

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS

**“EPIDEMIOLOGIA DA AQUISIÇÃO DE *Klebsiella pneumoniae* PRODUTORA
DE β -LACTAMASE DE ESPECTRO ESTENDIDO EM SITUAÇÃO ENDÊMICA E
EM PRESENÇA DE SURTO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DO RIO DE JANEIRO”**

Ianick Souto Martins

Orientadores: PROF. Beatriz Meurer Moreira

PROF. Carmem Lúcia Pessoa da Silva

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Rio
de Janeiro como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Doutor em Medicina,
área de concentração Doenças
Infecciosas e Parasitárias.

RIO DE JANEIRO

2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

“EPIDEMIOLOGIA DA AQUISIÇÃO DE *Klebsiella pneumoniae* PRODUTORA DE β -LACTAMASE DE ESPECTRO ESTENDIDO EM SITUAÇÃO ENDÊMICA E EM PRESENÇA DE SURTO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO DE JANEIRO”

Ianick Souto Martins

Orientadores: PROF. Beatriz Meurer Moreira

PROF. Carmem Lúcia Pessoa da Silva

Tese submetida ao Corpo Docente do Curso de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Aprovada em _____ de _____ de _____

Banca Examinadora:

Presidente, Prof. Dr. Guilherme Santoro Lopes

Prof^a. Dr^a. Vânia Lúcia Correia Merquior

Prof^a. Dr^a. Cristina Barroso Hofer

Prof^a. Dr^a. Simone Aranha Nouér

Prof^a. Dr^a. Adriana Marcos Vivoni

Rio de Janeiro
dezembro, 2005

Martins, Ianick Souto

Epidemiologia da aquisição de *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido em situação endêmica e em presença de surto em um hospital universitário do Rio de Janeiro / Ianick Souto Martins. -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2005.

xiii, 114 f. : il. ; 31 cm.

Orientadora: Beatriz Meurer Moreira e Carmem Lúcia Pessoa da Silva

Tese (doutorado) – UFRJ / Faculdade de Medicina/DIP, 2005

Referências bibliográficas: f. 68-96

1. *Klebsiella pneumoniae*. 2. Controle de infecções. 3. Resistência a múltiplas drogas. 4. Infecção hospitalar – epidemiologia. 5. Unidade de terapia intensiva. 6. Transplante renal. 7. Humanos. 8. Doenças Infecciosas e Parasitárias. I. Moreira, Beatriz Meurer. II. Silva, Carmem Lúcia Pessoa da. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, DIP. IV. Título.

Ao meu marido, Ramon,
pelo seu amor, dedicação e compreensão

Aos meus pais, Darleia e Rooney e aos
meus sogros Ersília e Raimundo pelo carinho
e apoio permanente

Aos meus avós, Eunícia e Amaro,
simplesmente por vocês existirem
Desculpem-me as saudades

Aos Mestres

Beatriz Meurer Moreira, pela admiração, companheirismo, amizade, e credibilidade em minha pessoa.

Carmem Lúcia Pessoa da Silva, pelo carinho, estímulo e ensinamentos.

Guilherme Santoro Lopes, pelo estímulo, boa vontade e preocupação com a nossa formação acadêmica.

Lee Riley pelos ensinamentos, carinho e pela oportunidade indispensável à minha formação acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Aos amigos da CCIH do HUCFF, pela amizade, apoio, e colaboração imprescindíveis para que este estudo prosseguisse.

Aos amigos do Laboratório de Epidemiologia das Infecções, pela amizade, companheirismo e boa vontade.

Ao Laboratório de Bacteriologia Clínica em especial às biólogas Adriana Lúcia Pires Ferreira e Elizabeth Mendes Alves, pela atenção e boa vontade a mim dispensada.

À equipe médica e de enfermagem do CTI do HUCFF pela receptividade, boa vontade e convívio agradável.

À amiga Wilma Magalhães Alves, que acompanha meus passos desde a residência médica, me auxiliando, com todo o carinho e paciência.

Aos amigos do Hospital do Câncer II / Instituto Nacional do Câncer pela amizade e compreensão.

Aos docentes, médicos, residentes e profissionais de enfermagem do serviço de DIP, pelo carinho e estímulo.

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias HUCFF-UFRJ.

À CAPES, pelos recursos concedidos.

Trabalho realizado no Departamento de Medicina Preventiva, Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFRJ sob orientação da Prof^a. Beatriz Meurer Moreira do Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Goés da UFRJ, e da Prof^a. Carmen Lúcia Pessoa da Silva da Faculdade de Medicina da UFRJ. Em colaboração com Prof. Lee Riley, da School of Public Health, University of California, Berkeley, California, EUA.

RESUMO

Epidemiologia da Aquisição de *Klebsiella pneumoniae* Produtora de β -lactamase de Espectro Estendido em Situação Endêmica e em Presença de Surto em um Hospital Universitário do Rio de Janeiro

Ianick Souto Martins

Orientadores: PROF. Beatriz Meurer Moreira

PROF. Carmem Lúcia Pessoa da Silva

Resumo da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

A aquisição endêmica de *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido (KpESBL) foi estudada numa coorte de pacientes internados no centro de terapia intensiva (CTI) do HUCFF de janeiro/2000 a maio/2001. Para a pesquisa de colonização e infecção por KpESBL foram coletados espécimes clínicos através de *swab* retal, na admissão, após 72 horas e a cada semana até a saída do CTI ou a detecção de KpESBL, e usados espécimes clínicos coletados para investigação de processos infecciosos. A avaliação de fatores de risco relacionados à colonização e infecção por KpESBL foi realizada através de análise multivariada por regressão logística. A análise molecular das amostras foi realizada por PCR e PFGE. A densidade de incidência (DI) de colonização por KpESBL foi 5,8 casos/1.000 pacientes-dia (IC95%: 3,4-10,1). A DI de infecção por KpESBL foi 1,7/1.000 pacientes-dia (IC95%: 0,7- 4,2). O uso de vancomicina (OR: 6,6; IC95%: 1,73-25,28), anfotericina B (OR: 12,0; IC95%: 1,79-80,51), metronidazol (OR: 5,3; IC95%: 1,10-25,65) e ciprofloxacino (OR: 0,1; IC95%:

0,01-0,97) estiveram independentemente associados à colonização intestinal por KpESBL. O uso de beta-lactâmicos / inibidores de beta-lactamase (OR: 20,69; IC95%: 1,29-331,12) e a colonização intestinal por KpESBL (OR: 60,6; IC95%: 56,33-578,73) estiveram independentemente associados à infecção por KpESBL. A análise molecular demonstrou que as cepas KpESBL adquiridas no CTI pertenceram a genótipos independentes e apresentaram diferentes perfis plasmidiais.

