

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIELA DE SOUZA DOS SANTOS

**FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE BACTÉRIAS
MULTIRRESISTENTES EM PACIENTES CRÍTICOS**

CURITIBA
2016

GABRIELA DE SOUZA DOS SANTOS

**FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE BACTÉRIAS
MULTIRRESISTENTES EM PACIENTES CRÍTICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Enfermagem, no Curso de Pós-Graduação em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a Dr^a Elaine Drehmer de Almeida Cruz

Coorientadora: Prof^a Dr^a Maria Cristina Paganini

CURITIBA
2016

Santos, Gabriela de Souza dos

Fatores de risco para a ocorrência de bactérias multirresistentes em pacientes críticos / Gabriela de Souza dos Santos – Curitiba, 2016.

77 f. ; il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientadora: Professora Dra. Elaine Drehmer de Almeida Cruz

Coorientadora: Professora Dra. Maria Cristina Paganini

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Bactérias. 2. Resistência microbiana a medicamentos. 3. Vigilância epidemiológica. 4. Segurança do paciente. I. Cruz, Elaine Drehmer de Almeida. II. Paganini, Maria Cristina. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.01



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós-Graduação ENFERMAGEM

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ENFERMAGEM da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **GABRIELA DE SOUZA DOS SANTOS** intitulada: **FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM PACIENTES CRÍTICOS**, após terem inquirido a aluna e realizado e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação.

Curitiba, 08 de Dezembro de 2016.

ELAINE DREHMER DE ALMEIDA CRUZ
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

LUCIANA PUCHALSKI KALINKE

Avaliador Interno (UFPR)

JANISLEY GISELI DOROCIAKI STOCCO

Avaliador Externo (UFPR)

Dedico este trabalho aos meus pais Maria José e Anilton, à minha família e amigos, em especial Julio Cesar Bassi Pregolini e a todos aqueles que acreditaram na concretização deste mestrado, vibraram e sofreram comigo até o fim.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria José e Anilton, que trabalharam arduamente para prover todos os meios para que eu pudesse me graduar e evoluir, pela paciência que tiveram comigo durante esses dois anos de ansiedade e nervosismo e por me ensinarem os preceitos morais que me trouxeram até aqui.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Elaine Drehmer de Almeida Cruz pela infindável paciência, por ser meu ponto de referência e iluminação, pelas assertivas e esclarecedoras orientações e pelas palavras de incentivo.

À minha coorientadora, Prof^a Dr^a Maria Cristina Paganini, pela prontidão em ajudar em momentos difíceis.

À banca examinadora, Prof^a Dr^a Luciana Puchalski Kalinke e Prof^a Dr^a Janislei Giseli Dorociaki Stocco pelas contribuições durante o andamento da pesquisa.

À equipe da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da UFPR, em especial às enfermeiras Tatiane Braga, Débora Thais e Débora Zaton, pela cooperação durante a coleta de dados.

À equipe do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HC-UFPR, em especial à Cristiane Cristoff, Izelândia Veroneze e Christiane Natal, pela cooperação na coleta de dados, e também pela amizade e apoio.

Aos professores da Pós Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Paraná, pelo enriquecimento intelectual proporcionado, em especial às professoras Dr^a Maria Helena Lenardt, Dr^a Verônica de Azevedo Mazza e Dr^a Miriam Aparecida Nimitz que brilhantemente ministraram a disciplina “Concepções do pensamento filosófico-antropológico aplicadas à enfermagem”.

Aos colegas e amigos do Instituto de Neurologia de Curitiba, que acompanharam de perto meu trajeto durante o mestrado, em especial à Carla Cisz, por apoiar e permitir o desenvolvimento acadêmico durante o exercício da enfermagem.

Aos meus colegas de mestrado pelo apoio, palavras de conforto e momentos de descontração, em especial à amiga querida Aline Padilha Mattei.

Aos meus amigos que não me deixaram esmaecer durante a árdua jornada.

Apesar de o corpo estar preso a um só planeta, sobre o qual se arrasta com agonia e dificuldade, o pensamento pode nos transportar às mais distantes regiões do universo.

David Hume (1711-1776)

RESUMO

A ocorrência de bactérias resistentes aos antimicrobianos representa grave e crescente problema de saúde pública mundial. Investigar os fatores de risco associados a esse evento contribui para o conhecimento e subsidia o planejamento de medidas de prevenção e controle, culminando em redução na mortalidade e economia de recursos financeiros. Este estudo teve por objetivo investigar a ocorrência de bactérias multirresistentes em pacientes hospitalizados na unidade de terapia intensiva geral para adultos de hospital de ensino. Pesquisa observacional, transversal e prospectiva observou preceitos éticos e legais e utilizou como fonte de dados o prontuário dos pacientes admitidos na unidade entre 31 de março a 31 de julho de 2016, com idade ≥ 18 anos e tempo de internação ≥ 24 horas. Foram excluídos da pesquisa aqueles que permaneceram na unidade após 31 de agosto de 2016. Os dados do prontuário foram transferidos para ficha física e posteriormente para planilha do Microsoft Excel. Os fatores de risco para bactérias multirresistentes entre os grupos de desfecho positivo e desfecho negativo (adquirir e não adquirir bactéria multirresistentes na unidade, respectivamente) foram comparados e analisados por meio de estatística descritiva e analítica, com análise univariada (*t de Student* para amostras independentes e *Mann-Whitney* para variáveis de tempo) e análise multivariada (regressão logística). Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. No período de estudo foram admitidos 239 pacientes, 185 incluídos na pesquisa e 44 (23,8%) tiveram desfecho positivo, predominantemente colonização. Admissão clínica, comprometimento imunológico, tempo de hospitalização, uso de antibióticos e admissão em leito previamente ocupado por paciente colonizado/infectado por bactéria multirresistente foram fatores de risco independentes para desfecho positivo. Uso e tempo de exposição a dispositivo invasivo, e internação em leito próximo a paciente colonizado/infectado foram fatores de risco para desfecho positivo na análise multivariada. Com base no mapeamento da ocorrência dos casos infere-se que a transmissão cruzada contribuiu para adquirir bactéria multirresistentes na unidade, fator esse dependente de confirmação por análise molecular dos isolados, indisponível nesta pesquisa. Como medida imediata para o controle de fatores de risco modificáveis, recomendam-se ações para a sanitização do ambiente e rigor na permanência, restrita ao mínimo necessário, de dispositivos invasivos, visando à segurança do paciente crítico.

Palavras-chave: Bactérias. Resistência microbiana a medicamentos. Vigilância epidemiológica. Segurança do paciente.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance occurrence represents a serious and growing threat for global public health. Study the risk factors associated with this event contributes to the knowledge and supports the adoption of prevention and control measures, resulting in mortality reduction and cost saving. This study aimed to investigate the occurrence of multidrug resistant bacteria in hospitalized patients in the general intensive care unit for adult teaching hospital. Observational, cross-sectional and prospective research, observed ethical and legal precepts and used as a data source the medical records of patients admitted to the unit between March 31 and July 31, 2016, with age ≥ 18 years and length of hospital stay ≥ 24 hours. The participants who remained in the unit after August 31, 2016 were excluded from the survey. Data from the medical record were compiled and transferred to Microsoft Excel worksheets. The risk factors for multidrug resistant bacteria between the groups of positive outcome and negative outcome (acquisition and non-acquisition of multidrug resistant bacteria in the unit, respectively) were compared and analyzed using descriptive and analytical statistics, with univariate analysis (Student's t test for independent samples and Mann-Whitney for time relative variables) and multivariate analysis (logistic regression). P values ≤ 0.05 were considered statistically significant. During the study period, 239 patients were admitted, 185 included in the study and 44 (23.8%) had a positive outcome, most of them colonization. Clinical admission, immunological compromise, hospitalization time, use of antibiotics and admission to bed prior occupied by carriers of multidrug resistant bacteria were independent risk factors for positive outcome. Use and time of exposure to invasive devices, and bed placement in close to colonized / infected patients were risk factors for a positive outcome in the multivariate analysis. Based on the mapping of the occurrence of cases, it was inferred that cross-transmission contributed to acquire multidrug resistant bacteria in the unit, a factor that depends on confirmation by molecular analysis of the isolates, unavailable in this study. As an immediate measure for the control of modifiable risk factors, actions are recommended for the sanitization of the environment and rigor in the stay, restricted to the minimum necessary, of invasive devices, aiming at the safety of critical patients.

Key-words: Bacteria; Drug Resistance, Microbial; Epidemiological Surveillance; Patient Safety.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FORMAÇÃO DOS GRUPOS PARA COMPARAÇÃO DOS FATORES DE RISCO	31
FIGURA 2 - INCLUSÃO DOS PARTICIPANTES	34
FIGURA 3 - MAPEAMENTO DOS CASOS DE BMR	45

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.....	35
TABELA 2 - BACTÉRIAS ADQUIRIDAS NA UTI	37
TABELA 3 - AVALIAÇÃO DE SEXO, IDADE E SCORE APACHE II E IV COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI.....	38
TABELA 4 - CATEGORIA DE ADMISSÃO COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI.....	39
TABELA 5 - COMORBIDADES COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI	39
TABELA 6 - ANTIMICROBIANOS COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI	40
TABELA 7 - TEMPO DE INTERNAÇÃO COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI.....	41
TABELA 8 - DISPOSITIVOS INVASIVOS COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI.....	42
TABELA 9 - LEITO OCUPADO PRÉVIAMENTE POR PACIENTE COM BACTÉRIA MULTIRRESISTENTE E PROXIMIDADE COM PACIENTE COLONIZADO/INFECTADO COMO FATOR DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI.....	42
TABELA 10 - CONCORDÂNCIA ENTRE BACTERIAS MULTIRRESISTENTES ADQUIRIDAS NA UTI E NO LEITO ANTERIOR OU PRÓXIMO.....	43
TABELA 11 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES DE RISCO PARA BMR EM UTI	43

LISTA DE SIGLAS

AB MR	- <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APACHE	- <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AVC	- Acidente Vascular Cerebral
BMR	- Bactérias Multirresistentes
CDC	- <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CTSI	- Centro de Terapia Semi-Intensiva
CVC	- Cateter Venoso Central
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EBSERH	- Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ECDC	- <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ESBL	- <i>Extended-Spectrum Beta-Lactamases</i>
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IRAS	- Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
KPC	- <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
MRSA	- <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
NDM	- <i>New Delhi Metalobetalactamase</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
ORSA	- <i>Oxacilin resistant Staphylococcus aureus</i>
PA MR	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente
PR	- Paraná
RIPE	- Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol
RJ	- Rio de Janeiro
RS	- Rio Grande do Sul
SCIH	- Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SVD	- Sonda Vesical de Demora
STROBE	- <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOT	- Tubo Orotraqueal
TQT	- Traqueostomia

UTI - Unidade de Terapia Intensiva
VM - Ventilação Mecânica
VRE - *Vancomycin Resistant Enterococcus*
WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES.....	15
1.2	FATORES DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES.....	21
1.3	O PACIENTE CRÍTICO E A MULTIRRESISTÊNCIA BACTERIANA.....	24
1.4	RELEVÂNCIA DO ESTUDO	26
2	OBJETIVOS	27
2.1	OBJETIVO GERAL	27
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
3	METODOLOGIA	28
3.1	DESENHO DA PESQUISA	28
3.2	LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA	28
3.3	PARTICIPANTES DA PESQUISA E ASPECTOS ÉTICOS	29
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, EXCLUSÃO E DEFINIÇÃO DOS GRUPOS.....	30
3.5	COLETA DE DADOS	32
3.6	TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	33
4	RESULTADOS	34
4.1	CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO	35
4.2	COMPARAÇÃO DOS GRUPOS POR DESFECHO	37
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÕES	57
	REFERÊNCIAS.....	59
	APÊNDICES	70
	ANEXOS	75

1 INTRODUÇÃO

1.1 OCORRÊNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

A resistência bacteriana aos antimicrobianos tem se tornado uma das mais sérias e crescentes ameaças à saúde pública mundial (LEUNG et al., 2011; MAGIORAKOS et al., 2012; CDC, 2013; WHO, 2014; MANNING; GIANNUZZI, 2015; WHO, 2015a), exigindo enfrentamentos por todas as esferas da sociedade (LEUNG et al., 2011; CDC, 2013; WHO, 2014; WHO, 2015a; O'NEILL, 2016; PATERSON, D. L.; HARRIS, 2016).

No ano de 2050 as mortes relacionadas à resistência microbiana poderão superar as mortes causadas por câncer, chegando ao montante de 10 milhões de óbitos em todo o mundo. O impacto financeiro deste evento é estimado em US\$100 trilhões, caso não sejam desenvolvidas ações conjuntas de combate a esse problema de saúde pública (O'NEILL, 2016).

Segundo estimativa dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) anualmente mais de dois milhões de pessoas são acometidas por infecções causadas por microrganismos multirresistentes. Destas, 23 mil vão a óbito como consequência. Nos Estados Unidos nove mil pacientes desenvolveram infecção por Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, destes, 600 evoluíram com óbito (CDC, 2013).

Em 2011 os CDC em conjunto com o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) definiram terminologia internacional visando descrever o perfil de resistência em *Staphylococcus aureus*, espécies de *Enterococcus*, bactérias da família *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* Essas bactérias são as principais responsáveis pela ocorrência de infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) no ambiente hospitalar. Neste consenso, bactérias multirresistente (BMR) são definidas como aquelas com resistência adquirida a pelo menos um agente em três ou mais classes de antimicrobianos. Define-se ainda um grupo de microrganismos *extensivamente resistentes*, os quais apresentam susceptibilidade a apenas duas ou menos classes de antimicrobianos (MAGIORAKOS et al., 2012).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária define como multirresistentes *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.* e *Klebsiella sp.*

resistentes a dois antimicrobianos específicos (amicacina, ceftriaxona, cefepima ou ciprofloxacina); *Escherichia coli* e *Klebsiella sp.* produtores de ESBL (*Extended-Spectrum Beta-Lactamases*); *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem ou sensíveis somente a imipenem e polimixina; *Staphylococcus* resistente à oxacilina (ORSA) ou meticilina (MRSA); *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) ou teicoplanina (BRASIL, 2010). Em 2013, foi publicada nota técnica específica para enterobactérias produtoras de carbapenemase, sendo KPC (*Klebsiella pneumoniae* produtora de *Carbapenemase*) com gene *bla_{KPC2}* a epidemiologicamente mais relevante no país (BRASIL, 2013).

Recentemente, os CDC (2015) definiram como microrganismos multirresistentes MRSA, VRE, *Klebsiella sp.* resistente à ceftriaxona, Enterobactérias resistentes à carbapenêmicos ou que produzam uma carbapenemase (ex: KPC e NDM), e *Acinetobacter spp.* resistente a três ou mais classes de antibióticos (aminoglicosídeos, carbapenêmicos, fluorquinolonas, cefalosporinas, beta-lactâmicos e sulbactam). Em 2016 a resistência das Enterobactérias à polimixina, antes pouco comentada, passou a ser foco de atenção, devido à descoberta de um gene de resistência plasmidial (*mcr-1*) (LIU et al., 2016; FALGENHAUER et al., 2016).

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e bactérias da família *Enterobacteriaceae* são conhecidas pelo acrônimo ESCAPE. Este seleto grupo é o principal responsável por colonizações e infecções em ambiente hospitalar (DE ROSA et al., 2015).

A resistência bacteriana é codificada por diferentes genes, muitos destes podem ser transferidos ou compartilhados entre bactérias. Os mecanismos pelos quais as bactérias tornam-se resistentes aos antibióticos foram revisados e publicados por Blair et al. (2015), a saber: (1) redução de permeabilidade da membrana celular bacteriana aos antibióticos; (2) aumento da síntese de bombas de efluxo que ejetam a droga impedindo seu acesso ao citoplasma; (3) mudança estrutural, por mutação, nas proteínas alvo dos antimicrobianos, impedindo sua ligação; (4) proteção e modificação dos alvos das drogas antimicrobianas; (5) inativação do antibiótico por hidrólise de grupamentos químicos; e (6) inativação do antibiótico por transferência de grupamento químico impedindo a ligação da droga à estrutura alvo.

As β -Lactamases são uma família de enzimas que hidrolisam o anel betalactâmico de uma variedade de antibióticos, tais como penicilinas e cefalosporinas. Neste grupo estão incluídas as β -Lactamases de espectro estendido (ESBL), enzimas capazes de hidrolisar grupo extenso de betalactâmicos, e as Carbapenemases, que inativam os betalactâmicos e carbapenêmicos, conferindo aos microrganismos produtores desta última enzima alto grau de resistência. As ESBL e as Carbapenemases são usualmente mediadas por genes plasmidiais, os quais possuem alto poder de disseminação entre bactérias iguais ou de espécies diferentes (MARTSON et al., 2016). Infecções causadas por microrganismos resistentes aos carbapenêmicos são de grande importância clínica, dadas as escassas opções terapêuticas e taxa de mortalidade acima de 40% (ERGÖNUL et al., 2016; ROSSI et al., 2016).

A influência humana no desenvolvimento da resistência bacteriana, pelo uso de antibióticos, é amplamente discutida. Entretanto, verifica-se a existência de cepas altamente resistentes em microbiomas de regiões isoladas há mais de quatro milhões de anos, evidenciando que o desenvolvimento de mecanismos de resistência é parte do processo evolutivo destes organismos (BHULLAR et al., 2012).

