exsudato.
- f) Título de IgM ou aumento 4 vezes de título de IgG para determinado patógeno.

Outras infecções oculares que não conjuntivites - OO

Encontradas com um dos critérios a seguir:

01) Microrganismo isolado em cultura da câmara anterior ou posterior ou humor vítreo.

ou seguintes:

- a) Diagnóstico médico.
- b) Testes para antígeno positivo no sangue.
- c) Microrganismo isolado em hemocultura.

INFEÇÃO DE OUVIDOS - OT

As infecções de ouvido incluem: otite externa, otite média, otite interna e mastoidite.

Otite externa - OE

Pode ser reconhecida por um dos seguintes critérios:

01) Patógeno isolado em cultura de drenagem purulenta do conduto auditivo.

ou

02) Um dos seguintes: febre, dor, hiperemia ou drenagem do conduto auditivo e microrganismos vistos no Gram de drenagem purulenta.

Otite média - OM

Pode ser reconhecida por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de conteúdo do ouvido médio obtido por timpanocentese ou cirurgia.

ou

02) Dois dos seguintes: febre, dor na membrana timpânica, inflamação, retração ou diminuição da mobilidade da MT ou líquido atrás da MT.

Otite interna - OI

Pode ser reconhecida pelos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado em cultura de líquido do ouvido interno obtido por cirurgia.

ou

02) Diagnóstico médico.

Mastoidite - MT

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de material purulento de mastóide.

ou

02) Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, dor, edema, eritema, cefaléia, paralisia facial e um dos seguintes:

a) Microrganismo visto em Gram de material purulento de mastóide.

b) Teste para antígeno positivo no sangue.

INFECÇÕES DE SISTEMA GASTRINTESTINAL - GI

Compreende as infecções da cavidade oral, gastroenterites, hepatites, enterocolite necrotizante, infecções do trato gastrointestinal e as intra-abdominais não especificadas em outro local.

Infecções da cavidade oral - BO

(boca, língua e bochechas)

Reconhecida por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de material purulento de tecidos da cavidade oral.

ou

02) Abscesso ou outra evidência de infecção da cavidade oral em exame direto, durante cirurgia ou por exame histopatológico.

ou

03) Um dos seguintes critérios: abscesso, ulceração ou placas esbranquiçadas em mucosa inflamada e um dos seguintes:

a) Microrganismo visto no Gram.

b) Coloração KOH positiva.

c) Esfregaço de mucosa com células gigantes multinucleadas.

d) Teste para antígeno positivo na secreção oral.

e) Título IgM ou aumento 4 vezes IgG em amostras de sangue.

f) Diagnóstico médico e tratamento com antifúngico tópico ou oral

Gastroenterites - GA

Pode ser encontrado por um dos seguintes critérios:

01) Diarréia aguda (fezes líquidas por mais de 12 horas) com ou sem vômitos e febre não relacionada a causas não infecciosas (ex: testes diagnósticos, regimes terapêuticos, exarcebação de condições crônicas, stress psicológico).

ou

02. Dois dos seguintes; sem outra causa reconhecida: náusea, vômito, dor abdominal, cefaléia e algum dos seguintes:

- a) Enteropatógeno isolado de coprocultura ou de swab perianal.
- b) Enteropatógeno detectado por exame de rotina por eletromicroscopia.
- c) Enteropatógeno detectado por testes de antígeno ou anticorpo nas fezes.
- d) Evidências de enteropatógeno detectado por alteração citopatológica em cultura de tecido (toxina).
- e) Teste diagnóstico IgM ou 4 vezes aumento de IgG em amostras de sangue.

Hepatite - HE

Diagnosticada pelos seguintes critérios:

- 01) Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, icterícia ou história de transfusão nos últimos 3 meses e algum dos seguintes:
 - a) Teste para antígeno ou anticorpo positivo para hepatite A, B, C ou delta.
 - b) Teste de função hepática alterados (aumento de aminotransferases e bilirrubinas).
 - c) CMV detectado no sangue ou urina.

Enterocolite necrotizante - ET

- 01) Dois dos seguintes critérios, sem outras causas conhecidas: vômito, distensão abdominal ou resíduo gástrico pré-alimentação e perda de sangue persistente nas fezes (microscópica) e algumas das seguintes alterações radiográficas:
 - a) Pneumoperitônio
 - b) Pneumatose intestinal
 - c) Alça de delgado rígida

Infecção do trato gastrointestinal - GI

Compreende esôfago, estômago, intestino e reto, excluindo gastroenterite e apendicite. Encontrada pelos seguintes critérios:

01) Abscesso ou outra evidência de infecção vista durante cirurgia ou por exame histopatológico.

ou

02) Dois dos seguintes sem outra causa reconhecida e compatível com infecção de órgão ou tecido envolvido: febre, náusea, vômito, dor abdominal e algum dos seguintes:

a) Microrganismo isolado de cultura de drenagem, obtida por cirurgia ou endoscopia.

b) Microrganismo visto em esfregaço (Gram ou KOH) ou células gigantes multinucleadas de tecido obtido durante cirurgia ou endoscopia.

c) Microrganismo isolado em hemocultura.

d) Evidência radiológica de infecção.

e) Achados de endoscopia (ex: esofagite, proctite).

Infecção intra-abdominal - IA

Inclui vesícula, ducto biliar, fígado (excessão: hepatite viral), baço, pâncreas, peritônio, espaço subfêrnico ou subdiafragmático, ou outro tecido intra-abdominal não especificado; pode ser encontrado por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de cultura de material purulento do espaço intrabdominal obtido por cirurgia ou aspiração.

ou

02) Abscesso ou outra evidência vista durante cirurgia ou exame histopatológico.

ou

03) Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, náusea, vômito, dor abdominal, icterícia e algum dos seguintes:

a) Microrganismo isolado de cultura de fluido de dreno colocado cirurgicamente(ex. aspiração fechada, drenagem aberta ou dreno em T).

b) Microrganismo visto em esfregaço (Gram), de drenagem de tecido obtido durante cirurgia ou aspiração por agulha.

c) Microrganismo isolado em hemocultura e evidência radiográfica de infecção.