Para investigar um surto de infecção por KpESBL foi realizada uma avaliação retrospectiva de março a setembro/2002 numa coorte de pacientes submetidos a transplante renal no HUCFF. Os dados foram coletados através da revisão de prontuários e registros do laboratório de microbiologia clínica. Para a detecção das variáveis associadas à aquisição de infecção por KpESBL foi realizada análise multivariada por regressão logística. As amostras de KpESBL foram genotipadas por PCR e PFGE. A incidência acumulada de infecção por KpESBL foi 10% (IC95%:6,5-15,6). O uso de ciclosporina (OR: 11,87; IC95%: 1,17-120,0; p: 0,03) e de mais de dois antimicrobianos diferentes (OR: 14,76; IC95%: 1,27-170,52; p: 0,03) estiveram independentemente associados à infecção por KpESBL. Um único genótipo de KpESBL foi identificado. O surto foi controlado após retreinamento para higienização das mãos e para manipulação de cateter vesical.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*, Resistência microbiana a drogas, Infecção hospitalar, Unidade de terapia intensiva, Transplante renal

Rio de Janeiro
Dezembro/2005

ABSTRACT

Epidemiology of Extended Spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition in an Endemic Setting and During an Outbreak at a University Hospital in Rio de Janeiro

Ianick Souto Martins

Orientadores: PROF. Beatriz Meurer Moreira

PROF. Carmem Lúcia Pessoa da Silva

Abstract da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor Doenças Infecciosas e Parasitárias.

A prospective cohort study was undertaken to describe the epidemiology of ESBLKp acquisition at an intensive care unit (ICU) in a non-outbreak setting. Surveillance for ESBLKp colonization and infection was performed in patients admitted to the ICU from January/2000 to May/2001. Screening for ESBLKp intestinal colonization and infection was done by culturing rectal swab specimens at admission, 72 hours after admission and weekly until discharge or detection of ESBLKp and using specimens collected for infectious disease investigation. The incidence density of ESBLKp intestinal colonization was 5.8/1,000 patient-days (95%CI: 3.4-10.1), and of ESBLKp infection was 1.7/1,000 patient-days (95%CI: 0.7- 4.2). Use of vancomycin (OR: 6.6; 95%CI: 1.73-25.28), amphotericin B (OR: 12.0; 95%CI: 1.79-80.51), metronidazole (OR: 5.3; 95%CI: 1.10-25.65) and ciprofloxacin (OR: 0.1; 95%CI: 0.01-0.97) were independently associated with ESBLKp intestinal colonization. Previous use of beta-lactams / beta-lactamase inhibitors (OR: 20,69; 95%CI: 1,29-331,12) and ESBLKp colonization (OR: 60.6;

95%CI: 56.33-578.73) were independently associated with ESBLKp infection. Each ICU-acquired ESBLKp isolate belonged to unique genotypes by ERIC-PCR or PFGE and had a different plasmid profile, suggesting that cross transmission was not the main source for ESBLKp acquisition. Factors associated with ESBLKp in non-outbreak setting were different from those previously reported during outbreaks. Intestinal ESBLKp colonization was confirmed as a risk factor for infection by this pathogen.

To investigate an outbreak of ESBLKp infection among renal transplant recipients admitted to a nephrology unit a retrospective cohort study from March to September/2002 was conducted. The cumulative incidence of ESBLKp infections was 10%; (95%CI: 6.5-15.6). In multivariate analyses, the use of cyclosporine (OR: 11.87; 95%CI: 1.17-120.0; p: 0.03) and of more than two different kinds of antibiotics (OR: 14.76; 95%CI: 1.27-170.52; p: 0.03) were independently associated with ESBLKp infection. A prevalent ESBLKp genotype was detected by PFGE. The outbreak was controlled after retraining health care workers on hand hygiene and manipulation of urinary catheter.

Kew-words: *Klebsiella pneumoniae*, Resistência microbiana a drogas, Infecção hospitalar, Unidade de terapia intensiva, Transplante renal

Rio de Janeiro
Dezembro/2005

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	VI
RESUMO	VIII
ABSTRACT	X
SUMÁRIO	XII
1.- INTRODUÇÃO	1
2 - REVISÃO DA LITERATURA	3
3 - OBJETIVOS	25
4 - POPULAÇÃO E MÉTODOS	26
4.1 RESUMO DO TRABALHO DESENVOLVIDO NO MESTRADO E MÉTODOS RELATIVOS AO OBJETIVO 1 ----	26
4.2 MÉTODOS RELATIVOS AO OBJETIVO 2	29
4.2.1 DESENHO DO ESTUDO	29
4.2.2 AMBIENTE DO ESTUDO	29
4.2.3 PERÍODO DE SEGUIMENTO	29
4.2.4 DADOS COLETADOS PARA AVALIAÇÃO DE INFECÇÃO POR KPESBL	29
4.2.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	30
4.2.6 DEFINIÇÕES	31
4.2.7 INTERVENÇÕES ADOTADAS	31
4.2.8 AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DE INFECÇÃO POR KPESBL	31
4.3 IDENTIFICAÇÃO, AVALIAÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS E GENOTIPAGEM DAS AMOSTRAS DE <i>K. PNEUMONIAE</i>	32
4.3.1 IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS ----	32
4.3.2 AVALIAÇÃO DOS PERFIS GENOTÍPICOS DAS CEPAS DE <i>K. pneumoniae</i> ATRAVÉS DE ELETROFORESE EM GEL DE CAMPO PULSADO (PFGE)	32
4.3.3 AVALIAÇÃO DOS PERFIS GENOTÍPICOS DAS CEPAS DE <i>K pneumoniae</i> ATRAVÉS DE REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR).	34
4.3.4 AVALIAÇÃO DOS PERFIS PLASMIDIAIS DAS CEPAS DE <i>K. pneumoniae</i>	35
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA (REFERENTE AOS OBJETIVOS 1 E 2)	36
5.- ASPECTOS ÉTICOS	38
6 - APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS RELATIVOS AO OBJETIVO1	39
6.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO INCLUÍDA NO ESTUDO E OCORRÊNCIA DE KPESBL NO CTI	39
6.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS À AQUISIÇÃO DE INFECÇÃO POR KPESBL --	42
6.3 DESCRIÇÃO DO TEMPO DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE E DESFECHO CLÍNICO DOS PACIENTES COM INFECÇÃO POR KPESBL	44