Embora a resistência bacteriana aos antibióticos seja um fenômeno reconhecidamente natural, sabe-se que sua propagação acelerada decorre de falhas no seu manejo, tais como ausência ou ineficácia de programas de prevenção e controle de BMR, produção de antibióticos de qualidade questionável, laboratórios de microbiologia com recursos limitados para a identificação de cepas resistentes, estratégias de vigilância epidemiológica inadequadas e, especialmente, controle insuficiente da prescrição e consumo de antibióticos (CDC, 2013; WHO, 2015a; MARTSON et al., 2016).

Ainda que o consumo de antibióticos na saúde humana possua forte impacto no desenvolvimento de cepas resistentes, a atividade agropecuária desempenha papel de igual ou maior magnitude na indução de resistência bacteriana (CDC, 2013; TAMMA; HOLMES; ASHLEY, 2014; WHO, 2015a; BARLAM et al., 2016; O'NEILL, 2016). Seu uso na produção de animais de corte objetiva, além da prevenção e tratamento de doenças infecciosas, a promoção do crescimento dos seus exemplares (US-FDA, 2014). Nos Estados Unidos estima-se que 80% da produção

de antibióticos seja consumida em atividades pecuárias (VAN BOECKEL et al., 2015).

Estudo documental que utilizou dados de relatórios públicos de sete países europeus (Áustria, Noruega, Suécia, Suíça, Bélgica, Dinamarca e Holanda) e demonstrou haver relação entre as BMR encontradas em animais de corte e exemplares veterinários, com os microrganismos isolados em humanos nos mesmos países (CHANTZIARAS et al., 2014). Em 2016 um mecanismo de resistência à polimixina mediado por plasmídeo (*mcr-1*) foi descrito pela primeira vez em cepas de *E. coli* isoladas em carnes e animais. Até então, eram conhecidos apenas mecanismos de resistência à polimixina mediados por genes cromossômicos, os quais não são transferidos transversalmente entre bactérias (LIU et al., 2016). No Brasil um estudo retrospectivo com cepas de *E.coli* resistentes a polimixina identificou nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Santa Catarina bactérias portadoras do mesmo gene em suínos e aves de corte (FERNANDES et al., 2016).

Outro fator agravante é a contaminação do ambiente assistencial, de objetos de uso comum e das mãos dos profissionais de saúde por BMR, o que representa importante fonte e veículo para a sua disseminação (RUSSOTTO et al., 2015; TAJEDDIN et al., 2016), mantendo um círculo vicioso de propagação e colonização. Estudos demonstram que mais de 50% das superfícies de UTI encontram-se contaminadas com bactérias de importância clínica, inclusive multirresistentes (HU et al., 2015; TAJEDDIN et al., 2016).

O papel das mãos na transmissão cruzada de organismos é consistentemente documentado (WHO, 2015d; GONÇALVES et al., 2016; TAJEDDIN et al., 2016). Estudo multicêntrico e prospectivo realizado em seis UTI's da Universidade de Ciências Médicas Shahid Beheshti (Irã) verificou que entre 26.92% a 46.87% das mãos dos profissionais de saúde estavam contaminadas com patógenos de importância clínica e BMR. As mãos da equipe de enfermagem e da equipe de higienização eram as mais contaminadas, seguidas pelos trabalhadores administrativos (TAJEDDIN et al., 2016).

A melhoria da adesão à higienização possui efeito positivo no controle da transmissão cruzada, bem como na redução das IRAS (WHO, 2015d). Vale ressaltar que as estratégias para o controle dessa problemática são, idealmente, multimodais, abrangendo a promoção da higienização das mãos, instituição de precauções de

contato, desinfecção do ambiente e controle no uso de antibióticos (HORN; OTTER, 2015; ZHOU et al., 2015).

Acrescido às consequências clínicas da infecção por BMR, fica evidente o aumento de custo no tratamento em decorrência da redução, ou até indisponibilidade de opções terapêuticas. Verifica-se o prolongamento do curso infeccioso, do tempo de internação e o aumento da mortalidade entre estes pacientes, resultado também no aumento de custos para o sistema de saúde (NEIDELL et al., 2012; WHO, 2014; STEWARDSON et al., 2016; WHO, 2016), além do custo social ainda pouco estudado.

Neidell e colaboradores (2015) concluíram, em estudo retrospectivo realizado com 5699 pacientes, que os custos de internação, o tempo de permanência e a taxa de mortalidade são significativamente maiores em pacientes com infecção por BMR quando comparados a pacientes com infecção pela mesma espécie sensível. O custo estimado de internação e tratamento nesses indivíduos foi de \$15626,00, contra \$25573,00 para os acometidos por cepa resistente.

Estudo multicêntrico conduzido em 10 hospitais europeus, com 606,649 pacientes, comparou infecções de corrente sanguínea causadas por *Staphylococcus sp.* e Enterobactérias suscetíveis e resistentes à oxacilina e cefalosporinas de terceira geração, respectivamente. Concluiu-se que pacientes com infecções causadas por cepas resistentes têm maior custo de internamento e aumento do risco de mortalidade (STEWARDSON et al., 2016).

Outro fator que influencia no aumento de custos de tratamento de infecções causadas por BMR é a necessidade de terapia combinada (uso de dois ou mais antibióticos). Esta, por sua vez, aumenta a taxa de sucesso terapêutico e reduz a mortalidade entre pacientes com infecção por BMR, principalmente as causadas por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (DAIKOS et al., 2014; TUMBARELLO et al., 2015).

Além dos elevados custos associados ao tratamento de infecções por BMR devem ser considerados também os custos relativos às precauções de contato instituídas à pacientes colonizados ou infectados por estes patógenos, bem como para os pacientes que tiveram contato com esses organismos. Estudo realizado em um hospital público da cidade de Porto Alegre - RS estimou que a cada dia de internamento em precauções de contato há gasto adicional de \$190,00 por paciente (PEREIRA et al., 2015).

No Brasil a dimensão do fenômeno da resistência microbiana ainda não é totalmente conhecida (BRASIL, 2009). Dados isolados foram divulgados; no estado do Rio de Janeiro o número de notificações de infecções por multirresistentes apresentou uma curva crescente no ano de 2014 (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE – RJ, 2015). Em Curitiba – PR a Secretaria Municipal de Saúde registrou 6976 IRAS nas UTI da cidade naquele ano, o que equivale a 2,20%; destas, 2024 (29,01%) foram causadas por microrganismos multirresistentes (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA, 2015).

As IRAS e a transmissão de microrganismos multirresistentes nas instituições hospitalares são entendidas como Eventos Adversos Evitáveis, estando inseridos no Plano Integrado para a Gestão Sanitária da Segurança do Paciente em Serviços de Saúde do Brasil (BRASIL, 2015). Pacientes admitidos em UTI representam a população mais atingida por estes agravos (CDC, 2006; ALY; AL-MOUSA; ALASAR EL, 2008; MONTERO et al., 2015).

Entendendo a problemática da emergência das BMR, diversos órgãos e autoridades mundiais desenvolvem programas para combate à resistência microbiana. Em março de 2015 o governo dos Estados Unidos lançou um plano de ação nacional, com cinco objetivos: (1) Desacelerar a emergência das BMR e prevenir a disseminação de infecções; (2) Reforçar a vigilância nacional para o combate da resistência; (3) Promover o desenvolvimento e uso de testes diagnósticos rápidos e inovadores para a identificação e caracterização de bactérias multirresistentes; (4) Acelerar as pesquisas básicas e aplicadas, bem como o desenvolvimento de novos antibióticos, outras terapias e vacinas; e (5) Melhorar a colaboração internacional e a capacitação para o desenvolvimento de ações de prevenção da resistência aos antibióticos, culturas de vigilância, controle, pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos (UNITED STATES OF AMERICA, 2015).

Visando a contribuir para um plano de ações mundial de combate à resistência bacteriana, em março de 2015, governantes, líderes de pesquisa e agências de fomento do Brasil, em parceria com a Organização Mundial da Saúde (OMS), realizaram uma reunião para discutir as lacunas do conhecimento, bem como estratégias de apoio à pesquisas nesta temática (WHO, 2015b). A reunião, sediada em Brasília, contribuiu para a elaboração do projeto de plano de ações globais contra a resistência antimicrobiana, submetido à 68ª Assembleia Mundial da Saúde, realizada de 18 a 26 de maio de 2015, em Geneva, com vistas ao desenvolvimento de uma

agenda global de pesquisa na área (WHO, 2015b). A OMS trabalhará com os países membros para apoiar o desenvolvimento e implementação dos respectivos planos nacionais, e apresentará um relatório de progresso para a Assembleia Mundial da Saúde em 2017 (WHO, 2015c).

1.2 FATORES DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

Os fatores de risco para o desenvolvimento de BMR estão bem descritos na literatura e variam de acordo com as características da população estudada, algumas, reconhecidamente, apresentam risco aumentado para colonização/infecção. Por exemplo, pacientes internados em unidades críticas, especialmente aquelas com alta ocorrência desses organismos; indivíduos com histórico de exposição a antibióticos; pessoas com doenças de base específicas, tais como diabetes e doença renal crônica; indivíduos imunocomprometidos; e pacientes com internação prolongada ou hospitalização recente (CDC, 2006; ORSI; FALCONE; VENDITTI, 2011).

O uso de antibióticos é, por si só, o fator mais importante que pode levar ao desenvolvimento e seleção de cepas multirresistentes (CDC, 2013; BLAIR et al., 2015; MARTÍN-LOECHES; DIAZ; JORDI, 2014; GONÇALVES et al., 2016). Esses fármacos eliminam facilmente as bactérias sensíveis e as comensais, enquanto as cepas resistentes permanecem vivas e se multiplicam por bipartição, gerando novos clones. Além disto, cepas resistentes podem ser capazes de compartilhar seus genes de resistência com outros microrganismos, assim como sua exposição aos antimicrobianos pode induzir a resistência (CDC, 2013). Por este motivo, programas de uso racional de antimicrobianos são amplamente discutidos como uma iniciativa indispensável à segurança do paciente (KOLLEF; MICEK, 2012; TAMMA; HOLMES; ASHLEY, 2014; MANNING; GIANNUZZI, 2015).

Sabe-se que a ocorrência de BMR é maior no ambiente hospitalar quando comparada ao ambiente comunitário, em decorrência da pressão seletiva causada pelo consumo aumentado de antimicrobianos (WANG et al., 2011), assim como sua disseminação entre pacientes. Estes quando colonizados ou infectados, especialmente por enterobactérias resistentes, recebem alta das instituições de saúde e retornam à comunidade, contribuindo para a mudança da microbiota comunitária (CDC, 2013). No ano de 2014, no estado do Rio de Janeiro, 35% dos

casos de BMR reportados tiveram origem na comunidade (SECRETÁRIA DE ESTADO DE SAÚDE – RJ, 2015).

A sua disseminação está fortemente associada à transmissão cruzada por meio das mãos dos profissionais de saúde, contaminação do ambiente hospitalar (superfícies verticais, horizontais e objetos de uso comum), colonização intestinal de pacientes por BMR e consumo de antimicrobianos (DE ROSA et al., 2015; RUSSOTTO et al., 2015; WHO, 2015d; GONÇALVES et al., 2016; TAJEDDIN et al., 2016). Estudo de intervenção concluiu que a melhoria da adesão à higienização das mãos (80%) foi mais eficaz no controle da transmissão de enterobactérias produtoras de ESBL em UTI, quando comparada ao controle do uso de antibióticos e coorte de profissionais (PELAT et al., 2016).

Indivíduos assintomáticos, embora não sofram danos por BMR que os colonizam, podem permanecer portadores por tempo indeterminado, atuando como fontes de disseminação para o ambiente de saúde, outros pacientes e profissionais (BUEHLMANN et al., 2010; MONTERO et al., 2015), assim como para a comunidade. As culturas de vigilância permitem a identificação precoce dos pacientes colonizados e possibilita a adoção de precauções de contato para limitar a disseminação desses organismos (COHEN et al., 2011; MACNOW et al., 2013).

Algumas características parecem aumentar o risco de desenvolvimento de microrganismos resistentes, tais como: tempo de internação prolongado (pré-UTI e na UTI); hipertensão, doença cardíaca, respiratória, renal e neurológica; em ambiente crítico *score* de APACHE II elevado; internação em quarto com duas camas; mobilidade física prejudicada; incontinência urinária; uso de cateter venoso central e urinário; traqueostomia; presença de lesão por pressão; cirurgia abdominal e emergências cirúrgicas. Também são fatores de risco a presença de outros pacientes colonizados na unidade, admissão em leito previamente ocupado por outro paciente colonizado ou infectado por BMR, e exposição a antibióticos nos últimos três meses (DATA et al., 2011; JANS et al., 2013; PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS et al., 2013; MITCHELL et al., 2014; NOUVENNE et al., 2014; MOGHNIEH et al., 2016).

Pacientes que apresentam colonização/infecção por BMR permanecem internados por mais tempo quando comparados àqueles que não apresentaram (NSEIR et al., 2011; MARTINEZ et al., 2013; PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS et al., 2013; MOGHNIEH et al., 2016). Esse risco pode ser explicado pela maior exposição

dos indivíduos a fatores predisponentes, tais como uso de antimicrobianos e presença de pacientes colonizados na mesma unidade.

A influência das comorbidades como fator de risco para a aquisição de BMR é incerta, entretanto, infere-se que o acúmulo de doenças esteja relacionado ao aumento da complexidade clínica do paciente (NOUVENNE et al., 2014). Porém, o uso de dispositivos invasivos é fator de risco (NSEIR et al., 2011; PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS et al., 2013) visto que esses oferecem porta de entrada para as bactérias (WEBER et al., 2007; PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS et al., 2013; VENIER et al., 2014).

Ressalta-se que os fatores de risco para aquisição de BMR variam de acordo com o tipo de microrganismo estudado, devido suas características individuais (ORSI; FALCONE; VENDITTI, 2011; MARTÍN-LOECHES; DIAZ; JORDIM 2014). Destarte, verifica-se a importância de melhor elucidar os fatores associados para ações que repercutam positivamente clínica, financeira e socialmente.

Neste contexto, também o ambiente físico é foco de preocupação no que concerne à prevenção e controle de BMR. Verifica-se que esses organismos podem sobreviver por longos períodos no ambiente, variando de dias a meses (KRAMER; SCHWEBK; KAMPF, 2006; EOTTER et al., 2013; CHEMALY et al., 2014; HAVILL et al., 2014). A maioria dos bacilos gram-negativos não é capaz de sobreviver em superfícies secas de equipamentos ou no ambiente. Entretanto, as formadoras de biofilme, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, são altamente resistentes às condições ambientais desfavoráveis, favorecendo sua sobrevivência por longo tempo (WEINSTEIN, 2004).

Estudo conduzido em hospital terciário de Israel verificou que 88% das superfícies próximas a pacientes com Enterobactérias produtoras de KPC estavam contaminadas com o mesmo microrganismo (LERNER et al., 2013). Neste sentido, também um estudo multicêntrico desenvolvido no Iran demonstrou que a contaminação do ambiente e dos profissionais de saúde da UTI com patógenos epidemiologicamente importantes figuravam um dos principais fatores de risco para a ocorrência de IRAS. A taxa de contaminação do ambiente próximo ao paciente variou de 21,4% a 82,91%, e as superfícies/objetos mais contaminados foram o ventilador mecânico, máscara de oxigênio e grades das camas (TAJEDDIN et al., 2016).

Deste modo, pacientes admitidos em leitos ou quartos previamente ocupados por pacientes colonizados ou infectados por BMR têm maiores chances de se colonizar/infectar pelo mesmo patógeno, demonstrando claramente a importância do ambiente no manejo dessa problemática (MARTINEZ et al., 2003; HARDY et al., 2006; HUANG; WILKS et al., 2006; DREES et al., 2008; DATTA et al., 2011; LERNER et al., 2013; PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2013; MITCHELL; DIGNEY; FERGUSON, 2014; KELLEY et al., 2015). Assim, discute-se a acomodação de diferentes pacientes no mesmo quarto, visto que o risco de transmissão cruzada de patógenos é substancialmente maior nestas situações. Diversos países vêm reduzindo o número de leitos disponíveis por quarto, oferecendo quartos duplos ou individuais como medida adicional de precaução (BROUQUI, 2016).

Portanto, a aquisição de BMR está atrelada a múltiplos fatores; pode variar de acordo com a via de aquisição do microrganismo, ou seja, por seleção de cepa/indução de resistência devido à exposição ao antibiótico ou transmissão cruzada (RAY et al., 2002). Também os riscos relacionados à colonização/infecção podem ser agrupados em fatores individuais (sexo, idade, comorbidades), fatores relacionados à condição clínica (uso de antibióticos e dispositivos invasivos) e fatores ambientais (contaminação do ambiente, proximidade com outros pacientes colonizados por BMR). Diante da diversidade de fatores que predispõem ao risco de aquisição desses organismos no ambiente hospitalar, faz-se necessário o estudo detalhado de cada realidade para que sejam adotadas medidas para melhor prevenir, controlar e reduzir a ocorrência do fenômeno.