INFEÇÃO DO SISTEMA REPRODUTOR - GE

Inclui: endometrite, infecção em episiotomia, infecção de fundo de saco vaginal e outros do sistema reprodutor masculino ou feminino.

Endometrite - ED

Por um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado de material de endométrio obtido durante cirurgia, aspiração ou raspado.

ou

02) Drenagem purulenta do útero e dois dos seguintes: febre e dor abdominal.

Episiotomia - EP

01) Drenagem purulenta.

ou

02) Abscesso local.

Infecção de fundo de saco vaginal - VA

01) Drenagem purulenta.

ou

02) Abscesso.

ou

03) Patógeno isolado em cultura de material vaginal.

Outras infecções sistema reprodutor - OG

Compreendem: epididimite, infecção de testículo, da próstata, vagina, ovário, útero ou outros, excluindo endometrite e infecção de fundo de saco vaginal, e podem ser diagnosticadas por um dos seguintes critérios:

- 01) Microrganismo isolado de cultura de tecido de local afetado.
- 02) Abscesso ou outra evidência de infecção vista durante cirurgia ou exame histopatológico.
- 03) Dois dos seguintes: febre, náusea, vômito, dor, disúria e um dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - b) Diagnóstico médico.

INFEÇÃO DE PELE E PARTES MOLES - TE

Inclui: infecção de pele tecido subcutâneo, mastite, onfalite, pustulose infantil.

Obs.- Exclui-se as infecções de Ferida Cirúrgica

Pele - PE

Inclui-se as infecções localizadas ao redor de drenos e estomas.

- 01) Drenagem purulenta, pústulas, vesículas.

ou

- 02) Dois dos seguintes do local afetado: dor, edema, hiperemia ou calor e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado de cultura de local afetado; em se tratando de flora normal da pele deve ser cultura pura.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - c) Teste para antígeno positivo no local de sangue.
 - d) Células gigantes multinucleadas em exame microscópico.
 - e) Título IgM simples ou aumento de 4 vezes IgG em amostras sangue.

Infecções em partes moles - PM

(tecido subcutâneo, fascia, músculos) (fascíte necrotizante, gangrena infecciosa, celulite necrotizante, miosite, linfadenite ou linfangite) - por um dos seguintes critérios:

- 01) Microrganismo isolado em cultura de tecido do local afetado.

ou

02) Drenagem purulenta.

ou

03) Abscesso ou outra evidência de infecção (cirurgia ou exame histopatológico).

ou

04) Dois dos seguintes no local afetado: dor localizada, hiperemia, edema ou calor e alguns dos seguintes:

a) Hemocultura positiva.

b) Teste positivo para antígeno no sangue ou urina.

c) Título IgM simples ou aumento 4 vezes IgG no sangue.

Infecção de úlcera de decúbito - UD

Superficial ou profunda, pode ser diagnosticada por dois dos seguintes critérios: hiperemia, dor ou edema das bordas e um dos seguintes:

01) Microrganismo isolado de cultura do local.

ou

02) Hemocultura positiva.

ou

03) Secreção purulenta.

Infecção em queimadura - QM

Um dos seguintes:

01) Mudanças na aparência da lesão como rápida separação das bordas, ou coloração marrom, preto ou violáceo das bordas, edema nas margens e exame histológico com biópsia que mostra invasão do microrganismo em tecido adjacente viável.

ou

02) Mudança na aparência da lesão como rápida separação das bordas, coloração marrom, preta ou violácea das bordas, edema nas margens e um dos seguintes:

- a) Microrganismo isolado na hemocultura e ausência de outro foco.
- b) Isolamento do herpes vírus, identificação de corpúsculos de inclusão no exame histopatológico em biópsia ou raspado da lesão.

ou

03) Queimados com dois dos seguintes: febre, hipotermia, hipotensão, oligúria, hiperglicemia (em em indivíduos sem diabetes) ou confusão mental e algum dos seguintes:

- a) Biópsia mostrando invasão de microrganismo.
- b) Microrganismo isolado em hemocultura.
- c) Isolamento do herpes vírus, identificação de corpúsculos de inclusão no exame histopatológico em biópsia ou raspado da lesão.

Mastite - MA

Um dos seguintes critérios:

01) Microrganismo isolado em cultura de material local, obtido por incisão ou aspiração.

ou

02) Abscesso em mama ou evidência de infecção vista durante cirurgia ou exame histopatológico.

ou

03) Febre, inflamação e diagnóstico médico.

Onfalite - ON

Pacientes maiores de 30 dias com um dos seguintes critérios:

01) Hiperemia e/ou drenagem serosa de umbigo e microrganismo isolado em hemocultura.

ou

02) Hiperemia e drenagem purulenta de umbigo.

Pustulose infantil - PU (em menores de 12 meses)

Pacientes menores de 12 meses com um dos seguintes critérios:

01) Criança com pústulas e diagnóstico médico.

ou

02) Médico institui terapia antimicrobiana apropriada.

INFECCÃO SISTÊMICA - IS

São as que envolvem múltiplos órgãos ou sistemas, geralmente de etiologia viral e são identificadas por critério clínico: sarampo, cachumba, rubéola, varicela, AIDS, etc.

INFECCÃO NÃO ESCLARECIDA - NE

Infecções não localizadas e caracterizadas por febre sem foco identificável em paciente imunodeprimido.