6.4. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS À AQUISIÇÃO DE COLONIZAÇÃO POR KpESBL -----	44
6.5. DESCRIÇÃO DO TEMPO DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE E DESFECHO CLÍNICO DOS PACIENTES COLONIZADOS POR KpESBL-----	46
6.6. AVALIAÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS NAS AMOSTRAS DE <i>K. PNEUMONIAE</i> -----	46
6.7. GENOTIPAGEM DAS AMOSTRAS DE <i>K. PNEUMONIAE</i> -----	47
7 - APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS RELATIVOS AO OBJETIVO 2-----	51
7.1. POPULAÇÃO ESTUDADA -----	53
7.2. DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS NA POPULAÇÃO INCLUÍDA NO ESTUDO-----	53
7.3. DESCRIÇÃO DA OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO POR KpESBL-----	55
7.4. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS À AQUISIÇÃO DE INFECÇÃO POR KpESBL -----	55
7.5. DESCRIÇÃO DO TEMPO DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE E DESFECHO CLÍNICO DOS PACIENTES INFECTADOS POR KpESBL -----	57
8 - DISCUSSÃO -----	61
9 - CONCLUSÕES-----	68
10.- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	69
11.- ANEXOS -----	98
12 – PRODUÇÃO CIENTÍFICA -----	101

1.- INTRODUÇÃO

Klebsiella pneumoniae produtora de β -lactamase de espectro estendido (KpESBL) vem se destacando dentre os microorganismos multirresistentes responsáveis por infecções hospitalares em diversos países, envolvendo principalmente centros de terapia intensiva (CTI) (Champs e cols. 1991; Reish e cols. 1993; Peña e cols. 1998; Passoa-Silva e cols. 2003).

Estudos conduzidos com o objetivo de esclarecer a epidemiologia da aquisição de KpESBL são fundamentais para a adequação de rotinas de vigilância e implementação de medidas eficazes na prevenção e controle da emergência e disseminação da multirresistência.

Em um estudo realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), entre 1996 e 1997, ficou evidenciado que em 27 (14,1%) de 145 amostras obtidas a partir do sangue e oriundas de diversos setores do hospital, houve isolamento de enterobactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), sendo 15 (55%) destes microorganismos KpESBL (Almeida e cols. 2000).

Segundo dados da Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar do HUCFF, entre 1998 e 2003, a incidência anual de infecção ou colonização por KpESBL neste hospital variou de 0,11 a 0,73/1000 pacientes-dia. Nos anos de 2002 e 2003, KpESBL foi o microorganismo multirresistente mais freqüentemente isolado

nos pacientes internados no HUCFF. Neste período, o CTI foi um dos setores com as maiores taxas de detecção de KpESBL, variando de 0,87 a 4,16 /1.000 pacientes-dia.

Na enfermaria de nefrologia do HUCFF, o primeiro caso de infecção por KpESBL correu em 1999. Entre os anos de 1999 e 2003 houve um aumento na detecção deste patógeno de 0,1 para 1,95/1.000 pacientes-dia, tornando-se o agente mais freqüente de infecções adquiridas neste setor.

JUSTIFICATIVA

Os dados apresentados acima revelam que as enterobactérias produtoras de ESBL, particularmente *K. pneumoniae*, tornaram-se importantes agentes de infecção hospitalar no HUCFF. O presente estudo foi realizado com a finalidade de melhor conhecer a epidemiologia da aquisição de KpESBL no CTI e investigar um surto de KpESBL na enfermaria de nefrologia.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

Klebsiella pneumoniae é um bastonete Gram negativo da família *Enterobacteriaceae*. Na natureza, as bactérias do gênero *Klebsiella* apresentam ubiquidade, sendo encontradas no solo, em vegetais e na água. Nos humanos, *K. pneumoniae* é encontrada como colonizante de nasofaringe em 5 a 38% dos indivíduos, e de trato gastrointestinal, em 1 a 6% dos indivíduos (Podschun e Ullmann 1998).

Como agente etiológico, *K. pneumoniae* é capaz de causar uma ampla variedade de síndromes clínicas conforme visto na Tabela 1 (Pág. 4), sendo responsável por infecções comunitárias, particularmente a pneumonia lobar necrotizante em etilistas crônicos, e um dos principais microorganismos responsáveis pelas infecções relacionadas à assistência em saúde (Ananthan e cols. 1999; Szanto e cols. 1991; Leibovici e cols. 1999; Armstrong 1995; Krige 2001; Yuen e cols. 1998;). Estas infecções acometem especialmente àqueles indivíduos que já possuem uma patologia subjacente (Montgomerie e cols. 1979; Podschun e Ullmann 1998).

Tabela 1 Síndromes clínicas associadas às infecções por *K. pneumoniae*

Infecções comunitárias	Infecções hospitalares
Pneumonias necrotizantes (indivíduos etilistas crônicos, com diabetes mellitus ou doença pulmonar obstrutiva crônica)	Pneumonias associadas à ventilação mecânica
Infecções respiratórias em portadores de fibrose cística	Infecções de corrente sanguínea
Infecção do trato urinário	Infecção do trato urinário
Diarréia	Infecções de sítio cirúrgico
Abscesso hepático	Sepse neonatal
Uveíte anterior aguda	Infecções gastrointestinais em crianças e transplantados de medula óssea
	Infecções biliares
	Endocardites
	Meningites

O tratamento das infecções por *K. pneumoniae* conta com várias opções como os β -lactâmicos, as fluoroquinolonas, sulfametoxazol/trimetoprim, os aminoglicosídeos e os carbapenemas, sendo os β -lactâmicos aqueles mais freqüentemente utilizados. Porém, este microorganismo pode apresentar resistência concomitante a grupos diferentes de antimicrobianos, tornando as opções terapêuticas limitadas. Dentre estes mecanismos, o mais estudado é a produção das enzimas β -lactamases.