1.3 O PACIENTE CRÍTICO E A MULTIRRESISTÊNCIA BACTERIANA

As infecções desenvolvidas na UTI estão entre as principais causas de mortalidade em todo o mundo (VINCENT et al., 2009). O aumento da incidência de BMR representa um problema de alta complexidade nestas unidades, onde a emergência da resistência bacteriana, a pressão de seleção de cepas resistentes e o risco de transmissão cruzada são maiores (MONTERO et al., 2015). Também a criticidade do doente assistido, a alta densidade de dispositivos invasivos, alto grau de dependência (manipulação constante do doente) e susceptibilidade aumentada à infecções (BRUSSELAERS; BOGELAERS; BLOT, 2011) são fatores contribuintes a

ser local diferenciado em relação à ocorrência de BMR. Entre esses organismos, as bactérias gram-negativas são as mais prevalentes, e a ausência de opções terapêuticas é potencialmente fatal (BOUCHER et al., 2009; MACVANE, 2016).

A gravidade dos pacientes admitidos em UTI aumenta sua vulnerabilidade para infecções/colonizações por BMR (MACVANE, 2016) verificando-se a ocorrência de graves infecções atreladas a altas taxas de mortalidade (PATEL et al., 2014; ERGÖNUL et al., 2016; ROSSI et al., 2016). Esse risco também pode ser atribuído à baixa adesão à higienização das mãos, dimensionamento inadequado de profissionais de enfermagem, presença de pacientes colonizados/infectados por BMR, fatores estruturais, além de alto consumo de antibióticos (RUSSOTO et al., 2015; MONTERO et al., 2015).

Como num círculo vicioso, devido ao alto risco de infecção, os pacientes críticos são comumente expostos à antibióticos de largo espectro, o que aumenta a pressão seletiva e altera a microbiota da unidade (CHASTRE, 2008; BONTEN, 2012). Em uma UTI brasileira foi identificado um surto de *Klebsiella pneumoniae* KPC sensíveis e resistentes à polimixina após alto consumo de carbapenêmicos e polimixina, demonstrando que o aumento no consumo de antibióticos aumenta a pressão seletiva e a indução de resistência bacteriana (GONÇALVES et al., 2016). Também o tratamento de infecções causadas por BMR resulta em maior exposição a esses fármacos e também maior indução de resistência (PATEL et al., 2014), seu uso 30 dias antes da admissão na UTI também foi relacionado à ocorrência de BMR (PATEL et al., 2014).

Adicionalmente, a dinâmica de trabalho em UTI influencia na ocorrência de transmissão cruzada de BMR entre pacientes, seja por meio de objetos ou superfícies contaminadas, assim como por meio das mãos dos profissionais de saúde (CHASTRE, 2008). Estudo desenvolvido em UTI australiana verificou que mais de 90% das superfícies da unidade possuíam biofilme, o que não é eliminado pela ação dos desinfetantes hospitalares, e que em 52% das amostras coletadas foram identificados BMR (HU et al., 2015). Adicionalmente, outros estudos verificaram que pacientes admitidos em leitos de UTI previamente ocupados por pacientes com BMR tem risco aumentado de adquirir respectivo o microrganismo (DATTA et al., 2011; NSEIR et al., 2011). Considerando-se que pacientes portadores de BMR atuam como reservatórios na UTI (MONTERO et al., 2015), sua presença

em uma unidade está associada ao aumento do risco de colonização/infecção para outros pacientes (PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS et al., 2013).

1.4 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Entendendo a resistência bacteriana como problema emergente no cenário mundial, que representa risco para a segurança do paciente e que o governo e agências nacionais de fomento reconhecem a importância das ações de prevenção e controle, principalmente nos últimos anos, esta pesquisa se justifica pela atualidade e importância do tema para a saúde pública, epidemiologia hospitalar e segurança do paciente.

Investigar os fatores de risco associados à gênese da resistência bacteriana contribui para o conhecimento científico, subsidiando o planejamento de medidas para prevenção e controle de BMR nos serviços de saúde e na comunidade, resultando na redução da mortalidade e economia dos recursos para a saúde. Os pacientes críticos são a população mais atingida por IRAS bem como por essas bactérias, assim, este estudo contribui para melhor compreender o tema e assertividade nas ações de prevenção à ocorrência de colonização/infecção por BMR, bem como suas consequências no contexto da segurança do paciente.

A questão que orientou o desenvolvimento desta pesquisa é: Quais os fatores de risco para ocorrência de BMR em pacientes adultos hospitalizados em UTI?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a ocorrência de Bactérias Multirresistentes em pacientes adultos hospitalizados em unidade de terapia intensiva

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar fatores de risco para a ocorrência de bactérias multirresistentes entre pacientes adultos hospitalizados em unidade de terapia intensiva
- Classificar a ocorrência de bactérias multirresistentes em pacientes hospitalizados em unidade de terapia intensiva em colonização ou infecção
- Mapear no tempo e no espaço a ocorrência de bactérias multirresistentes em pacientes hospitalizados em unidade de terapia intensiva

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DA PESQUISA

Pesquisa observacional, transversal, prospectiva e de abordagem quantitativa, cujo objetivo foi analisar a ocorrência de bactérias multirresistentes em pacientes adultos hospitalizados em unidade de terapia intensiva. O estudo foi delineado segundo as recomendações do *check-list* do grupo “STROBE” (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudos transversais (ANEXO 1) desenvolvido para guiar uma descrição mais precisa para estudos observacionais (VANDENBROUCKE et al., 2007; MALTA et al., 2010).

Os estudos transversais objetivam estimar a prevalência de um desfecho de interesse para uma dada população em um curto período de tempo (NEWMAN; BROWNER; CUMMINGS; HULLEY, 2008, p. 127); o objetivo deste modelo de estudo é encontrar a prevalência de um desfecho de interesse na população estudada. E torna possível avaliar características individuais e fatores de risco que possam estar associados aos desfechos pesquisados (LEVIN, 2006).

3.2 LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA

A pesquisa foi desenvolvida na UTI para adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). Foram convidados a participar da pesquisa todos os pacientes admitidos na unidade de 31 de março de 2016 a 31 de julho de 2016. A coleta de dados foi realizada até 31 de agosto de 2016 para permitir a observação dos participantes desde a admissão até sua saída (transferência, alta ou óbito) da unidade.

A UTI recebe diariamente pacientes adultos e, menos frequentemente, jovens a partir dos 14 anos, referenciados pelas Unidades de Pronto Atendimento (UPA) da cidade de Curitiba e região metropolitana, não vítimas de trauma; também admite pacientes internos de outras unidades do hospital. A unidade possui 14 leitos ativos dispostos em boxes individuais, sem comunicação entre si, sendo dois boxes de isolamentos com banheiro; a totalidade dispõe de lavatório para a higienização das mãos interno e porta.

O Hospital de Clínicas é um hospital público universitário pertencente à Universidade Federal do Paraná, com atendimento integral voltado ao Sistema Único de Saúde (SUS). É classificado como o terceiro hospital universitário do Brasil e o maior hospital do Estado do Paraná, com 63 mil m² de área construída e 406 leitos cadastrado (HC-UFPR, 2015). Em 2015 o HC-UFPR passou a ser administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) a qual propõe o atendimento com sua capacidade máxima: 670 leitos para atender mensalmente 2500 internamentos, 1500 cirurgias e 80 mil consultas (HC-UFPR, 2015).

A Unidade Gerencial de Urgência e Emergência Adulto, na qual a UTI da pesquisa está inserida, presta assistência hospitalar a pacientes adultos, exceto a vítimas de trauma. Os pacientes adultos referenciados ao HC-UFPR são admitidos no Pronto Atendimento-Emergência, onde são estratificados de acordo com a gravidade de sua condição clínica e, caso necessário, encaminhados ao Centro de Terapia Semi-Intensiva (CTSI) ou para a UTI (HC-UFPR, 2013). Na UTI culturas de vigilância são coletadas no momento da admissão e semanalmente, permitindo avaliar a possibilidade de colonização intestinal dos pacientes por BMR, e instituição de medidas de controle.

No ano de 2014 foram admitidos na referida UTI 840 pacientes (média de em média 70 internamentos/mês) e destes 223 (25,5%) evoluíram com colonização ou infecção por BMR. Em 2015 foram admitidos 835 pacientes (média de 69 internamentos/mês) e destes 113 (13,5%) apresentaram colonização ou infecção por BMR (SCIH HC-UFPR, 2016). A escolha da unidade para a realização do estudo foi sustentada por dois critérios: a UTI é, reconhecidamente, um ambiente de risco para o desenvolvimento de BMR, e é a unidade que apresenta o maior volume de casos novos de BMR do HC-UFPR.

3.3 PARTICIPANTES DA PESQUISA E ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná com o parecer nº 1.256.017, e observou todos os preceitos éticos e legais dispostos na Resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

A gerente da Unidade Gerencial de Urgência e Emergência Adulto, as chefias médicas e de enfermagem da UTI, bem como a chefia do Serviço de

Controle de Infecções Hospitalares (SCIH) foram contatadas e autorizaram formalmente a realização da pesquisa.

Pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) admitidos na UTI durante o período de recrutamento dos participantes (de 31 de março a 31 de julho de 2016) foram considerados elegíveis para a pesquisa. Pacientes conscientes, ou seus responsáveis legais, foram esclarecidos sobre a pesquisa e procedimentos de coleta de dados, e convidados a participar. Aqueles que concordaram formalizaram a participação por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1). Para garantir o sigilo, os participantes receberam um código com cinco caracteres, composto por sexo, idade e iniciais relativas ao primeiro e último nome.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, EXCLUSÃO E DEFINIÇÃO DOS GRUPOS

Foram critérios de inclusão ser admitido na UTI Adulto no período de 31 de março de 2016 a 31 de julho de 2016; ter idade ≥ 18 anos e com tempo de internação ≥ 24 horas. Foi critério de exclusão permanecer internado na UTI após 31 de agosto de 2016, definido como limite de tempo para o seguimento da pesquisa.

O desfecho de interesse deste estudo consistiu em desenvolver colonização ou infecção por Bactéria Multirresistente durante a internação na UTI; para tanto, ao final do estudo os participantes foram distribuídos em dois grupos: (a) desfecho positivo; e (b) desfecho negativo.

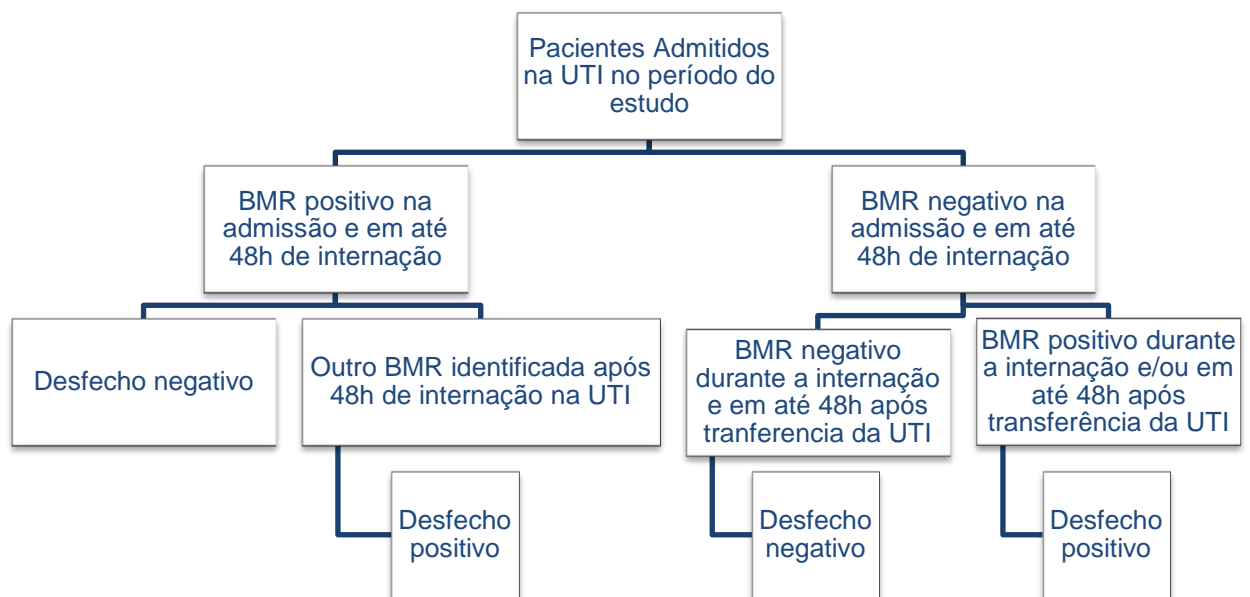
Os participantes que desenvolveram colonização ou infecção por BMR na UTI, ou seja, que apresentaram a partir de 48 horas, ou mais, de internação resultado positivo para BMR em culturas clínicas ou de vigilância, ou após sua transferência quando associado à internação na UTI, compuseram o grupo de “desfecho positivo”.

Compuseram o grupo “desfecho negativo” os participantes que não desenvolveram colonização ou infecção por BMR durante sua permanência na UTI, ou seja, cujas culturas clínicas ou de vigilância foram negativas durante a internação e em até 48 horas após sua transferência. Também compuseram esse grupo os participantes com cultura positiva para BMR na admissão e em até 48 da admissão na UTI. Caso, neste grupo, BMR diferente do presente na admissão tenha sido identificado, o participante passou a integrar o grupo de “desfecho positivo”.

Pacientes readmitidos na unidade durante o período do estudo foram considerados novos participantes, visto que um mesmo indivíduo pode apresentar diferenças nas variáveis e nos desfechos estudados durante as diferentes internações.

A Figura 1 demonstra o fluxo de definição dos grupos a serem formados para o estudo.

FIGURA 1 - FLUXO DOS GRUPOS PARA COMPARAÇÃO DOS FATORES DE RISCO



FONTE: O autor, 2016.

Os participantes incluídos no estudo foram investigados com relação aos fatores de risco, selecionados previamente, durante toda sua permanência na UTI, sendo o critério para descontinuação do acompanhamento sua saída da unidade por transferência, alta, evasão ou óbito. Considerando a rotina da coleta de culturas de vigilância para pacientes com tempo de permanência ≥ 48 h na UTI, no momento de sua transferência, os pacientes com este desfecho (transferência) tiveram acompanhamento dos resultados das culturas de vigilância.

3.5 COLETA DE DADOS

O recrutamento dos participantes e a coleta de dados foram realizados por três pesquisadores previamente treinados e sob a coordenação e supervisão de um líder, de segunda à sexta-feira das 15:30h às 18:30h, no período da pesquisa. O período vespertino foi selecionado por coincidir com o horário de visita da tarde, quando os responsáveis legais dos pacientes não conscientes foram esclarecidos e convidados a participar; em caso de aceite, foram solicitados a assinar o TCLE. Os pacientes conscientes foram esclarecidos e convidados a participar; em caso de aceite foram solicitados a assinar o TCLE.

Os dados foram coletados prospectivamente com auxílio de instrumento construído para a pesquisa (APÊNDICE 2), previamente testado com 20 pacientes. Após a assinatura do TCLE os dados do participante compuseram uma ficha individual e cujas informações foram atualizadas durante as visitas dos pesquisadores e transferidas para uma planilha eletrônica, por dupla digitação, sendo comparadas e corrigidas as inconsistências.

As informações referentes ao período de internação na UTI foram obtidas nos seguintes documentos: prontuário físico (evoluções e prescrições), sistema eletrônico (exames laboratoriais) e livro de registro (entradas e saídas da UTI). Para o registro de infecções ou colonização por BMR, foi consultado o Serviço de Controle de Infecções hospitalares.

Foram variáveis de interesse da pesquisa: sexo, idade, tipo de admissão (clínica ou cirúrgica), motivo da admissão, desfecho, escore “*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*” II e IV (APACHE II e IV)¹, comorbidades, dispositivos invasivos, uso de antimicrobianos, tempo de internação pré-UTI, tempo de internação na UTI, admissão em leito cujo último paciente era colonizado/infectado por BMR, admissão em box próximo à paciente colonizado/infectado por BMR².

Para o controle do tempo de internamento, dos resultados de cultura e da alocação física do participante por box, uma lista contendo o registro de todos pacientes admitidos na UTI no período do estudo, data de internação, leito e aceite

¹ APACHE é um sistema preditivo de mortalidade, com base na gravidade da doença, largamente utilizado nas Unidades de Terapia Intensiva (ZIMMERMAN et al., 2006).

² A admissão em leito próximo a box com paciente colonizado/infectado por BMR consiste na presença de paciente colonizado/ou infectado por BMR no quarto imediatamente ao lado ou em frente.

formal à participação foi alimentada diariamente, independentemente do paciente ser, ou não, participante.

3.6 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram transcritos em planilha do programa *Microsoft Excel*® por dupla digitação e analisados com o programa computacional *IBM SPSS Statistics* v.20.

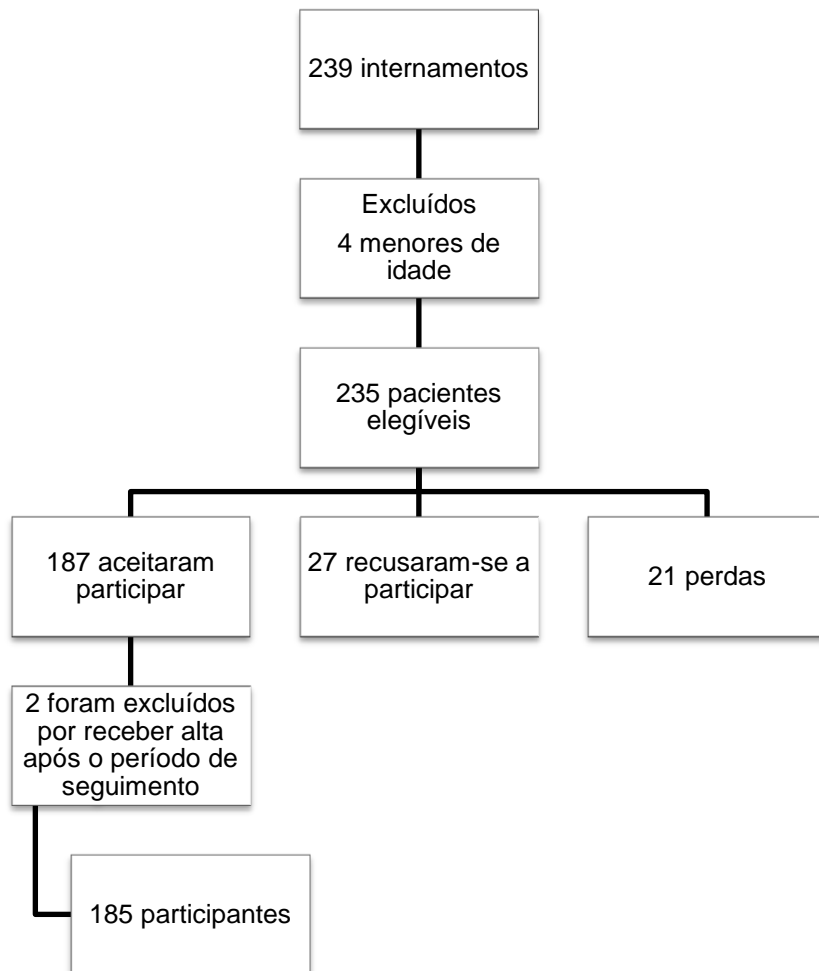
Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por média, valor mínimo, valor máximo e desvio padrão. Para variáveis categóricas foram apresentadas frequências e percentuais. Para a comparação de pacientes com desfecho positivo e desfecho negativo, em relação à idade, foi usado o teste *t de Student* para amostras independentes e, em relação às variáveis relativas a tempo, foi usado o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*.

Para avaliação da associação entre variáveis categóricas e o desfecho positivo, foi usado o teste exato de Fisher. Para análise multivariada de fatores associados ao desfecho positivo, foi ajustado um modelo de Regressão Logística (abordagem *stepwise backward*) incluindo-se como variáveis explicativas aquelas que apresentaram valor de $p < 0,05$ na análise univariada. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

4 RESULTADOS

No período do estudo 239 pacientes foram admitidos na unidade; destes, quatro não eram elegíveis por serem menores de idade. Dentre os pacientes elegíveis (n=235), 187 (81,66%) aceitaram participar do estudo, e dois destes (1,07%) foram excluídos ao final do estudo, visto que não receberam alta até 31 de agosto de 2016, totalizando 185 participantes. Recusaram-se a participar do estudo 27 paciente e 21 não puderam ser convidados por internação <24 h ou porque os pesquisadores não estavam na unidade durante o período de permanência (FIGURA 2).

FIGURA 2 - INCLUSÃO DOS PARTICIPANTES



FONTE: O autor, 2016.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Dos pacientes incluídos no estudo 51,9% (96) eram do sexo masculino e a idade média foi de 57,1 anos, variando entre 18,2 e 96,9 anos. Os scores de gravidade APACHE II e IV são calculados na admissão pelo médico intensivista com base em uma série de dados clínicos, cujas médias foram de 22,27 e 79,71 para APACHE II e IV, respectivamente.

A caracterização clínica dos participantes do estudo está apresentada na Tabela 1.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

VARIÁVEIS	POPULAÇÃO DO ESTUDO (N=185)
continua	
Categoria de admissão, N (%)	
Cirúrgica	28 (15,13)
Clínica	157 (84,97)
Motivo da Internação, N (%)	
Doença Inflamatória	4 (2,16)
Doença Renal	5 (2,70)
Neoplasia	5 (2,70)
Doença Gastrointestinal	6 (3,24)
Doença Cardiovascular	10 (5,41)
Outros	16 (8,65)
Doença Neurológica	20 (10,81)
Doença Respiratória	20 (10,81)
Cirúrgica	27 (14,59)
Doença infecciosa/Sepse/Infecção contagiosa	72 (38,92)
Comorbidades, N(%)*	
Doença Hepática	12 (6,49)
Doença Infecção contagiosa	14 (7,57)
Transtornos psiquiátricos	16 (8,65)
Paraplegia / paralisias	18 (9,73)
Comprometimento imunológico	19 (10,27)
Doença autoimune	20 (10,81)
Doença Renal Crônica	21 (11,35)
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	23 (12,43)
DPOC	29 (15,68)
Neoplasia	33 (17,84)
Doença neurológica/neurodegenerativa	37 (20,00)
Diabetes	50 (27,03)
Doença Cardiovascular	100 (54,05)

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

VARIÁVEIS	POPULAÇÃO DO ESTUDO (N=185)
Uso de Antimicrobianos, N (%)	
Antifúngico	17 (9,19)
Antiviral	17 (9,19)
Antibiótico	132 (71,35)
Tempo de internação pré-UTI, méd±DP (mín-máx)	7,48±17,60 (0-150)
Tempo de permanência na UTI, méd±DP (mín-máx)	10,99±16,12 (1-155)
Motivo da saída da UTI, N (%)	
Alta	17 (9,19)
Óbito	60 (32,43)
Transferência	108 (58,38)
Dispositivos invasivos, N (%) - (T, dias)	
Ventilação Mecânica	123 (66,5) – (8,90)
Tubo orotraqueal	122 (65,9) – (7,48)
Traqueostomia	14 (7,6) – (23,14)
Sonda vesical de demora	157 (84,9) – (9,94)
Cateter venoso central	102 (55,1) – (10,05)
Drenos	17 (9,2) – (5,47)
Sonda gástrica, enteral ou gastrostomia	136 (73,5) – (10,98)
BMR positivo antes de internar na UTI, N (%)**	25 (7,56%)
PA MR	5 (15,63)
KCP	5 (15,63)
AB MR	6 (18,75)
ESBL	7 (21,88)
MRSA	9 (28,13)
Desfecho com relação à aquisição de BMR, N (%)	
Positivo	44 (23,8)
Negativo	141 (76,2)

*Um paciente pode apresentar uma ou mais comorbidades, por tanto o N não corresponde ao total de participantes.

** Um paciente pode apresentar uma ou mais BMR, por isso o N não corresponde ao total de pacientes com BMR positivo antes de internar na UTI.

FONTE: O autor, 2016.

A categoria de admissão mais prevalente correspondeu àquelas de causas clínicas (84,9%); o motivo de admissão mais frequente foi Doenças infecciosas ou infectocontagiosas (38,9%), seguido de doenças neurológicas (10,8%) e cardiovasculares (10,8%), além das causas cirúrgicas (14,6%) (complicações cirúrgicas e, menos frequentemente, recuperação pós-operatória); e as comorbidades mais frequentes foram doença cardiovascular (54,05%), diabetes (27,03%) e doenças neurológicas (20%).

O uso de antibióticos foi documentado em 71,35% (132) dos participantes, ainda que tenham sido realizados ciclos incompletos ou doses complementares à droga em uso previamente à admissão na UTI; e prevaleceu em relação a antifúngicos e antivirais.

O tempo médio de internação prévio à admissão na UTI foi de 7,48 dias; e de permanência na unidade foi de aproximadamente 11 dias. As saídas decorreram de transferência, seguidas do motivo óbito e alta. Ventilação mecânica, tubo orotraqueal, cateter vesical de demora e cateter venoso central foram utilizados por mais de 50% dos participantes por tempo superior a uma semana.

Apenas 7,56% (25) dos participantes foram admitidos colonizados por BMR; bactérias produtoras de *ESBL* e *MRSA* foram as mais comuns, representando 21,88% e 28,13%, respectivamente. Por fim, 23,8% (n=44) dos participantes da pesquisa tiveram desfecho positivo (adquiriram BMR durante o internamento).

4.2 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS POR DESFECHO

Klebsiella pneumoniae KPC (60,78%) e *Acinetobacter baumannii* multirresistente (17,65%) foram as mais prevalentes. Os microrganismos gram positivos (MRSA e VRE) representam menos de 10% das BMR (TABELA 2).

TABELA 2 - BACTÉRIAS ADQUIRIDAS NA UTI

BACTÉRIA	N	%
PA MR	1	1,96
VRE	2	3,92
MRSA	3	5,88
ESBL	5	9,80
AB MR	9	17,65
KPC	31	60,78

Legenda: AB MR, *A. baumannii* multirresistente; PA MR, *P. aeruginosa* multirresistente; ESBL, *Extended-spectrum betalactamases*; KPC, *K. pneumoniae Carbapenemase*; MRSA, *Methicillin-resistant S. aureus*; VRE, *Vancomycin resistant Enterococcus*.

FONTE: O autor, 2016.

Entre os participantes do estudo com desfecho positivo, 11 (25%) desenvolveram infecção por BRM e 33 (75%) permaneceram apenas colonizados. Dos pacientes infectados, verificou-se a ocorrência de três infecções primárias de corrente sanguínea associadas a cateter venoso central, seis infecções urinárias associadas a sonda vesical de demora, três pneumonias relacionadas à ventilação mecânica, uma traqueíte sem fator de risco e uma traqueíte relacionada à ventilação mecânica, uma

infecção de sítio de punção de cateter e uma bacteremia de foco gastrointestinal por BMR. Ressalta-se que um mesmo paciente pode ter apresentado um ou mais episódios infecciosos causados por BMR durante sua internação na UTI.

Optou-se por realizar a análise dos dados sem distinção entre os microrganismos, com vistas a preservar a totalidade e não diluir os resultados. Os dados apresentados nas Tabelas de 3 a 9 foram obtidos por análise univariada, utilizando os testes *t de Student* para amostras independentes e *Mann-Whitney* para variáveis relativas a tempo. Valores de $p > 0,05$ foram considerados estatisticamente relevantes.

A idade, sexo e gravidade não apresentaram diferenças significativas entre os grupos comparados - desfecho positivo e desfecho negativo (TABELA 3).

TABELA 3 - AVALIAÇÃO DE SEXO, IDADE E SCORE APACHE II E IV COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI

VARIÁVEIS	DESFECHO POSITIVO (N=44)	DESFECHO NEGATIVO (N=141)	VALOR DE P
Sexo, N (%)			
Feminino	23 (52,27)	66 (46,81)	0,606
Masculino	21 (47,72)	75 (53,19)	
Idade média ± DP (mín-máx)	54,2±19,1 (18,2-96,0)	58,1±19,2 (18,3-91,4)	0,240
APACHE II, média	27,3±8,5 (13-49)	24,6±10,1 (0-47)	0,145
APACHE IV, média	86,9±28,9 (23-152)	77,5±34,4 (0-154)	0,101

FONTE: O autor, 2016.

As admissões por causas clínicas foram significativamente maiores ($p=0,029$) entre os pacientes que desenvolveram BMR (desfecho positivo), sendo considerado fator de risco não independente neste estudo. Mais de 60% dos pacientes que adquiriram BMR na UTI foram internados por infecção (TABELA 4).

TABELA 4 - CATEGORIA DE ADMISSÃO COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI

VARIÁVEIS	DESFECHO POSITIVO (N=44)	DESFECHO NEGATIVO (N=141)	VALOR DE P
Categoria de admissão, N (%)			
Clínica	42 (26,75)	115 (73,25)	0,029
Cirúrgica	2 (7,14)	26 (92,86)	
Motivo da Internação, N (%)			
Neoplasia	0 (0,0)	5 (3,44)	
Doença Renal	0 (0,0)	5 (3,55)	
Outras	1 (2,27)	15 (10,54)	
Doença Inflamatória	2 (4,55)	2 (1,42)	
Doença Gastrointestinal	2 (4,55)	4 (2,84)	
Doença Cardiovascular	2 (4,55)	8 (5,57)	
Doença Neurológica	2 (4,55)	18 (12,77)	
Cirúrgica	2 (4,55)	25 (17,73)	
Doença Respiratória	6 (13,64)	14 (9,93)	
Doença infecciosa/Sepse/Infecção contagiosa	27 (61,36)	45 (31,91)	

FONTE: O autor, 2016.

O comprometimento imunológico foi a única comorbidade identificada, neste estudo, como fator de risco para a ocorrência de BMR ($p=0,004$ (TABELA 5))

TABELA 5 - COMORBIDADES COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI

VARIÁVEIS	DESFECHO POSITIVO (N=44)	DESFECHO NEGATIVO (N=141)	VALOR DE P
Comorbidades, N(%)			
Doença Hepática	2 (4,55)	10 (7,09)	0,734
Paraplegia / paralisias	3 (6,82)	15 (10,64)	0,570
Transtornos psiquiátricos	3 (6,82)	13 (9,22)	0,766
Acidente Vascular Cerebral	4 (9,09)	23 (12,48)	0,603
Doença Infecção contagiosa	5 (11,36)	9 (6,38)	0,327
Doença Renal Crônica	5 (11,36)	16 (14,89)	1,000
Neoplasia	5 (11,36)	28 (19,86)	0,261
Doença neurológica/neurodegenerativa	6 (13,64)	31 (21,99)	0,284
Doença auto-imune	7 (15,91)	13 (9,22)	0,264
Doença pulmonar obstrutiva crônica	8 (18,18)	21 (14,89)	0,637
Comprometimento imunológico	10 (22,73)	9 (6,38)	0,004
Diabetes	14 (31,82)	36 (25,53)	0,440
Doença Cardiovascular	23 (52,27)	77 (54,61)	0,863

FONTE: O autor, 2016.

O uso de antibióticos foi mais frequente ($p=0,001$) no grupo de pacientes que desenvolveu BMR (desfecho positivo) quando comparado ao grupo que não

desenvolveu (90,91% vs. 65,25%). O uso de antifúngicos também foi significativamente maior ($p=0,006$) entre os indivíduos com BMR (TABELA 6).

Quanto ao tipo de antibiótico, a classe das sulfonamidas ($p=0,010$), cefalosporinas de 3ª geração ($p=0,038$), glicopeptídeos ($p=0,001$), carbapenêmicos ($p=0,001$), polimixina ($p=0,036$) e o esquema para tuberculose, composto por Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (RIPE) ($p=0,042$) foram fatores de risco para a ocorrência de BMR (TABELA 6).

TABELA 6 - ANTIMICROBIANOS COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI

ANTIICROBIANOS	DESFECHO POSITIVO (N=44)	DESFECHO NEGATIVO (N=141)	VALOR DE P
Antibiótico	40 (90,91)	92 (65,25)	0,001
Aminoglicosídeos	0 (0,0)	1 (0,71)	1,000
Cefalosporinas 4ª geração	1 (2,27)	6 (4,26)	1,000
Oxalidionas	1 (2,27)	1 (0,71)	0,420
Daptomicina	1 (2,27)	1 (0,71)	0,420
RIPE	3 (6,82)	1 (0,71)	0,042
Polimixina	5 (11,36)	4 (2,84)	0,036
Lincosaminas	7 (15,91)	13 (9,22)	0,264
Quinolonas	7 (15,91)	8 (5,67)	0,052
Sulfonaminas	8 (18,18)	7 (4,96)	0,010
Metronidazol	8 (18,18)	17 (12,06)	0,317
Glicopeptídeos	12 (27,27)	10 (7,09)	0,001
Penicilinas	13 (29,55)	23 (16,31)	0,079
Carbapenêmicos	15 (34,09)	16 (11,35)	0,001
Macrolídeos	20 (22,73)	28 (19,86)	0,673
Cefalosporinas 3ª geração	30 (68,18)	70 (49,65)	0,038
Antifúngico	9 (20,45)	8 (5,67)	0,006
Antiviral	6 (13,64)	11 (7,80)	0,243

Legenda: RIPE, esquema para tuberculose composto de Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol.

FONTE: O autor, 2016.

O tempo de internação prévia à admissão na UTI foi maior no grupo de participantes com desfecho positivo (12,6 vs. 5,9 dias), porém a diferença não apresentou significância ($p=0,081$). O tempo de internação na UTI foi duas vezes maior nesse grupo quando comparados àqueles com desfecho negativo (18,7 vs. 8,6 dias), com $p<0,001$.

Pacientes com desfecho positivo foram transferidos/receberam alta com mais frequência. Porém, aqueles com desfecho negativo apresentaram maior mortalidade (34,04% vs. 27,27%) (TABELA 7).

TABELA 7 - TEMPO DE INTERNAÇÃO COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI

VARIÁVEIS	DESFECHO POSITIVO (N=44)	DESFECHO NEGATIVO (N=141)	VALOR DE P
Tempo de internação pré-UTI, méd±DP (mín-máx)	12,6±27,9 (1-150)	5,9±12,5 (0-132)	0,081
Tempo de permanência na UTI, méd±DP (mín-máx)	18,7±17,2 (3-89)	8,6±15,0 (1-155)	<0,001
Motivo da saída da UTI, N (%)			
Transferência	29 (65,91)	79 (56,05)	
Óbito	12 (27,27)	48 (34,04)	
Alta	3 (6,8)	14 (9,93)	

FONTE: O autor, 2016.