Emergência e disseminação das enzimas β -lactamases

A produção das β -lactamases é um dos principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos nos microorganismos Gram negativos (Sanders 1992a, 1992b). A primeira β -lactamase foi descrita antes do início do uso terapêutico das penicilinas, em 1940 (Abraham e Chain 1940; Apud Bradford 2001). Porém, somente no decorrer dos anos de 1960 e 1970, quando as

penicilinas semi-sintéticas de amplo espectro e as cefalosporinas de primeira geração com atividade contra as bactérias Gram negativas começaram a ser usadas na terapêutica clínica, é que a produção das β -lactamases e suas conseqüências se tornaram mais evidentes (Medeiros 1997). Neste período, emergiram os microorganismos produtores de β -lactamases mediadas por plasmídios que conferiam resistência aos antibióticos β -lactâmicos recém introduzidos na prática médica. Essas β -lactamases foram denominadas de β -lactamases de espectro ampliado e incluem as enzimas identificadas como TEM-1, TEM-2 e SHV-1, entre outras (Matthew e cols. 1979). As infecções causadas por microorganismos Gram negativos tornaram-se mais freqüentes, e em diversos hospitais, cepas de *K. pneumoniae* produtoras de β -lactamase de espectro ampliado tornaram-se endêmicas (Medeiros 1997). A partir de 1978, as oximino-cefalosporinas, os monobactâmicos, os carbapenemas, as cefamicinas e as associações com os inibidores de β -lactamases foram aprovados para a utilização clínica, sendo que as oximino-cefalosporinas e os monobactâmicos foram disponibilizados em 1981 (Medeiros 1997). Esses novos antimicrobianos apresentavam atividade contra aquelas bactérias Gram negativas produtoras de β -lactamase de espectro ampliado. Porém, a partir de 1983 surgiram os primeiros relatos de resistência aos novos β -lactâmicos, descritos primeiramente em amostras de *Klebsiella ozaenae*, na Alemanha, em 1983 (Kliebe e cols. 1985) e posteriormente em amostras de *K. pneumoniae* (Sirot e cols. 1987; Brun-Buisson e cols. 1987). Essas amostras bacterianas resistentes às oximino-cefalosporinas e monobactâmicos eram capazes de produzir β -lactamases derivadas das enzimas SHV-1 e TEM-1 mediadas por plasmídios, e que se diferenciavam destas últimas

por meio de pequenas alterações nas suas seqüências de aminoácidos que resultaram em maior afinidade pelos antibióticos β -lactâmicos de espectro estendido, tornando-as capazes de hidrolisá-los (Sowek e cols. 1991; Kliebe e cols. 1985). Estas novas enzimas foram denominadas β -lactamases de espectro estendido (ESBL). Não exibem atividade contra os carbapenemas e cefamicinas e são inibidas pelos inibidores de β -lactamase como o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam.

Os tipos de β -lactamases conhecidos atualmente são numerosos e apresentam características moleculares e bioquímicas distintas (Medeiros 1997; Jacoby 1997), o que motivou a elaboração de vários esquemas de classificação. O esquema aceito atualmente é aquele que correlaciona propriedades bioquímicas, a estrutura molecular e a seqüência dos nucleotídeos dos genes codificadores destas enzimas (Ambler 1980; Bush e cols. 1995; Jacoby e Munoz-Price 2005), conforme apresentado na Tabela 2 (Pág. 7).

Até o momento, a maioria das ESBL conhecidas são do tipo TEM, SHV e CTX-M com descrição de 144 variantes do tipo TEM, 68 do tipo SHV e 50 do tipo CTMX-M. Porém, outras famílias de ESBL mediadas por plasmídios vêm aumentando, como a do tipo OXA (<http://www.lahey.org/studies/webt.htm> / consultado em 28/10/2005). Outras ESBL, que ainda não compõem famílias têm sido descritas, tais como BES-1, FEC-1, GEST-1, CME-1, PER-1, PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1 e VEB-2 (Bradford 2001).

Tabela 2. β -lactamases de bactérias Gram negativas

Tipo de enzima	Classe molecular	Inibição pelo clavulanato	Exemplos
AmpC	C	0	ACC-1, ACT-1, CFE-1, CMY, DHA-1, FOX, LAT, MIR-1, MOX-1 e MOX-2.
Espectro ampliado	A	+++	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	D	+	OXA
Espectro estendido	A	+++	TEM, SHV, CTX-M, BES-1, GES/IBC, PER-1, PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1, VEB-2
	D	+	OXA
	B	0	IMP, VIM, GIM-1, SPM-1
Carbapenemases	A	+++	KPC-1, KPC-2, KPC-3
	D	+	OXA-23, OXA-24, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-48

Tabela adaptada de Jacoby e Munoz-Price, 2005; 0: não inibida pelo clavulanato; +: fracamente inibida pelo clavulanato; +++: fortemente inibida pelo clavulanato.

As ESBL são mais freqüentemente encontradas em amostras de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *Escherichia coli* e apresentam disseminação mundial. Algumas ESBL têm distribuição geográfica característica. As variantes TEM-10, TEM-12 e TEM-26 estão entre as ESBL mais comuns na América do Norte e América do Sul, enquanto as do tipo SHV, especialmente SHV-5 e SHV-12, são predominantes na Europa e América. Já as CTX-M-14, CTX-M-3 e CTX-M-2 estão disseminadas mundialmente (Jacoby e Munoz-Price, 2005).

Estudos para estimar a ocorrência de diferentes ESBLs no Brasil permitiram a detecção de enzimas do tipo SHV, TEM e CTX-M, e a descrição de três novas ESBLs: SHV-27, CTX-M-8 e BES-1 (*Brazilian extended-spectrum β -lactamase*),

conforme visto na Tabela 3 (Pág. 8). Diante destes dados, observamos que assim como no restante do mundo, as ESBLs presentes no Brasil são de diversos tipos, porém, não é possível estimar a prevalência destas enzimas devido ao pequeno número de amostras estudadas até o momento.

Tabela 3. Apresentação das β -lactamases de espectro estendido descritas no Brasil de acordo com o microorganismo produtor e o estado de origem.