O uso de ventilador mecânico, tubo orotraqueal, traqueostomia e cateter venoso central foram mais frequentes naqueles com desfecho positivo quando comparados aos demais, com diferença significativa, e podem ser considerados fatores de risco para BMR (TABELA 8).

O tempo de ventilação mecânica, tubo orotraqueal, cateter vesical de demora, cateter central, dreno e sonda enteral foi significativamente maior entre os pacientes que desenvolveram BMR. Embora o uso de cateter vesical, dreno e sonda enteral não sejam fatores de risco isolados para BMR, o uso prolongado destes dispositivos foi identificado como fator de risco (TABELA 8).

O uso de cateter vesical de demora, sonda gástrica/enteral/gastrostomia e drenos (penrose, tórax, mediastino...) foram mais frequentes nos pacientes que adquiriram BMR, porém não houve significância para o dado (TABELA 8).

TABELA 8 - DISPOSITIVOS INVASIVOS COMO FATOR DE RISCO PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI

DISPOSITIVOS INVASIVOS	DESFECHO POSITIVO (N=44)	DESFECHO NEGATIVO (N=141)	VALOR DE P
Drenos, N (%)	5 (11,36)	12 (8,51)	0,558
Tempo de dreno, T (dias)	10,2±5,8 (1-17)	3,5±2,4 (1-8)	0,037
Traqueostomia (TQT), N (%)	8 (18,18)	6 (4,26)	0,005
Tempo de TQT, T (dias)	23,2±23,2 (7-69)	20,7±22,0 (2-13)	0,864
Cateter venoso central, N (%)	31 (72,73)	70 (49,65)	0,009
Tempo CVC, T (dias)	18±15,6 (3-13)	6,4±4,7 (1-21)	<0,001
Ventilação Mecânica (VM), N (%)	35 (79,55)	88 (62,41)	0,044
Tempo de VM, T (dias)	15,1±14,7 (2-81)	6,4±6,1 (1-35)	<0,001
Tubo orotraqueal (TOT), N (%)	35 (79,55)	87 (61,70)	0,030
Tempo de TOT, T (dias)	11,4±6,7 (2-24)	5,9±4,5 (1-20)	<0,001
Sonda gástrica/enteral N (%)	37 (84,09)	99 (70,21)	0,080
Tempo de Sonda gástrica/enteral, T (dias)	19,3±18,8 (4-92)	7,9±7,3 (1-58)	<0,001
Sonda vesical de demora (SVD), N (%)	40 (90,91)	117 (82,98)	0,237
Tempo de SVD, T (dias)	17,5±14,0 (4-81)	7,3±5,7 (1-6)	<0,001

FONTE: O autor, 2016.

Ter BMR antes de internar na UTI não foi um fator de risco para o desfecho ($p=0,331$), com quatro (0,09%) e 22 (15,60%) pacientes nos grupos desfecho positivo e negativo, respectivamente.

Ser admitido em leito previamente ocupado por paciente com BMR e estar próximo a leitos com pacientes com BMR são fatores de risco para a colonização por BMR na UTI, com $p=0,007$ e $p=0,003$, respectivamente (TABELA 9).

TABELA 9 - LEITO OCUPADO PRÉVIAMENTE POR PACIENTE COM BACTÉRIA MULTIRRESISTENTE E PROXIMIDADE COM PACIENTE COLONIZADO/INFECTADO COMO FATOR DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM UTI

VARIÁVEIS	DESFECHO POSITIVO (N=44)	DESFECHO NEGATIVO (N=141)	VALOR DE P
Admitido em leito previamente ocupado por paciente com BMR, N (%)	20 (45,45)	32 (22,70)	0,007
Admitido em leito próximo de paciente com BMR, N (%)	32 (72,73)	65 (46,10)	0,003

FONTE: O autor, 2016.

Dos pacientes admitidos em leito previamente ocupado por paciente com BMR e com desfecho positivo ($n=20$, 45,45%), (55%) adquiriram a mesma bactéria. Já aqueles internados em leito próximo de paciente com BMR e com desfecho positivo ($n=32$, 72,73%), 71,88% adquiriu o mesmo BMR do paciente referido (TABELA 10).

TABELA 10 - CONCORDÂNCIA ENTRE BACTERIAS MULTIRRESISTENTES ADQUIRIDAS NA UTI E NO LEITO ANTERIOR OU PRÓXIMO

VARIÁVEIS	DESFECHO POSITIVO (N=44)*	MESMO BMR	BMR DIFERENTE
Admitido em leito previamente ocupado por paciente com BMR, N (%)	20 (45,45)	11 (55,00)	9 (45,00)
Admitido em leito próximo de paciente com BMR, N (%)	32 (72,73)	23 (71,88)	9 (28,12)

*Legenda: O número de pacientes somando-se a primeira coluna é maior do que o N=44, visto que um paciente pode ter apresentado ambos os fatores de exposição (leito previamente ocupado por paciente com BMR ou leito próximo com pacientes com BMR).

FONTE: O autor, 2016.

O modelo de regressão logística foi ajustado incluindo-se inicialmente variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) na análise univariada (tempo de internação, categoria de admissão, comprometimento imunológico, VM, TQT, CVC, ATB, antifúngico, admissão em leito próximo de paciente com BMR e admitido em leito ocupado anteriormente por paciente com BMR). Usando-se o ajuste *Stepwise Backward*, o modelo final incluiu as variáveis dispostas na Tabela 11. As variáveis relativas a tempo de dispositivo não foram incluídas, pois estão fortemente correlacionadas ao tempo de internamento. Ao final da análise o modelo seleciona as variáveis com associação mais forte ao fenômeno estudado (desenvolver BMR na UTI).

A análise multivariada dos dados demonstrou que ser admitido em leito previamente ocupado por paciente com BMR é fator de risco independente para a aquisição destes microrganismos na UTI; as chances de se adquirir um BMR são 3,63 vezes maiores para pacientes expostos a este fator de risco. Apesar de não apresentar significância, estar em leito próximo a pacientes com BMR aumenta em OR 2,21 (0,93-5,25) o risco de aquisição de BMR na UTI.

TABELA 11 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES DE RISCO PARA BMR EM UTI

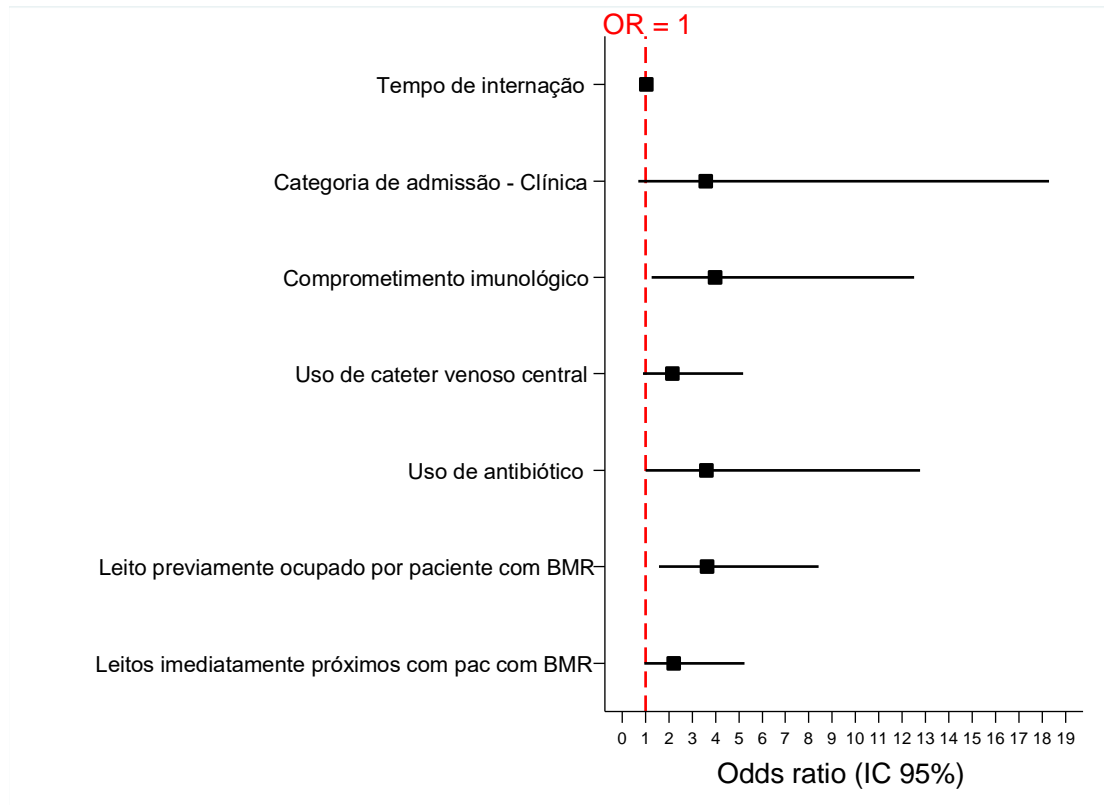
VARIÁVEL	OR (IC 95%)	VALOR DE P
Tempo de Internação	1,03 (1,004-1,05)	0,019
Categoria de admissão – Clínica	3,57 (0,70-18,30)	0,127
Comprometimento imunológico	3,97 (1,26-12,50)	0,019
Uso de Cateter Venoso Central	2,16 (0,90-5,17)	0,085
Uso de antibiótico	3,60 (1,01-12,77)	0,048
Admitido em leito próximo de paciente com BMR	2,21 (0,93-5,25)	0,071
Admitido em leito previamente ocupado por paciente com BMR	3,63 (1,57-8,41)	0,003

Legenda: OR, *Odds Ratio*; IC, Intervalo de confiança; Significância estatística, $p < 0,05$.

FONTE: O autor, 2016.

O Gráfico 1 apresenta a chance de desenvolver BMR na UTI entre pacientes expostos às variáveis descritas.

GRÁFICO 1 – ODDS RATIO PARA AQUISIÇÃO DE BMR NA UTI DE ACORDO COM MODELO DE ANÁLISE MULTIVARIADA



FONTE: O autor, 2016.

Os casos de BMR foram mapeados no tempo e no espaço (FIGURA 3); pela disposição dos leitos, a UTI pode ser dividida em três espaços: box 14, 1, 2, 3, 4 e 5 compõem o primeiro; 5, 6, 7, 8 e 9 o segundo; e 9, 10, 11, 12 e 13 o terceiro. A análise cronológica e espacial dos casos possibilita demonstrar a aquisição de BMR na UTI quando da exposição a leito/box previamente ocupado por pacientes com BMR ou a leito/box próximos com pacientes colonizados por BMR.

No primeiro espaço (box 14 ao 5) observa-se a ocorrência da maioria dos casos de BMR, principalmente KPC e *A. baumannii*. Os pares de box/leito 7 e 8, e 12 e 13 (pertencentes ao segundo e terceiro espaços, respectivamente) também apresentam uma concentração no número de casos de BMR (FIGURA 3).

O padrão de distribuição dos casos pode sugerir a ocorrência de transmissão cruzada entre pacientes na unidade.

FIGURA 3 - MAPEAMENTO DOS CASOS DE BMR NA UTI

BOX 5 (I)		BOX 6		BOX 7		BOX 8		BOX 9 (I)			
3 pacientes: - KPC (08/03 - 13/04) - KPC (13/04 - 26/04) - PA MR (15/06 - 28/06)		1 paciente: - KPC (21/05 - 03/06)		4 pacientes: - AB MR (07/04 - 12/04) - AB MR, KPC e MRSA (12/04 - 21/04) - KPC (01/05 - 04/05) - KPC (25/05 - 01/06)		Admitido com BMR (5): - KPC e AB MR (21/04 - 27/04) - ESBL (09/05 - 12/05) - MRSA (12/05 - 20/05) - PA MR (24/06 - 05/07)		3 pacientes: - ESBL (26/03 - 06/04) - MRSA (25/04 - 09/05) - KPC (17/05 - 31/05)		Admitido com BMR (2): - MFRSA (09/05 - 19/05) - AB MR (20/06 - 29/06)	
BOX 4		BOX 10		BOX 11		BOX 12		BOX 13			
Admitido com BMR (3): - KPC e ESBL (01/04 - 13/04) - KPC e MRSA (15/07 - 20/07) - ESBL (14/04 - 02/05) - KPC (02/05 - 11/05)		Admitido com BMR (2): - KPC e YRE (04/04 - 01/07) - KPC (08/07 - 21/07)		1 paciente: - MRSA (10/05 - 18/05)		5 pacientes: - ESBL (23/03 - 11/04) - KPC e YRE (12/04 - 26/04) - AB MR (27/04 - 03/05) - KPC (22/05 - 02/06) - KPC (13/06 - 21/06)		Admitido com BMR (3): - AB MR (14/04 - 26/04) - AB MR e PA MR (22/06 - 24/06) - AB MR (20/07 - 21/07)		4 pacientes: - AB MR (02/04 - 13/04) - KPC (25/04 - 22/05) - KPC (21/06 - 02/07) - KPC (03/07 - 08/07)	
BOX 3		BOX 14		BOX 13		BOX 14		BOX 13			
Transferido com KPC do box 1: - KPC 27/04 - 18/05		Corredor		Corredor		Parede Box 14 e 13 sem comunicação		Corredor		Admitido com BMR (1): - MRSA (20/07 - 24/07)	
BOX 2		BOX 1		BOX 14		BOX 13		BOX 14		BOX 13	
Admitido com BMR (4): - KPC e MRSA (23/03 - 04/04) - ESBL (19/05 - 07/06) - KPC e ESBL (15/06 - 17/06) - PA MR (11/07 - 14/07)		4 pacientes: - KPC e AB MR (13/04 - 05/05) - KPC e AB MR (06/05 - 12/05) - KPC (31/05 - 01/07) - KPC (17/07 - 17/08)		Admitido com BMR (2): - AB MR e PA MR (04/04 - 12/04)		Corredor		Corredor		Admitido com BMR (1): - MRSA (20/07 - 24/07)	

linha central da UTI - Posto de Enfermagem

Legenda:

Novos casos de BMR adquiridos na UTI

Pacientes admitidos já colonizados por BMR

Datas: refere-se à internação e alta, não ao período em que estava com BMR

(I): Box de isolamento, com antessala e banheiro

Datas: refere-se à internação e alta, não ao período em que estava com BMR

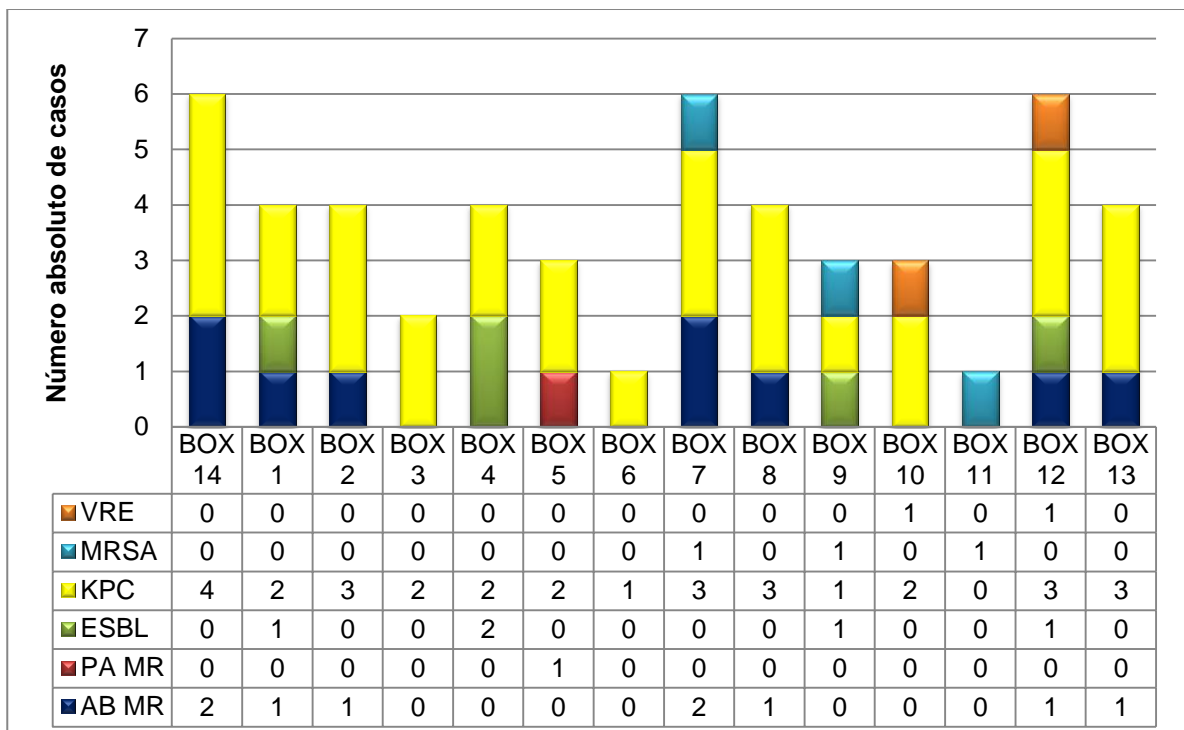
(I): Box de isolamento, com antessala e banheiro

Ocupar leito de isolamento (5 e 9) não parece ter efeito sobre a prevenção de aquisição de BMR na UTI, sendo que os casos ocorridos nestes leitos podem ser associados à transmissão cruzada de patógenos.

O Gráfico 2 demonstra a distribuição de bactérias identificadas por box, sendo estes organizados por proximidade. Observa-se que as bactérias predominantes são as KPC e *A. baumannii* resistente à carbapenêmicos. Todos os casos de *A. baumannii* resistente à carbapenêmico ocorreram em boxes imediatamente próximos, podendo estar relacionados à transmissão cruzada e admissão em leito previamente ocupado por pacientes com a bactéria. Pelo gráfico observa-se que a ocorrência de MRSA e VRE ficou restrita à parte central e lateral direita da UTI, em boxes relativamente próximos.

Os casos de VRE podem estar associados, visto que os pacientes estavam na UTI em período coincidente (FIGURA 3). Os casos de MRSA podem estar relacionados à transmissão cruzada por meio de pacientes já admitidos com a bactéria na UTI.

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE BMR NA UTI POR BOX



Legenda: AB MR, *A. baumannii* multirresistente; PA MR, *P. aeruginosa* multirresistente; ESBL, *Extended-spectrum betalactamases*; KPC, *K. pneumoniae Carbapenemase*; MRSA, *Methicillin-resistant S. aureus*; VRE, *Vancomycin resistant Enterococcus*.

FONTE: O autor, 2016.

As bactérias KPC estão distribuídas quase que uniformemente pela unidade, apresentando um pico consideravelmente maior nos primeiros boxes (14, 1, 2, 3, 4 e 5). O único box onde não houve ocorrência de KPC foi o de número 11, apesar da proximidade.

5 DISCUSSÃO

A população admitida na UTI no período do estudo tem em média $57,1 \pm 19,2$ anos, internados por causas não cirúrgicas (84,9%), principalmente por complicações infecciosas (38,9%), portadores de doenças cardiovasculares, diabetes e doenças neurológicas.

Mais de 90% das BMR isoladas são bacilos gram-negativos, e entre esses quase 80% correspondem *A. baumannii* multirresistente e *K. pneumoniae* KPC. Bacilos gram-negativos são fonte de grande preocupação na UTI, por serem os causadores de grande parte das IRAS e pelas escassas opções terapêuticas (MACVANE, 2016).

Dos pacientes que adquiriram BMR na UTI (desfecho positivo), 25% desenvolveram infecção e 75% permaneceram apenas colonizados. Taxa pouco maior (32,1%) foi reportada por um estudo brasileiro, realizado em um hospital terciário do estado de Minas Gerais, que avaliou a ocorrência de *A. baumannii* multirresistente na UTI (NEVES et al., 2016). A taxa apresentada é maior do que a reportada em 2013 por Papadimitriou-Olivgeris et al. (16,6%) que analisou a aquisição de KPC na UTI.

A análise univariada dos dados identificou como fatores de risco para BMR: a admissão por causas clínicas (não cirúrgica); comprometimento imunológico; uso de antibióticos e antifúngicos; o uso de sulfonamidas, lincosaminas, cefalosporinas de 3ª geração, glicopeptídeos, carbapenêmicos, polimixina e RIPE; o tempo de permanência em UTI; o uso de alguns dispositivos invasivos e o tempo de permanência destes; admissão em leito previamente ocupado por paciente com BMR; e proximidade a leito com paciente colonizado/infectado por BMR.

Os achados deste estudo sugerem que o sexo não é fator de risco para a ocorrência de BMR em UTI. Outros estudos corroboram com este achado (NSEIR et al., 2011; MITCHEL; DIGNEY; FERGUSON, 2014; VASUDEVAN et al., 2014). Um estudo realizado na Grécia observou o sexo masculino como fator de risco para aquisição de *K. pneumoniae* KPC na UTI em análise univariada (PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2013).

A idade dos participantes não apresentou diferença significativa quando comparados os grupos, embora a média tenha sido maior entre os pacientes que não adquiriram BMR na UTI, corroborando com o estudo de Vasudevan et al. (2014). Outra pesquisa demonstrou não haver diferença de idade entre os grupos com e sem BMR, *A. baumannii* multirresistente ($p=0,175$) e produtor de ESBL ($p=0,178$), entretanto

pacientes que adquiriram *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente tiveram idade maior do que os que não adquiriram ($p=0,040$) (NSEIR et al., 2011). Em estudo observacional realizado na Austrália, a idade dos pacientes que adquiriram MRSA no hospital foi maior quando comparados aos que não adquiriram (MITCHEL; DIGNEY; FERGUSON, 2014).

O score de gravidade APACHE II foi maior entre os pacientes que adquiriram BMR na UTI, embora sem significância estatística. A mortalidade esperada entre os pacientes que adquiriram BMR e com APACHE II médio de 27,3 foi de 55% para pacientes clínicos e 35% para pacientes em pós-operatório, e de 40% e 40% (APACHE II 24,6), respectivamente, para pacientes que não adquiriram BMR na UTI (KNAUS et al., 1985). Corroborando com os resultados deste estudo, Martinez e colaboradores (2003) não encontraram diferença estatística no score APACHE II quando comparados os grupos.

Em contrapartida, estudo observacional prospectivo realizado em Singapura com 1474 pacientes verificou que a média score APACHE II de pacientes com infecção ou colonização por bacilos gram negativos multirresistentes foi maior (19) quando comparado aos demais pacientes (17), com significância estatística (VASUDEVAN et al., 2014). O score APACHE II foi significativamente maior entre pacientes que adquiriram KPC na UTI em um estudo Grego realizado com 226 pacientes (PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2013).

Não foram encontrados estudos que utilizassem o APACHE IV como variável relacionada ao risco de ocorrência de BMR em UTI. Diferentemente do APACHE II, o APACHE IV não possui tabela para interpretação da mortalidade de acordo com a faixa de pontuação, sendo o risco de óbito calculado individualmente.

Na análise univariada, pacientes com admissão por causas clínicas tem maior risco de adquirir BMR na UTI quando comparados àqueles admitidos por causas cirúrgicas ($p=0,029$). Por se tratar de uma UTI não cirúrgica, mais de 80% das admissões tiveram causas clínicas, podendo trazer viés ao dado. Nseir et al. (2011) verificaram em seu estudo que a categoria de admissão clínica é um fator de risco ($p<0,001$) para aquisição de *P. aeruginosa* multirresistente em UTI. Por outro lado, nesta pesquisa a análise multivariada dos dados não identificou a variável como fator independente para ocorrência de BMR na UTI.

O comprometimento imunológico foi identificado na análise univariada ($p=0,004$) e multivariada (OR 3,97, $p=0,019$) como fator de risco para aquisição de

BMR na UTI. Estado de imunossupressão ou imunocomprometimento também foi fator de risco em análise multivariada para infecção por bacilos gram-negativos multirresistentes (OR 1,55, $p=0,044$) em estudo publicado (PATEL et al., 2014). Destaca-se que mais de 90% dos microrganismos isolados nesta pesquisa correspondem à bacilos gram-negativos. Pacientes com comprometimento imunológico estão mais susceptíveis à doenças infecciosas e infectocontagiosas, sendo necessária a administração de antimicrobianos, o que aumenta o risco de BMR (HALWANI et al., 2006). Ao contrário desta pesquisa, a imunossupressão não foi considerada um fator de risco para a aquisição de *P. aeruginosa* ($p=0,461$) e *A. baumannii* multirresistentes ($p=0,172$) no estudo de Nseir et al. (2011).

Outras comorbidades foram apresentadas como fator de risco para a aquisição de BMR em UTI: estudo australiano identificou em análise multivariada a ocorrência de acidente vascular cerebral, demência e câncer (MITCHEL; DIGNEY; FERGUSON, 2014); diabetes e neoplasia hematológica maligna foram considerados fatores de risco independentes para aquisição de VRE (DATTA et al., 2011); doença renal (AJAO et al., 2013; VASUDEVAN et al., 2014); doença pulmonar obstrutiva crônica e doença cerebrovascular (AJAO et al., 2013) também foram apontadas por diversos pesquisadores.

O tempo de internação médio na UTI foi de $18,7\pm 17,2$ dias para pacientes que adquiriram BMR na UTI e $8,6\pm 15,0$ dias para aqueles que não adquiriram ($p<0,001$). A análise multivariada identifica a variável como fator de risco independente (OR 1,03, $p=0,019$). Outros estudos corroboram com tal achado em pacientes internados em UTI: Mitchell, Digney e Ferguson (2014) identificaram o tempo de internação no hospital como fator de risco para aquisição de MRSA ($<0,01$); Nseir et al. (2011) identificaram tempo de internação significativamente maior entre os pacientes que desenvolveram colonização por bacilo gram-negativo multirresistente ($p<0,001$); Vasudevan et al. (2014) demonstraram em seu estudo que o tempo de permanência em UTI superior a cinco dias foi fator de risco independente para a aquisição de *A. baumannii* multirresistente; Ajao e colaboradores (2013) mostraram que o tempo de internação foi maior entre os pacientes que adquiriram ESBL na UTI quando comparados aos que não adquiriram; e Moghnieh et al. (2016) verificaram que pacientes que desenvolveram colonização por *A. baumannii* multirresistente permaneceram mais tempo na UTI quando comparados aos demais.

Estudo realizado na Espanha demonstrou que o risco de pacientes críticos adquirirem *P. aeruginosa* multirresistente na UTI aumenta progressivamente conforme aumenta o tempo de internação (GÓMEZ-ZORRILLA et al., 2015). Esse fator contribui para maior exposição ao ambiente contaminado, dispositivos invasivos, antibióticos e à manipulação pelos profissionais de saúde, aumentando o risco de desenvolver BMR.

Embora o tempo de hospitalização antes da admissão na UTI tenha sido maior entre os pacientes que adquiriram BMR (12,6±27,9 vs. 5,9±12,5) não houve significância estatística para o dado. Nseir et al. (2011) verificaram que o tempo de hospitalização antes da UTI foi um fator de risco para aquisição de *P. aeruginosa* multirresistente ($p < 0,001$), mas não para *A. baumannii* multirresistente ($p = 0,081$). Outro estudo que analisou os riscos para aquisição de *A. baumannii* multirresistente na UTI também não encontrou diferença entre os grupos no que se refere ao tempo de internação prévia (VASUDEVAN et al., 2014).

O uso de antibióticos foi mais frequente entre pacientes que adquiriram BMR na unidade quando comparados aos demais (90,91% vs. 65,25, $p = 0,001$), sendo fator de risco independente para a ocorrência de BMR na UTI (OR 3,60, $p = 0,048$). Esses também usaram mais antifúngicos. A exposição a antibióticos tem sido consistentemente relacionada à emergência da resistência bacteriana ao fármaco utilizado ou a diferentes classes dos agentes microbianos, principalmente em relação às enterobactérias resistentes à carbapenêmicos (MARCHAIM et al., 2012). Bactérias adquirem resistência aos antibióticos quando expostas por meio de mutações em genes cromossômicos ou genes de transferência horizontal (BLAIR et al., 2014).

A literatura possui dados contundentes sobre a influência do uso de antibióticos na indução de resistência, especialmente em UTI. O exemplo mais clássico refere-se à resistência induzida após a introdução da penicilina no mercado farmacêutico. Na década de 1940, mediante a introdução da penicilina no mercado, acreditava-se que a humanidade não mais sofreria infecções bacterianas; naquela época, grande parte dos *Staphylococcus aureus* apresentava sensibilidade a esta droga. No final dos anos 1950 mais de 80% das cepas de isoladas haviam desenvolvido resistência à maioria dos antimicrobianos disponíveis, dado ao uso indiscriminado da penicilina. Como alternativa terapêutica, foram produzidas penicilinas não suscetíveis à penicilinase, como a meticilina, possibilitando a resolução temporária do problema do tratamento de infecções estafilocócicas (CHAMBERS, 1988). Entretanto, seu uso exacerbado induziu o surgimento de cepas de MRSA isoladas em 1962 (VOSS, et al. 1994).

O tratamento prévio (antes da admissão na UTI) com antibiótico e o seu uso na UTI foram considerados fator de risco para aquisição de BMR em um estudo francês (NSEIR et al., 2011). A exposição a qualquer antibiótico e antifúngico também foram fatores de risco para aquisição de bactérias produtoras de ESBL em UTI (AJAO et al., 2013)

Especificamente, as sulfonamidas ($p=0,010$), cefalosporinas de 3ª geração ($p=0,038$), glicopeptídeos ($p=0,001$), carbapenêmicos ($p=0,001$), polimixina ($p=0,036$) e o esquema para tuberculose, composto por Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (RIPE) foram fatores de risco para BMR em análise univariada nesta pesquisa.

O uso de carbapenêmicos é consistentemente relacionado ao surgimento de bactérias resistentes a este antibiótico (MARCHAIM et al., 2012; PATEL et al., 2014; GONÇALVES et al., 2016), assim como o uso de vancomicina está relacionado à emergência de VRE (MARTINEZ et al., 2003).

Embora o uso de polimixina tenha sido identificado como fator de risco para BMR, não foram identificadas cepas resistentes à droga no período do estudo. A polimixina é considerada a última opção terapêutica para infecções graves por gram-negativos resistentes à carbapenêmicos (VAN DUIN; DOI, 2015), por isso seu uso foi mais frequente entre pacientes com BMR.

O uso de piperacilina-tazobactam, carbapenêmicos e aminoglicosídeos foram considerados fatores de risco para aquisição de produtores de ESBL, *P. aeruginosa* e *A. baumannii* multirresistentes (NSEIR et al., 2011). O uso de carbapenêmicos, polimixina (colistina) e aminoglicosídeos também foi identificado como fator de risco para KPC por Papadimitriou-Olivgeris e colaboradores (2013), e o uso de carbapenêmicos, piperacilina-tazobactam e cefalosporinas de 3ª geração foram fatores de risco para *A. baumannii* multirresistentes (MOGHNIEH, et al., 2016) corroborando com os achados desta pesquisa.

Variável não avaliada neste estudo, o número de antibióticos utilizados por um paciente pode estar relacionado ao aumento de risco de adquirir BMR, conforme demonstrado em estudo grego (PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2013). Alguns estudos avaliaram, além do uso de antibióticos, o uso de sedação como fator de risco para BMR na UTI (análise univariada) (NSEIR et al., 2011; VASUDEVAN et al., 2014).

O uso de ventilador mecânico, tubo orotraqueal, traqueostomia e cateter venoso central foi mais frequente nos pacientes com BMR quando comparados aos

demais, considerados fatores de risco na análise univariada. O tempo de dispositivo foi significativamente maior para pacientes que adquiriram BMR na UTI para ventilação mecânica, tubo orotraqueal, cateter vesical de demora, cateter central, dreno e sonda enteral. Embora o uso de cateter vesical, dreno e sonda enteral não sejam fatores de risco isolados para BMR, o uso prolongado destes dispositivos foi identificado como risco para BMR. Deste modo, reafirma-se a importância da retirada precoce de dispositivos invasivos, prática largamente recomendada.

Pacientes submetidos ao uso de dispositivos invasivos são invariavelmente mais manipulados pelos profissionais da saúde que os demais pacientes, aumentando o risco de aquisição de IRAS e BMR (HALWANI et al., 2006).

Outros estudos também identificaram o uso desses dispositivos como fatores de risco para BMR na UTI: estudo francês sugere que o uso de ventilação mecânica, cateter venoso central, sonda vesical de demora e traqueostomia são fatores de risco para aquisição de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* multirresistentes (NSEIR et al., 2011); a duração da ventilação mecânica foi significativamente maior entre pacientes que adquiriram bactérias produtoras de ESBL (20 ± 14 vs. 16 ± 14 dias), *P. aeruginosa* multirresistente (36 ± 23 vs. 13 ± 11 dias) e *A. baumannii* multirresistente (29 ± 22 vs. 16 ± 15) na UTI. Ainda neste estudo, a traqueostomia foi fator de risco independente para aquisição de bactéria produtoras de ESBL e a ventilação mecânica para *A. baumannii* multirresistente (NSEIR et al., 2011). O uso de traqueostomia foi mais frequente entre pacientes que adquiriram KPC na UTI (PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2013); a presença de ventilação mecânica foi fator de risco para aquisição de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (VASUDEVAN, et al., 2014; PATEL et al., 2014; MOGHNIEH, 2016), assim como a presença e o tempo de cateter central, sonda vesical e traqueostomia (MOGHNIEH et al., 2016).

Ser admitido em leito previamente ocupado por paciente com BMR foi identificado como um fator de risco para aquisição de BMR na UTI na análise univariada ($p=0,007$) e multivariada (OR 3,26, $p=0,005$), e por tanto considerado fator de risco independente. Assim sendo, pacientes que são admitidos em leito que foi previamente ocupado por outro paciente com BMR, tem 3,26 vezes mais chances de ter BMR. O risco aumentado pode estar relacionado a falhas na desinfecção do ambiente entre um paciente e outro.