Tipo de β -lactamase	Microorganismo no qual ESBL foi detectada	Estado de origem	Referência
CTX-M-2	<i>Proteus mirabilis</i>	RJ	Bonnet e cols. 2000a
CTX-M-8	<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i>	RJ	Bonnet e cols. 2000a
CTX-M-like	<i>Escherichia coli</i>	RJ	Bonnet e cols. 2000a
BES-1	<i>Serratia marcescens</i>	RJ	Bonnet e cols. 2000b
SHV-27	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SE	Corkill e cols. 2001
SHV ^a	<i>Enterobacteriaceae</i> ^a	RJ	Bonnet e cols. 2000a
TEM ^a	<i>Enterobacteriaceae</i> ^a	RJ	Bonnet e cols. 2000a

^a Não discriminadas

Apesar da produção de ESBL conferir resistência às penicilinas, cefalosporinas de espectro estendido e ao aztreonam, as diversas ESBL apresentam diferenças bioquímicas e estruturais que conferem afinidades variáveis por estes substratos, resultando em níveis de resistência distintos (Medeiros 1997; Jacoby 1997). A produção de ESBL do tipo TEM confere maior resistência à ceftazidima e ao aztreonam do que à cefotaxima, enquanto as do tipo SHV conferem igual grau de resistência a estes antimicrobianos. Já as ESBL do tipo CTX-M apresentam maior atividade contra a cefotaxima do que contra a ceftazidima (Jacoby e Munoz-Price,

2005). Além disto, uma amostra de *K. pneumoniae* pode produzir mais de um tipo de ESBL e microorganismos de um mesmo clone podem produzir enzimas distintas e diferentes amostras de um único clone podem adquirir ou perder a capacidade de produzir determinada enzima (Branger e cols. 1998; Champs e cols. 1989). Parte desta diversidade é atribuída à localização plasmidial dos genes responsáveis pela sua codificação em grande número de amostras. Estes plasmídios podem adquirir ou perder estes genes, sendo ainda capazes de transferi-los entre microorganismos distintos (Yuan e cols. 1998; Palucha e cols. 1999). Esta grande diversidade implicou em dificuldades para a padronização de testes capazes de detectar a produção de ESBL em laboratórios de microbiologia clínica (Tenover e cols. 1999). Em resposta a essas dificuldades, os especialistas do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS 2000b) elaboraram recomendações específicas para a detecção de ESBL no laboratório clínico, que são atualizadas anualmente.

Emergência e disseminação das *K. pneumoniae* produtora de β -lactamases de espectro estendido

KpESBL emergiu em países de diferentes continentes tornando-se um dos principais microorganismos multirresistentes responsáveis por infecções hospitalares na América Latina, no Canadá, na Europa, nos Estados Unidos da América, nos países da Ásia oriental e África do Sul (Winokur e cols. 2001; Hiarakata e cols. 2005). Conforme dados dos sistemas de vigilância microbiológica e dos estudos de prevalência realizados em diversos países,

podemos perceber que além de KpESBL estar mundialmente disseminada, a frequência de detecção deste microorganismo tem uma grande variação em diferentes países e continentes como visto na Tabela 4 (Pág. 10 e 11).

Sistema de vigilância / Estudo de prevalência	Período	Número (%)		Referência
		Kp/ total de amostras	KpESBL/ Total Kp	
BULSTAR	1997-2003	6.541/98.929 (6,6)	1.550/6.541 (23,7)*	Petrov e cols. 2005 http://www.bam-bg.net/
ICARE			76/5.434 (1,4)	
Ambulatório			262/7.030 (3,7)	
Enfermaria	1996-1998	Sem dados	64/1.711 (3,7)	http://www.cdc.gov
CTI			5/176 (2,6)	
Unidade coronariana			0/32 (0)	
Pediatria				
KONSAR	2001		11.852/169.032 (7)	Lee e cols. 2004a
MYSTIC				
CTI do Brasil	1997	49/290 (16,9)	29/49 (59,2)	Mendes e cols. 2000
CTI do Brasil	2003	262/1.550 (16,9)	136/262 (51,9)	Kiffer e cols. 2005
América do Norte	1997-2003	5.568/30.637 (18,5)	172/1.402 (12,3)	Turner 2005
América do Sul			285/549 (51,9)	
Norte da Europa			201/1.203 (16,7)	
Sul da Europa			215/881 (24,4)	
Leste da Europa			769/1.310 (58,7)	
Ásia oriental			87/308 (28,2)	
NNIS	2003	Sem dados	220/1.068 (20,6)	http://www.cdc.gov
RESISTNET^a	1998-1999	386/1.407 (27,4)	140/386 (36,3)	Oplustil e cols. 2001
SARI	2000-2003	Sem dados	0/823	Meyer e cols. 2005

Tabela 4. Sistemas de vigilância e estudos de prevalência para infecções relacionadas à assistência em saúde.

Klebsiella* spp; **Kp: *K. pneumoniae*; ^aDados de 11 hospitais brasileiros; ^bIsrael, Turquia, Albania, Inglaterra, Espanha, Portugal, Polônia, Itália, Grécia, Alemanha, França, Bélgica, Suíça e Holanda; ^cJapão, Austrália, China, Hong-Kong, Filipinas, Singapura, África do Sul; ^dAmostras de Pneumonia Hospitalar; ^eAmostras de infecção urinária hospitalar dos EUA e Canada; ^fAmostras de infecção de corrente sanguínea; **BULSTAR**: Bulgarian Surveillance Tracking Antimicrobial Resistance; **EARSS**: European Antimicrobial Resistance Surveillance; **ICARE**: Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology; **KONSAR**: Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance; **MYSTIC**: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information; **TSN**: The Surveillance Network. **NNIS**: National Nosocomial Infections Surveillance. surveillance **SARI**: System of Antimicrobial use and Antimicrobial Resistance in ICUs.

Tabela 4. Sistemas de vigilância e estudos de prevalência para infecções relacionadas à assistência em saúde.