Outros estudos também encontraram associação a variável como fator de risco independente para aquisição de BMR na UTI: em análise multivariada Mitchell, Digney

e Ferguson (2014) verificaram que ser admitido em leito previamente ocupado por paciente com MRSA aumentava em 2,90 a chance de adquirir a bactéria; também foi fator de risco para aquisição de *P. aeruginosa* ($p=0,023$) e *A. baumannii* multirresistentes ($<0,001$) (NSEIR et al., 2011). Datta et al. (2011) verificaram que ser admitido em quarto ocupado previamente por paciente com MRSA ou VRE (OR 1,3 e 1,4) foi fator de risco independente para colonização por essas bactérias; pacientes que foram admitidos em leito previamente ocupado por paciente com KPC apresentaram maior risco (OR 4,8) de ter o mesmo microrganismo (64,5%) quando comparados aos demais pacientes (12,9%) ($p<0,001$). O risco de adquirir ESBL é 1,39 maior para pacientes admitidos em leito previamente ocupado por paciente com *E. coli* e *K. pneumoniae* ESBL (AJAO et al., 2013). Da mesma forma, ter pacientes próximos (OR 11,9) ou na mesma unidade com KPC, foi identificado como risco para aquisição da BMR (PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS et al., 2013).

A influência do ambiente na transmissão cruzada de BMR é documentada na literatura (OTTER et al., 2013). Passaretti e colaboradores (2013) demonstraram que a descontaminação com vapor de peróxido de hidrogênio reduziu a contaminação do ambiente e o risco de adquirir BMR, quando comparado ao uso de quaternário de amônia para desinfecção ambiental.

Diversos estudos demonstram que os microrganismos, sensíveis e resistentes, podem sobreviver no ambiente por longos períodos de tempo (KRAMER; SCHWEBKE; KAMPF, 2006; OTTER et al., 2013; OTTER et al., 2013; HAVILL et al., 2014), dependendo de fatores como temperatura e umidade (OTTER et al., 2011). Enterobactérias resistentes à carbapenêmicos foram recuperadas das áreas próximas ao paciente em 88% dos casos (LERNER et al., 2013). Em estudo multicêntrico realizado no Irã, *A. baumannii* multirresistente foi a BMR encontrada com maior frequência contaminando o ambiente na UTI, demonstrando o papel do ambiente como vetor e reservatório para microrganismos causadores de IRAS (TAJEDDIN et al., 2016).

Revisão realizada por Otter et al. (2013) demonstrou que a admissão em leito previamente ocupado por paciente com BMR aumenta o risco de adquirir o mesmo microrganismo e que a descontaminação do ambiente é capaz de mitigar o evento.

Nas instituições de saúde, a limpeza ou a desinfecção do ambiente deve ser realizada diariamente ou diversas vezes durante o dia, com vistas à redução da carga microbiana ambiental (OTTER et al., 2013). A ANVISA recomenda que em áreas críticas, como UTI e Centro cirúrgico, a limpeza concorrente seja realizada,

minimamente, três vezes ao dia nas áreas de maior contato; no momento da alta do paciente recomenda-se desinfecção ou limpeza terminal (BRASIL, 2012). Um estudo Australiano avaliou a contaminação de superfícies de uma UTI após desinfecção terminal, verificando que 52% destas estavam contaminadas com BMR e que 93% dos móveis possuíam biofilme. A contaminação do leito e móveis foi substancialmente maior do que a do chão, além disto, foram encontradas células viáveis 12 meses após a desinfecção das superfícies com hipoclorito, demonstrando o alto grau de adaptabilidade dos biofilmes (HU et al., 2015).

Embora a proximidade a leito com paciente colonizado por BMR seja identificado como fator de risco para aquisição de BMR na UTI em análise univariada ($p=0,003$), a condição não foi fator de risco independente para o desfecho (OR 2,21, $p=0,071$).

A análise multivariada dos dados pode fornecer ao serviço de saúde uma ferramenta para avaliar fatores que aumentam o risco de desenvolver BMR com vistas a adotar medidas que possam mitigar o evento. Vasudevan e colaboradores (2014) desenvolveram score para avaliar os riscos de o paciente crítico desenvolver infecção por bacilo gram-negativo multirresistente. Esse score foi desenvolvido com base na avaliação dos fatores de risco para infecção obtidos em estudo prospectivo com análise univariada, e posteriormente análise multivariada. Moghnieh e colaboradores (2016) também produziram score de risco para aquisição de *A. baumannii* multirresistente na UTI.

Conquanto ao ambiente tenha sido atribuída, historicamente, importância na transmissão de microrganismos, mais recentemente a limpeza e desinfecção foram classificadas como secundárias no ciclo de transmissão. Porém, vários estudos, entre os quais a presente pesquisa, tem demonstrado a importância do ambiente como reservatório, reiterando-se a necessidade de rever os conceitos atualmente adotados em relação a esta variável epidemiológica frente ao risco de BMR.

Os dados da literatura apontam, persistentemente, para o uso de antimicrobianos como a maior causa de BMR na UTI, entretanto, observa-se que a generalização dos dados pode mascarar a causa real do fenômeno, impedindo que ações efetivas sejam implementadas. Contudo, considerando as evidências da literatura, está é uma variável que deve ser considerada, direcionando as ações para uso parcimonioso e direcionado por protocolos clínicos.

A pesquisa apresenta as seguintes limitações: não foi avaliado o uso de antibióticos nos últimos seis meses antes da hospitalização, fato que pode afetar a microbiota bacteriana natural e alterar seu perfil de sensibilidade aos antibióticos; não foi avaliada a adesão dos profissionais aos protocolos de prevenção de infecção, tais como adesão à higienização das mãos e precauções de contato e a qualidade da limpeza e desinfecção do ambiente, mobiliário e equipamentos; não foram coletadas amostras para avaliar a presença de BMR nas diversas superfícies do ambiente da assistência; não foi verificada a clonidade das cepas, o que poderia atestar a transmissão cruzada de patógenos; o estado funcional e grau de dependência dos pacientes não foi avaliado; e a carga de trabalho da enfermagem não foi medida pelo *Nursing Activities Score* cujos resultados poderiam contribuir para relacionar a sobrecarga de trabalho à transmissão cruzada.

6 CONCLUSÕES

As principais bactérias resistentes identificadas foram os bacilos gram-negativos, com ênfase para *K. pneumoniae* KPC e *A. baumannii* multirresistente. O fato é alarmante, visto que as opções terapêuticas para pacientes infectados por estes microrganismos são escassas e sua sobrevivência no ambiente é documentada por diversos estudos.

Foram fatores de risco para aquisição de BMR na UTI, de acordo com a análise univariada: a admissão por causas clínicas (não cirúrgicas); comprometimento imunológico; uso de antibióticos; uso de RIPE, polimixina, sulfonamidas, glicopeptídeos, carbapenêmicos e cefalosporinas de 3ª geração; uso de antifúngicos; tempo de permanência na UTI; uso e tempo de uso de dispositivos invasivos; ser admitido em leito previamente ocupado por paciente com BMR; e ser admitido em leito próximo de paciente com BMR.

O ambiente, o comprometimento imunológico, o tempo de internamento e o uso de antimicrobianos foram fatores de risco independentes para a colonização por BMR durante a hospitalização na UTI.

Ser admitido em leito previamente ocupado por paciente com BMR foi identificado como fator de risco independente para aquisição de BMR na UTI. Tal fato pode estar relacionado a falhas no protocolo de desinfecção terminal e falhas ou ausência de desinfecção concorrente das superfícies, mobiliário e equipamentos que constituem os boxes, com destaque ao leito hospitalar. Ressalta-se que a concordância entre o BMR adquirido e o BMR do paciente anterior foi maior do que 50%.

Ter paciente próximo com BMR representou risco para aquisição de BMR na análise univariada, fato potencialmente relacionado à baixa adesão dos profissionais da saúde à higienização das mãos antes e após o contato com o paciente, ausência de rotinas de desinfecção de objetos de uso comum, tais como termômetros, aparelhos de dextro e estetoscópios, e à contaminação do ambiente de circulação comum da UTI com BMR, aumentando os riscos de transmissão cruzada na unidade. A concordância entre o BMR adquirido e o BMR dos pacientes próximos foi superior a 75%.

O uso de dispositivos invasivos, tais como ventilação mecânica, traqueostomia e cateter venoso central, aumentou o risco de aquisição de BMR, podendo estar associado à frequência da manipulação dos doentes pelos profissionais de saúde, reforçando o pressuposto da transmissão cruzada. O aumento no tempo de uso de dispositivos também aumentou o risco de aquisição de BMR por predispor o paciente a maior tempo de exposição ao dispositivo e prover porta de entrada direta para os microrganismos.

O presente estudo demonstra que o ambiente físico desempenha importante papel na aquisição de BMR na UTI. A análise multivariada sugere a transmissão cruzada e apronta o ambiente entre os principais fatores que imputam risco aos pacientes. O mapeamento dos casos demonstra possível relação entre sua ocorrência, reforçando a teoria da transmissão cruzada.

A unidade de estudo deve voltar seus esforços de controle de BMR para fatores modificáveis e relativos ao ambiente, transmissão cruzada, terapia antimicrobiana e tempo de uso de dispositivos invasivos. Em relação aos fatores ambientais, especial atenção à desinfecção do ambiente próximo ao paciente, em especial do leito, equipamentos e superfícies; além de atenção aos materiais de uso comum e adoção de medidas de promoção da higienização das mãos.

Entender os fatores de risco que envolvem a aquisição de BMR na UTI fornece subsídios para o desenvolvimento de ações de controle voltadas ao problema real, fazendo com que não sejam dispendidos esforços para a implantação de medidas que não impactarão no controle dos patógenos.

Apesar das limitações do estudo, é possível verificar a multicausalidade da ocorrência de BMR na UTI. A análise dos seus fatores de risco para o fenômeno constitui uma ferramenta de análise de causas, permitindo a definição das estratégias para mitigar o evento na unidade.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM E.P., CHAIN, E. A enzyme from bacteria able to destroy penicillin. **Nature**, p.146-837, 1940.
- ALY, N.Y.; AL-MOUSA, H.H.; ALASAREL, S.M. Nosocomial infections in a medical–surgical intensive care unit. **Med Princ Pract**, v.17, n.5, p.373-7, 2008.
- AJAO, A. O. et al. Risk of Acquiring Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Klebsiella* Species and *Escherichia coli* from Prior Room Occupants in the Intensive Care Unit. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.34, n.5, p. 453–458, 2013.
- BARLAM, T.F. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Clin Infect Dis.**, v.15, n.10, p.e51-77, 2016.
- BHULLAR, K. et al. Antibiotic resistance is prevalent in na isolated cave microbiome. **PloS One**, v.7, n.4, p.e34953, 2012.
- BLAIR, J. M. A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nat Rev Microbiol**, v.13, n.1, p.42-51, 2015.
- BONTEN, M. J. Colonization pressure: a critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria. **Crit Care**, v.16, n.4, p.142, 2012.
- BOUCHER, H. W. *et al.* Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v.48, n.1, p.1-12, 2009.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monitoramento e Prevenção da resistência microbiana em serviços de saúde: Relatório Anual 2008. Termo de Cooperação 37 (TC 37) entre a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Brasília, 2009. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/newsletter/rede_rm/2009/100709_relatorio_2008.pdf>. Acesso em: 14/05/2014.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica n.1/2010: Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. **Ministério da Saúde**, 2010. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/reniss/manual%20_controle_bacterias.pdf>. Acesso em: 22/03/2013.
- BRASIL. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Segurança do paciente em serviços de saúde: limpeza e desinfecção de superfícies. **Ministério da Saúde**, 2012.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comunicação de Risco Nº001/2013 - GVIMS/GGTES-ANVISA: Circulação de micro-organismos com

mecanismo de resistência denominado "New Delhi Mettalobetalactamase" ou NDM no Brasil. **Ministério da Saúde**, 2013a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b659c2004f8f0958835ff79a71dcc661/Comunica%C3%A7%C3%A3o+de+Risco+n+1+2013+sobre+NDM-1%5B1%5D.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 06/08/2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica Nº 01/2013 - Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. Brasília, 2013b. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fd/Microsoft+Word+-+NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013\(1\).pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fd/Microsoft+Word+-+NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013(1).pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 25/04/2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano Integrado para a Gestão Sanitária da Segurança do Paciente em Serviços de Saúde. Brasília, 2015. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/plano-integrado-para-a-gestao-sanitaria-da-seguranca-do-paciente-em-servicos-de-saude>. Acesso em: 29/09/2015.

BROUQUI, P. Should we provide acute care in single or double room occupancy? **Clin Microbiol Infect.**, v.22, n.5, p.461, 2016.

BRUSSELAERS, N.; VOGELAERS, D.; BLOT, S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. **Ann Intensive Care**, v.1, n.47, p.1-7, 2011.

BUEHLMANN, M. et al. The inguinal Skin: an important site of colonization with Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v. 31, n.4, p.427-428, 2010.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated Functional Classification of beta-lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.54, n.3, p. 969–976, 2010.

CAI, J. C. et al. Emergence of *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital. **Antimicrob Agents Chemother**, v.52, n.6, p.2014-2018, 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings. 2006. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf>>. Acesso em: 20/03/2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Antibiotic Resistance threats in the United States, 2013. United States, 2013. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>>. Acesso em: 04/02/2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Multidrug-Resistant Organism & Clostridium difficile Infection (MDRO/CDI) Module. United States, 2015. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/12pscMDRO_CDADcurrent.pdf>. Acesso em: 08/09/2015.

CHAMBERS, H.F. Methicillin-resistant staphylococci. **Clin Microbiol Rev.**, v.1, n.1, p.173-186, 1988.

CHANTZIARAS, I. et al. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. **J Antimicrob Chemother**, v.69, n.3, p.827-34, 2014.

CHASTRE, J. Evolving problems with resistant pathogens. **Clin Microbiol Infect.**, v.14, n.3, p.3-14, 2008.

CHEMALY, R. F. The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment. **Ther Adv Infect Dis.**, v.2, n.3-4, p.79-90, 2014.

CHENG, V. C. et al. Successful control of emerging vancomycin-resistant enterococci by territory-wide implementation of directly observed hand hygiene in patients in Hong Kong. **Am J Infect Control**, v.44, n.10, p.1168-1171, 2016.

COELI, C. M.; FAERSTEIN, E. Estudos de Coorte. In: MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2008, p. 237-250.

COHEN, M. J. et al. Institutional control measures to curtail the epidemic spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year perspective. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.32, n.7, p.673-678, 2011.

CUMMINGS, S. R.; NEWMAN, T. B.; HULEY, S. B. Delineando Estudos de Coorte. In: HULLEY, S. B. et al. **Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008, p.116-125.

DAIKOS, G. L. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. **Antimicrob Agents Chemother**, v.58, n.1, p.2322-8, 2014.

- DANCER SJ. The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. **J Hosp Infect.**, v.4, n.1, p.378-85, 2009.
- DATTA, R. et al. Environmental Cleaning Intervention and Risk of Acquiring Multidrug-Resistant Organisms From Prior Room Occupants. **Arch Intern Med**, v.171, n.6, p.491-494, 2011.
- DE ROSA, F.G. et al. From ESKAPE to ESCAPE, from KPC to CCC. **Clin Infect Dis**, v.60, n.8, p.1289-90, 2015.
- DREES, M. *et al.* Antibiotic exposure and room contamination among patients colonized with vancomycin-resistant enterococci. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.29, n.8, p.709-15, 2008.
- ERGÖNUL, O. et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. **J Hosp Infect.**, v.94, n.4, p.381-385, 2016.
- FALGENHAUER, L. et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. **Lancet Infect Dis.**, v.16, n.3, p.282-283, 2016..
- FERNANDES, M.R. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the *mcr-1* gene. **Euro Surveill.**, v.28, n.21, p.1-6, 2016.
- GÓMEZ-ZORRILLA, S. et al. Antibiotic pressure is a major risk factor for rectal colonization by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. **Antimicrob Agents Chemother.**, v.58, n.10, p.5863-70, 2015.
- GONÇALVES, R. et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. **J Hosp Infect.**, v.94, n.4, p.322-329, 2016.
- HARDY, K. J. *et al.* A study of the relationship between environmental contamination with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.27, n.2, p.127-32, 2006.
- HALWANI, M. et al. Cross transmission of nosocomial pathogens in an adult intensive care unit: incidence and risk factors. **J Hosp Infect.**, v.63, n.1, p.39-46, 2006.

HAVILL, N. et al. (2014) Extended survival of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on dry surfaces. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v35, n,4, p. 445-447, 2014.

HORN, K.; OTTER, J. A. Hydrogen peroxide vapor room disinfection and hand hygiene improvements reduce Clostridium difficile infection, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant enterococci, and extended-spectrum β -lactamase. **Am J Infect Control.**, v.43, n.12, p.1354-6, 2015.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (HC-UFPR). UUEA - Unidade Urgência e Emergência Adulto. 2013. Disponível em: <<http://www.hc.ufpr.br/?q=content/uuea-unidade-urg%C3%Aancia-e-emerg%C3%Aancia-adulto>>. Acesso em: 17/12/2015.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (HC-UFPR). Serviço de Controle de Infecções Hospitalares. 2014. Disponível em: <<http://www.hc.ufpr.br/?q=content/servico-de-controle-de-infeccao-hospitalar>>. Acesso em: 01/07/2015.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (HC-UFPR). HC em Números. Disponível em: <<http://www.hc.ufpr.br/?q=node/83>>. Acesso em: 17/12/2015.

HU, H. et al. Intensive care unit environmental surfaces are contaminated by multidrug-resistant bacteria in biofilms: combined results of conventional culture, pyrosequencing, scanning electron microscopy, and confocal laser microscopy. **J Hosp Infect.**, v.91, n.1, p.35-44, 2015.

HUANG, S. S.; DATTA, R.; PLATT, R. Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants. **Arch Intern Med**, v.166, n.18, p.1945-51, 2006.