Sistema de vigilância / Estudo de prevalência	Período	Número (%)		Referência
		Kp/ total de amostras	KpESBL/ Total Kp	
SENTRY				
América Latina ^d	1997-1998	56/556 (10,1)	20/56 (37)	Sader e cols. 1998
América Latina	1997-1999	879/9.992 (8,8)	407/897 (45,4)	Winokur e cols 2001
América Latina ^f	1997-2002	1.183/11.743 (10,1)	485/1.183 (42,7)*	Biedenbach e cols. 2004
América Latina e México	1997-1998	86/712 (12,1)	26/86 (30,2)*	Lewis e cols. 2000
América do Norte ^{e, f}	1997-2002	3.268/42.857 (7,6)	189/3.268 (5,8)*	Biedenbach e cols. 2004
América do Norte ^d	1997-2000	203/2.712 (7,5)	69/203 (3,4)*	Hoban e cols. 2003
Brasil	1997-1999	318/3.728 (8,5)	160/318 (50,3)	Sader e cols. 2001
Canada	1997-1999	368/6.785 (5,3)	18/368 (4,9)	Winokur e cols 2001
Europa ^b e Austrália ^f	1997-2002	1.941/26.613 (7,3)	421/1.941 (21,7)*	Biedenbach e cols. 2004
Asia oriental ^c	1998-2002	1.738/6.388 (27)	350/1.738 (20,1)	Hirakata e cols. 2005
EUA	1997-1999	2.017/29.434 (6,6)	153/2.017 (7,6)	Winokur e cols 2001
The Microbiology Surveillance Network of Northern France				
	1996-2000	6119/37.008 (16,5)	697/6.119 (11,4)	Members of the network 2002
The Greek Network				
	1995-1999	23/224 (10,3)	Sem dados	Gikas e cols. 2002
The Nationwide Surveillance of Netherlands				
CTI e serviços de urologia	1995-2000	Sem dados	1/556 (0,1)	Hoogkamp-Korstanje e cols 2003 www.ischemo.org
The First National Survey of Slovenia				
	2001	6/187 (3,2)*	Sem dados	Klavs e cols. 2003
TSN				
CTI EUA		1464/26.624 (5,8)	969/9.597 (10,1)	Jones e cols. 2004
CTI Canada	2000-2002	8439/54.445 (15,5)	49/2.238 (2,2)	http://www.annclinmicrob.com
CTI Itália		1211/34.609 (3,5)	325/1.142 (28,5)	
CTI Alemanha		2612/48.385 (5,4)	136/1.665 (8,2)	
CTI França	2002	1686/62.459 (2,7)	83/1.591 (5,2)	
EUA ^f		2942/82.569 (3,6)	81/2.134 (3,8)	Karlowsky 2004

*Klebsiella spp; **Kp**: *K. pneumoniae*; ^aDados de 11 hospitais brasileiros; ^bIsrael, Turquia, Albânia, Inglaterra, Espanha, Portugal, Polônia, Itália, Grécia, Alemanha, França, Bélgica, Suíça e Holanda; ^cJapão, Austrália, China, Hong-Kong, Filipinas, Singapura, África do Sul; ^dAmostras de Pneumonia Hospitalar; ^eAmostras de infecção urinária hospitalar dos EUA e Canada; ^fAmostras de infecção de corrente sanguínea; **BULSTAR**: Bulgarian Surveillance Tracking Antimicrobial Resistance; **EARSS**: European Antimicrobial Resistance Surveillance; **ICARE**: Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology; **KONSAR**: Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance; **MYSTIC**: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information; **TSN**: The Surveillance Network. **NNIS**: National Nosocomial Infections Surveillance. **SARI**: System of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in ICUs.

Na América Latina, *K. pneumoniae* está em terceiro lugar em frequência entre as bactérias Gram negativas responsáveis pelas infecções hospitalares, sendo superada apenas por *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (Sader e cols 2004). Nesta região, as frequências de infecções hospitalares por KpESBL são maiores do que as descritas na América do Norte, Sudeste da Europa e Ásia Oriental (Winokur e cols. 2001; Turner 2005).

Dentre os países da América Latina, o Brasil apresenta as maiores frequências de detecção de KpESBL em infecções hospitalares (Gales e cols 2002; Sader e cols 2004). Estudos envolvendo sete Unidades da Federação (Bahia, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, São Paulo, Rio Grande do Sul, Santa Catarina) e Brasília demonstraram que *K. pneumoniae* é o terceiro microorganismo Gram negativo mais frequente nas infecções hospitalares, sendo 48% a 51,9% das amostras produtoras de ESBL (Sader e cols 2001, 2004; Kiffer e cols 2005).

Não há sistemas de vigilância epidemiológica que avaliem continuamente a frequência das infecções por KpESBL nos Estados Brasileiros. Estudos pontuais de prevalência utilizando metodologias diferentes sugerem que a frequência de KpESBL é elevada entre as amostras de espécimes clínicos relacionadas a infecções em hospitais de diferentes estados do país, conforme visto na Tabela 5 (Pág. 13), onde estão expostos os resultados de estudos realizados em quatro Estados Brasileiros.

Tabela 5. Freqüências de produção de β -lactamase de espectro estendido entre amostras de *K. pneumoniae* isoladas em hospitais no Brasil.

Setor	Número (%), KpESBL / total Kp	Espécime clínico	Estado de origem	Referência
Enfermarias	17/32 (53,0)	Diversos	RS	Azevedo e cols. 2000
Diversos	14/41 (34,1)	Sangue	RJ	Almeida e cols. 2000
Diversos ^a	191/332 (57,5)	Diversos	RS	Behar e cols. 2001
CTI neonatal	28/34 ^b (82,3)	Diversos	RN	Oliveira e cols. 2001
CTI neonatal	42/69 (60,9)	Sangue	RJ	Martins-Loureiro e cols. 2001
Enfermarias/CTI pediátricos	138/18 (7,6)	Diversos	MS	Chang e cols. 2003
Unidade neonatal	60 KpESBL	Diversos	RJ	Almeida e cols. 2005

^a referente a 3 hospitais, ^b total de enterobactérias, Kp: *Klebsiella pneumoniae*

Grande parte dos dados disponíveis sobre KpESBL no Brasil, assim como em outros países, descrevem o percentual de KpESBL em relação ao total de amostras de *K. pneumoniae* isoladas ou ao total de Gram negativos entéricos. Poucos estudos visando conhecer a incidência de KpESBL numa população específica foram realizados em território nacional.

As infecções por K. pneumoniae produtora de β -lactamase de espectro estendido

As infecções por KpESBL acometem crianças e adultos de faixas etárias variadas assistidos em enfermarias clínicas e cirúrgicas de diversas especialidades, casas de repouso e unidades de terapia intensiva (Brandger e cols. 1998; Blahová e cols. 1998). Nestas últimas, KpESBL tem sido particularmente relacionada a