JANS, B. *et al.* Epidemiology of multidrug-resistant microorganisms among nursing home residents in Belgium. **PLoS One**, v.8, n.5, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667831/pdf/pone.0064908.pdf>>. Acesso em: 23/08/2015.

KELLEY, R. *et al.* Risk of Acquiring Carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia from bed contact in a long-term acute care hospital. **Am J Infec Control**, v.42, n.6, p.S29-S166, 2015.

KNAUS, W. A. *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med.**, v.13, n.10, p.818-29, 1985.

KOLLEF, M.H.; MICEK, S.T. Antimicrobial stewardship programs: mandatory for all ICUs. **Crit Care**, v.22, n.16, p.179, 2012.

KRAMER, A.; SCHWEBKE, I.; KAMPF, G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. **BMC Infect Dis**, v.16, n6, p.130-138, 2006.

LERNER, A. et al. Environmental contamination by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. **J Clin Microbiol.**, v.51, n.1, p.177-81, 2013.

LEUNG, E. et al. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. **Bulletin of the World Health Organization**, v.89, n.5, p.390-392, 2011.

LEVIN, A. K. Study design III: Cross-sectional studies. **Evidence-Based Dentistry**, v.7, n.1, p.24-25, 2006.

LIU, Y.Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **Lancet Infect Dis.**, v.16, n.2, p.161-168, 2016.

MACNOW, T. et al. Utility of surveillance cultures for antimicrobial resistant organisms in infants transferred to the neonatal intensive care unit. **Pediatr Infec Dis J**, v.32, n.12, p.443-450, 2013.

MACVANE, S. H. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. **J Intensive Care Med.**, 2016. Disponível em: <<http://jic.sagepub.com/content/early/2016/01/14/0885066615619895>>. Acesso em: 02/11/2016.

MAGIORAKOS, A .P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin Microbiol Infect**, v.18, n.3, p.268-281, 2012.

MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Rev Saúde Pública**, v.44, n.3, p.559-65, 2010.

MANNING, M.L.; GIANNUZZI, D. Keeping Patients Safe: Antibiotic Resistance and the role of nurse executives in Antibiotic Stewardship. **JONA**, v.45, n.2, p.67-69, 2015.

MARTINEZ, J. A. et al. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. **Arch Intern Med**, v.163, n.16, p.1905-12, 2003.

MARCHAIM, D. et al. Recent Exposure to Antimicrobials and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Role of Antimicrobial Stewardship. **Infection control and hospital epidemiology**, v.33,n.8, p.817-830, 2012.

MARTÍN-LOECHES, I.; DIAZ, E.; VALLÉS, J. Risk for multidrug-resistant pathogens in ICU. **Curr Opin Crit Care**, v.20, n.5, p.516-524, 2014.

MARTSON, H.D. et al. Antimicrobial Resistance. **JAMA**, v.316, n.11, p. 1193-1204, 2016.

MITCHELL, B. G.; DIGNEY, W.; FERGUSON, J. K. Prior room occupancy increases risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition. **Healthcare Infection**, v.19, n.1, p.135-140, 2014.

MOGHNIEH, R. et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Lebanese intensive care unit: risk factors for acquisition and determination of a colonization score. **J Hosp Infect.**, v.92, n.1, p.47-53, 2016.

MONTERO, J. G. et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU “Zero Resistance” program. **Critical Care**, v.19, n.1, p.114, 2015.

NEIDELL, M. J. et al. Costs of Healthcare- and Community-Associated Infections with Antimicrobial-Resistant Versus Antimicrobial-Susceptible Organisms. **Clinical Infectious Diseases**, v.55, n.6, 807–15, 2012.

NEVES, F. C. et al. Clinical and microbiological characteristics of OXA-23- and OXA-143-producing *Acinetobacter baumannii* in ICU patients at a teaching hospital, Brazil. **Braz J Infect Dis.**, v.20, n.6, p.556-563, 2016.

NEWMAN, T. B.; BROWNER, W. S.; CUMMINGS, S. R.; HULLEY, A. B. Delineando estudos transversais e de caso-controle. In: **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. p.127-143.

NORDMANN, P.; CORNAGLIA G. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action! **Clin Microbiol Infect**, v.18, n.5, p.411-2, 2012.

NOUVENNE, A. et al. Comorbidities and Disease Severity as Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: report of an experience in an internal medicine unit. **PLoS One**, v.9, n.10, 2014. Disponível em: <<http://europepmc.org/articles/PMC4198186?sessionid=Ttd12xs34y3VgZyk9GtK>>.17. Acesso em: 23/07/2015.

NSEIR, S. et al. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. **Clin Microbiol Infect.**, v.17, n.8, p.1201-8, 2011.

O'NEILL, J. **Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations.** Reino Unido: Antimicrobial Resistance Review, 2016. Relatório Técnico.

ORSI, G. B.; FALCONE, M.; VENDITTI, M. Surveillance and management of multidrug-resistant microorganisms. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v.9, n.8, p.653-679, 2011.

OTTER, J. A. et al. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. **Am J Infect Control.**, v. 41, s.5, p.S6-S11, 2013.

OTTER, J. A. et al. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.32, n.7, p.687-699, 2011.

PAPADIMITRIOUS-OLIVGERIS, M. *et al.* KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. **Diagnostic Microbiology & Infectious Disease**, v.77, n.2, p.169-173, 2013.

PASSARETTI, C. L. et al. An evaluation of environmental decontamination with hydrogen peroxide vapor for reducing the risk of patient acquisition of multidrug-resistant organisms. **Clin Infect Dis.**, v.56, n.1, p.27-35, 2013.

PATEL, S. J. et al. Risk factors and outcomes of infections caused by extremely drug-resistant gram-negative bacilli in patients hospitalized in intensive care units. **Am J Infect Control.**, v.42, n.6, p.626-31, 2014.

PELAT, C. et al. Hand Hygiene, Cohorting, or Antibiotic Restriction to Control Outbreaks of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae. **Infect Control Hosp.**, v.37, n.3, p.272-80, 2016.

PEREIRA, P.R. Burden of isolation for multidrug-resistant organisms in a tertiary public hospital in Southern Brazil. **Am J Infect Control**, v.43, n.2, p.188-90, 2015.

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. **Clin Microbiol Rev**, v.20, n.1, p.440-458, 2007.

RAY, A. J. et al. Nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci from surfaces. **JAMA**, v.287, n.11, p.1400-1, 2002.

RICE, L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. **J Infect Dis**, v.197, n. 8, p. 1079-81, 2008.

RUSSOTTO, V. et al. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. **J Intensive Care.**, v.3, n.54, p.1-8, 2015.

SCIH HC-UFPR. Banco de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar HC-UFPR. 2016.

SECRETÁRIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA - PARANÁ. Relatório epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) no município de Curitiba em 2014. Disponível em: <<http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/relatorio-epidemiologico-das-infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-no-municipio-de-curitiba-em-2014>>. Acesso em: 05/08/2015.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE – RJ. Relatório sobre a ocorrência de casos de Enterobactérias com Resistência a Carbapenêmicos no Estado do Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/relatorio-sobre-a-ocorrencia-de-casos-de-enterobacterias-com-resistencia-a-carbapenemicos-no-estado-do-rio-de-janeiro>>. Acesso em: 08/09/2015.

STEWARTSON, A.J. et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. **Euro Surveill.**, v.21, n.33, p.1-12, 2016.

TAJEDDIN, E. et al. The role of the intensive care unit environment and health-care workers in the transmission of bacteria associated with hospital acquired infections. **J Infect Public Health**, v.9, n.1, p.3-23, 2016.

TAMMA, P.D.; HOLMES, A.; ASHLEY, E.D. Antimicrobial stewardship: another focus for patient safety? **Curr Opin Infect Dis.**, v.27, n.4, p.348-55, 2014.

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

VAN BOECKEL, T. P. et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.112, n.18, p.5649-5654, 2015.

VAN DUIN, D.; DOI, Y. Outbreak of colistin-resistant, carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: are we at the end of the road? **J Clin Microbiol.**, v.53, n.10, p.3116-3117, 2015.

VANDENBROUCKE, J. P. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. **Ann Intern Med.**, v.147, n.8, p.163-194, 2007.

VASUDEVAN, A. et al. A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. **BMC Infect Dis.**, v.14, n.615, p.1-10, 2014.

VINCENT, J. L. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. **JAMA**, v.302, n.21, p.2323–9, 2009.

VOSS, A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, v.13, n.1, p.50-55, 1994.

UNITED STATES OF AMERICA. National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. Washington, 2015. Disponível em: <https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf>. Acesso em: 29/09/2015.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals.** 2014. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM476258.pdf>>. Acesso em: 06/10/2016.

WANG, Z. et al. Comparative studies on the composition and antibiotic-resistance of pathogenic bacteria between children with community-acquired and hospital-acquired pneumonia. **Zhonghua Yu Fang Yi XueZaZhi**, v.45, n.3, p.211-6, 2011.

WEBER, D. J. et al. Comparison of hospital wide surveillance and targeted intensive care unit surveillance of healthcare associated infections. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.28, n.1, p.1361-1366, 2007.

WEINSTEIN, R. A. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? **Health Epidemiol.**, v.39, n.1, p.1182-9, 2004.

WILKS, M. et al. Control of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* colonization and infection in an intensive care unit (ICU) without closing the ICU or placing patients in isolation. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.27, n.7, p.654-8, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf>. Acesso em: 23/05/2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. 2015a. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163473/1/WHO_HSE_PED_AIP_2015.1_eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 27/04/2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Overcoming gaps in R&D on AMR meeting, Brasília, 26-27th March 2015 - High-level Technical Meeting: Outcome Statement. 2015b. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/events/Outcome_Statement_Brazil_March2015.pdf?ua=1>. Acesso em: 15/04/2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Health Assembly addresses antimicrobial resistance, immunization gaps and malnutrition. Geneva, 2015c. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/wha-25-may-2015/en/>>. Acesso em: 06/06/2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multi-drug resistant organisms in health-care settings. Geneva, 2015d. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/wha-25-may-2015/en/>>. Acesso em: 06/06/2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Antimicrobial Resistance - A manual for developing national action plans. Geneva, 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204470/1/9789241549530_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 05/02/2016.

ZIMMERMAN, J. E. et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. **Crit Care Med**, v.34, n.5, p.1297-310, 2006.

ZHOU, J. et al. Outbreak of colonization by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: Investigation, control measures and assessment. **Am J Infect Control.**, v.43, n.10, p.1122-4, 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Elaine Drehmer de Almeida Cruz, Maria Cristina Paganini e Gabriela de Souza dos Santos, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o Senhor(a), neste momento internado na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas, a participar de um estudo intitulado "Fatores de risco para a ocorrência de bactérias multirresistentes em pacientes hospitalizados", que visa estudar as situações ou condições que podem contribuir para que os pacientes internados desenvolvam infecções por "superbactérias", ou seja, bactérias que não respondem ao tratamento por antibióticos. Esta pesquisa é importante para que possamos entender quais as condições que aumentam o risco de ter adquirir essas bactérias e, assim, criar estratégias para prevenir que os pacientes sejam atingidos pelas superbactérias.

O objetivo desta pesquisa é identificar situações ou condições que aumentem a possibilidade de os pacientes desenvolverem uma infecção causada por superbactérias.

Caso você participe da pesquisa, não será necessária nenhuma ação específica de sua parte, uma vez que os dados necessários para a realização deste estudo serão coletados diretamente de seu prontuário, não sendo realizado nenhum exame, entrevista ou qualquer outra intervenção direta.

Alguns riscos podem relacionados ao estudo podem ser: a quebra de sigilo devido ao acesso dos pesquisadores ao prontuário, contudo asseguramos que os preceitos éticos para pesquisa com seres humanos serão respeitados, e garantimos o sigilo dos dados, eliminando os riscos morais para os participantes. Asseguramos não haver físicos para os participantes desta pesquisa, uma vez esta será realizada por meio de fontes documentais.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: identificar os fatores de risco para a ocorrência de bactérias multirresistentes (superbactérias) no ambiente crítico, subsidiando medidas para o controle da ocorrência destas bactérias nos pacientes admitidos nestas unidades. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores Gabriela de Souza dos Santos, Enfermeira, Mestranda do Mestrado Acadêmico em Enfermagem, pode ser contata pelo celular (41)8855-2966 ou email gabriela_s_souza@hotmail.com. A pesquisadora Prof^ª Maria Cristina Paganini, Enfermeira do Serviço de Controle de Infecções Hospitalares, professora e pesquisadora, pode ser encontrada pelo celular (41) 9105-7486. A pesquisadora, Prof^ª. Elaine Drehmer de Almeida Cruz, professora do Departamento de Enfermagem e do Programa de Mestrado Profissional pelo celular 8416-8951. Os responsáveis por este estudo poderão ser contatados na cidade de Curitiba, na Rua Prof. Lothário Meissner, nº 632, Jardim Botânico, CEP 80210-170, das 8h as 16h, telefone (41) 33613771, para esclarecer eventuais dúvidas que Senhor (a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

<p>Rubricas: Participante da Pesquisa e /ou responsável legal_- _____</p> <p>Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____</p>
--



Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas por pessoas autorizadas, ou seja, pelas pesquisadoras. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios deste estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento (nem sempre se aplica – retirar nesse caso).

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

Local e data

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal -

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o

APÊNDICE 2 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.



FICHA PARA COLETA DE PRONTUÁRIO

Pesquisa "Fatores de risco para a ocorrência de bactérias multirresistentes em pacientes hospitalizados"

Orientação para criação de código: O código gerado deverá conter cinco caracteres, sendo composto pelo sexo (F se feminino e M se masculino), idade (dois dígitos) e primeira e última inicial do paciente.
Ex: João da Silva, 56 anos – código: M56JS

DATA DE INCLUSÃO	CÓDIGO	REGISTRO
NOME		
SEXO 1 [] Feminino 2 [] Masculino	DATA DE NASCIMENTO	IDADE (anos)

TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO ANTES DA TRANSFERÊNCIA PARA UTI 1 [] HC Tempo (dias): _____ 2 [] Outras instituições, UPA, homecare Tempo (dias): _____ Local: _____			
DATA INTERNAÇÃO UTI	DATA ALTA UTI	MOTIVO DA ALTA 1 [] Transferência 2 [] Óbito 3 [] Alta 4 [] Evasão	
LEITO/BOX (Nº)	TROCA DE LEITO	APACHE II (SCORE)	APACHE IV (SCORE)
CATEGORIA DE ADMISSÃO 1 [] Clínica 2 [] Cirúrgica Diagnóstico: _____			
1. [] Doença Neurológica 2. [] Doença Cardiovascular 3. [] Doença Respiratória 4. [] Doença Renal 5. [] Doença Gastrointestinal		6. [] Neoplasia 7. [] Cirúrgica 8. [] Doença Infeciosa/Sepse/Infeciocontagiosa 9. [] Doença Inflamatória 10. [] Outros _____	
COMORBIDADES (1 – sim; 2 – não)			
[] Diabetes [] AVC [] Imunossupressão [] Doença Infeciocontagiosa [] Doença Renal Crônica [] Doença Hepática [] Doença Cardiovascular		[] Doença Neurológica / neurodegenerativa [] Doença auto-imune [] Neoplasia [] Paraplegia/paralisias [] Transtorno psiquiátrico [] Outros _____	

DISPOSITIVOS INVASIVOS (1 – sim; 2 – não)				
	Data de início	Data da remoção	Data de início	Data da remoção
[] Ventilação Mecânica				
[] Traqueostomia				
[] Tubo traqueal				
[] Sonda Vesical de Demora				
[] Cateter Venoso Central				
[] Cateter Venoso Central				
[] Drenos				
[] Sonda gástrica				



REGISTRO DE INFECÇÕES		
SÍTIO	COMUNITÁRIA/ HOSPITALAR	MO

LISTA DE COLETA DE DADOS	
DATA	NOME

RESUMO DO CASO

ANEXOS

ANEXO 1 - CHECK-LIST STROBE

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

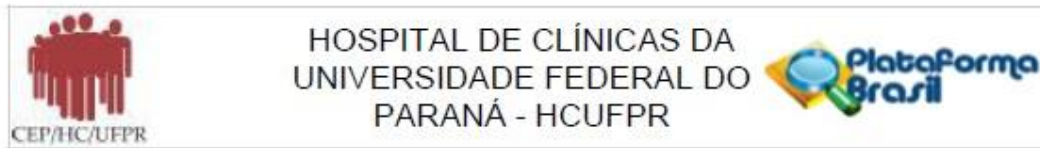
	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA (APROVAÇÃO)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores de risco para a ocorrência de bactérias multirresistentes em pacientes hospitalizados

Pesquisador: ELAINE DREHMER DE ALMEIDA CRUZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48388115.5.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.256.017

Apresentação do Projeto:

Fatores de risco para bactérias multiresistentes em pacientes hospitalizados.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar a ocorrência de microrganismos multiresistentes em pacientes hospitalizados em unidade de terapia intensiva adulto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Apresenta risco mínimo porque realizará pesquisa em dados de prontuários, sem nenhuma intervenção no paciente. Pode apresentar benefícios relevantes estudando os microrganismos resistentes neste hospital.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem delineado e é relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os termos de apresentação obrigatória solicitados e o TCLE.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3380-1041 **Fax:** (41)3380-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br