surtos, especialmente em neonatos (Reish e cols. 1993). Dois estudos demonstraram a ocorrência de KpESBL em populações de pacientes imunocomprometidos, adultos com câncer e crianças submetidas a transplante hepático e de intestino (Rebuck e cols. 2000; Silva e cols. 2005). Nas infecções hospitalares, este microorganismo tem sido descrito como um dos principais responsáveis por bacteremias primárias acometendo crianças e adultos, sendo também responsável por infecções secundárias da corrente sanguínea tendo como foco primário o tubo gastrointestinal, o trato urinário, feridas cutâneas e vias aéreas inferiores (Jamulitrat e cols. 1994; Levy e cols. 1996). Na América Latina, *K. pneumoniae* já foi descrita como o primeiro e segundo Gram negativo mais freqüentemente isolados nas pneumonias hospitalares diagnosticadas em 1997 e 2000, respectivamente, superada apenas por *P.aeruginosa*, sendo 43,9% das amostras KpESBL (Winokur e cols. 2001; Gales e cols. 2002). Neste mesmo período, foi descrito um aumento anual da freqüência de detecção de KpESBL nas infecções de corrente sanguínea, tornando-se o segundo microorganismo mais freqüentemente isolado neste tipo de infecção, sendo superado apenas por *Staphylococcus* coagulase-negativos (Sader e cols. 2003). No HUCFF, um estudo incluindo 730 amostras de sangue, realizado entre 2003 e 2004, detectou que KpESBL é o quarto microorganismo multirresistente responsável pelas infecções de corrente sanguínea (DI: 0,44/1.000 pacientes-dia) sendo superado apenas por *Acinetobacter baumannii* (DI: 0,48/1000 pacientes-dia), *S. aureus* (DI: 0,47/1.000 pacientes-dia) e *P. aeruginosa* (DI: 0,45/1.000 pacientes-dia) (CCIH/HUCFF/UFRJ).

Tratamento das infecções por K. pneumoniae produtora de

β -lactamase de espectro estendido

O tratamento das infecções causadas por KpESBL conta com opções restritas (Karas e cols. 1996). A produção de ESBL confere resistência às oximinocefalosporinas e ao aztreonam, que estão entre os principais antimicrobianos utilizados nas infecções hospitalares por bactérias Gram negativas (Jarlier e cols. 1988). Adicionalmente, a resistência concomitante aos aminoglicosídeos, sulfametoxazol / trimetoprim e ciprofloxacino está freqüentemente presente entre as amostras de KpESBL, estando crescente em diversos países (Miller e cols. 1997; Paterson e cols. 2000; Szabó e cols. 2001; Sekowoska e cols. 2002; Neuhauser e cols. 2003; D'Agata 2004; Astal 2005). Restam como opção terapêutica, em muitas ocasiões, apenas os carbapenemas. Estudo realizado em hospitais brasileiros entre os anos de 1995 e 1996 demonstrou 34,7%, 41% e 94,4% de resistência a sulfametoxazol / trimetoprim, aminoglicosídeos e ciprofloxacino, respectivamente, entre amostras de KpESBL (Gales e cols. 1997). Interessantemente, a produção de ESBL já foi descrita como fator de risco independente para resistência ao ciprofloxacino (Paterson e cols. 2000). Os fatores de risco independentes já descritos para resistência às fluoroquinolonas entre pacientes com infecção por KpESBL são o uso prévio destes antimicrobianos, aminoglicosídeos e admissão em casas de apoio (Lautenbach e cols. 2001; Bolon e cols. 2004).

As infecções por KpESBL já foram relacionadas a um aumento no tempo de internação, nas taxas de letalidade e nos custos hospitalares (Lautenbach e cols. 2001; Kim e cols. 2002a; Panhotra e cols. 2004). A gravidade potencial dessas infecções foi exemplificada pela detecção de infecções de corrente sangüínea por

KpESBL como fator de risco independente para mortalidade (Jamulitrat e cols. 1994; Kim e cols. 2002b; Blomberg e cols. 2005). Porém, outros estudos demonstraram que estas maiores taxas de letalidade estão relacionadas ao uso de esquema antimicrobiano empírico inadequado (Paterson e cols. 2003; Kang e cols. 2005). A antibioticoterapia inicial inadequada para bactérias produtoras de ESBL é fator de risco independente para óbito nas infecções que não envolvem o trato urinário (Hyle e cols. 2005).

Aspectos epidemiológicos da aquisição de *K. pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido

Desde os anos 90, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de descrever aspectos epidemiológicos da aquisição de KpESBL relacionados à assistência em saúde (Tabela 6 e Tabela 7; Pág 19 e 20). No início dos anos 90, a maioria dos estudos reféria-se a surtos por KpESBL. A partir de 1996, surgiram os primeiros estudos de avaliação da presença de KpESBL em situação endêmica. A presença de KpESBL nos hospitais engloba tanto casos autóctones como casos importados, que podem ser provenientes de outros hospitais (Monnete e cols. 1997; Gniadkowski e cols. 1998; Quale e cols. 2002) ou de outros serviços de assistência como as casas de apoio (Wiener e cols. 1999). O principal reservatório e fonte de KpESBL são constituídos pelas mucosas e, principalmente, o tubo digestivo de pacientes colonizados ou infectados (Montgomerie 1979).

Outras fontes e reservatórios descritos foram hemoderivados (Goetz e cols. 1995), gel utilizado em ultra-sonografia contaminados (Gaillot e cols. 1998), profissional de saúde carreador transitório de KpESBL em tubo digestivo (Holländer e cols. 2001), equipamentos médico-hospitalares (Holländer e cols. 2001), unhas artificiais (Gupta e cols. 2004), insetos (Cotton e cols. 2000), maca para transporte de pacientes (van 't Veen A e cols. 2005) e pias (Su e cols. 2000). A transmissão cruzada através das mãos tem sido apontada como importante mecanismo para disseminação intra-hospitalar deste microorganismo (Su e cols. 2000; Holländer e cols. 2001; Waters 2004). A permanência de Gram negativos produtores de ESBL por longos períodos em superfícies inanimadas do ambiente hospitalar tais como pias, cronômetros e camas já foi demonstrada em situação endêmica por até 3 meses (D'Agata e cols. 1999). Estes reservatórios secundários podem atuar como fonte de contaminação para pacientes recém admitidos (D'Agata e cols. 1999).

Os fatores de risco descritos como associados à colonização ou infecção por KpESBL são aqueles que interferem na microbiota habitual como o uso de antimicrobianos, principalmente as oximino-cefalosporinas; aqueles que refletem necessidade de maior manipulação dos pacientes como a realização de procedimentos invasivos, o nível de dependência de cuidados pela equipe de saúde, a gravidade da doença de base e o tempo de internação, sugerindo que a transmissão cruzada seja a principal via de disseminação deste microorganismo; e aqueles relacionados ao comprometimento imunológico como prematuridade e estado nutricional, conforme apresentado nas Tabelas 6 e 7 (Pág 19 e 20). A

colonização intestinal é descrita como fator de risco para infecção por KpESBL em situações de surtos (Peña e cols. 1998; Pessoa-Silva e cols. 2003).

Tabela 6. Estudos de avaliação da aquisição de *K. pneumoniae* produtora de ESBL em situação de surto

DESENHO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E AMBIENTE	ANÁLISE MULTIVARIADA	FATORES DE RISCO	MEDIDAS DE CONTROLE	REFERÊNCIA
INFECÇÃO E COLONIZAÇÃO					
CCT	CTI ADULTOS CLÍNICO E CIRÚRGICO	SIM	CAE, VMC, FQN		Champs e cols. 1991
Coorte	CTI ADULTOS CLÍNICO	SIM	CVS, CAT, TIN		Lucet e cols. 1996
CCT	CTI PEDIÁTRICO	SIM	CEF3, AMG	Precaução de contato, coorte, treinamento de higienização das mãos	Asensio e cols. 2000
CCT	CTI NEONATAL	SIM	TIN, UAT	Retirada das unhas artificiais e treinamento de higienização das mãos	Gupta e cols. 2004
CCT	CTI NEONATAL	SIM	TOT, PMT		Catelle e cols. 2004
INFECÇÃO					
CCT	ENFERMARIA PARA PACIENTES NEUROLÓGICOS ADULTOS	NÃO	TIN, ENT, NDP		Mangeney e cols. 1995
Coorte	CTI ADULTOS CLÍNICO E CIRÚRGICO	SIM	CI-KpESBL	Rastreamento de portadores assintomáticos, precaução de contato, coorte, treinamento de higienização das mãos, restrição de oxamino-cefalosporinas	Peña e cols. 1998
CCT	CTI DE TRANSPLANTE HEPÁTICO E INTESTINAL PEDIÁTRICO	SIM	Idade < 5 anos, CVC		Rebuck e cols. 2000
Coorte	ENFERMARIA CLÍNICA E CIRÚRGICA	SIM	CVL		Peña e cols. 2001
Coorte	CTI NEONATAL	SIM	CI-KpESBL	Rastreamento de portadores assintomáticos, precauções de contato, restrição ao uso de oxamino-cefalosporinas, limpeza diária do CTI	Pessoa-Silva e cols. 2003
Coorte (Bact)	HOSPITAL CÂNCER	NÃO	CLP	Coorte, álcool gel individual, treinamento de higienização das mãos, TCLP	Silva e cols. 2005
COLONIZAÇÃO					
CCT	CTI NEONATAL	SIM	NPT, PMT, CVC, ATB	Precaução de contato, coorte, treinamento de higienização das mãos	Reish e cols. 1993
Coorte	CTI ADULTOS	NÃO	CVS, VMC		Peña e cols. 1997
CCT*	CASAS DE REPOUSO PARA IDOSOS	NÃO	NDP, UDC, GTM, FQN, STM		Wiener e cols. 1999
Coorte	CTI NEONATAL	SIM	CEF3, AMG, TIN	Rastreamento de portadores assintomáticos, precaução de contato, restrição de oxamino-cefalosporinas, limpeza diária do CTI	Pessoa-Silva e cols 2003

* *K. pneumoniae* analisada em conjunto com *E.coli*; **AMG**: uso de aminoglicosídeos; **ATB**: antibiótico; **Bact**: bacteremia; **CAE**: cirurgia abdominal de emergência; **CAT**: cateter arterial; **CCT**: caso-controle, **CEF3**: uso de cefalosporinas de 3º geração, **CI-KpESBL**: colonização intestinal por KpESBL; **CLP**: cateter vascular de longa permanência; **CVC**: cateter vascular central; **CVL**: cateter vascular; **CVS**: cateter vesical; **ENT**: estado nutricional; **FQN**: fluoroquinolona; **NDP**: nível de dependência; **NPT**: nutrição parenteral; **PMT**: prematuridade; **GTM**: gastrostomia; **STM**: sulfametoxazol / trimetoprim. **TCLP**: treinamento para implantação e manuseio de cateter vascular de longa permanência; **TIN**: tempo de internação; **TOT**: tubo orotraqueal; **UAT**: unhas artificiais; **UDC**: ulcera de decúbito; **VMC**: ventilação mecânica.

Tabela 7. Estudos de avaliação da aquisição de *K. pneumoniae* produtora de ESBL em situação endêmica

DESENHO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E AMBIENTE	ANÁLISE MULTIVARIADA	FATORES DE RISCO	MEDIDAS DE CONTROLE	REFERÊNCIA
INFECÇÃO E COLONIZAÇÃO					
Coorte	CTI NEUROCIRÚRGICO	NÃO	CGR, TIN	Precaução de contato, coorte, treinamento de higienização das mãos, descolonização de tubo digestivo	Arpin e cols. 2000
CCT**	ENFERMARIAS E CTI PARA ADULTOS E CRIANÇAS	SIM	TQM, CEF3		Lin e cols. 2003
CCA	CTI NEROCIRURGIA ADULTOS	SIM	CEF3	Restrição de cefalosporina de terceira geração	Lee e cols. 2004b
INFECÇÃO					
Coorte*	CTI	NÃO	TIN		Garrouste-Orgeas e cols. 1996
CCP***	HOSPITAL GERAL ADULTOS	SIM	ATB		Lautenbach e cols. 2001
CCT	ENF. PACIENTES NEUROLOGICOS ADULTOS	NÃO	TIN, ENT, NDP, IUR		Mangeny e cols. 2000
Coorte (Bact) *	HOSPITAL PEDIÁTRICO	SIM	AHP, APC, CEF3		Kim e cols 2002b
Coorte(Bact) *	CTI E ENFERMARIA ADULTOS	SIM	CEF3		Du e cols. 2002
Coorte(Bact) **	CTI E ENFERMARIA ADULTOS	SIM	ATB, DRENO BILIAR		Kim e cols. 2002a
CCT	HOSPITAL ADULTOS	SIM	ATB, FQN		Bernejó e cols. 2003
Coorte	12 HOSPITAIS PARA ADULTOS EM 7 PAISES	SIM	CEF3, AZTREONAM		Paterson e cols. 2004
CCP (Bact)**	HOSPITAL GERAL ADULTOS	SIM	CVS, PIV, NAT		Kang e cols. 2004
Coorte (Bact)	HOSPITAL GERAL ADULTOS	NÃO	PIV, diabetes, CEF3		Panhotra e cols. 2004
Coorte(ITU)***	AMBULATÓRIO DE ADULTOS	SIM	AHP, ATB, >60 anos, diabetes, CEF3, FQN, PEN		Colodner e cols. 2004
CCT***		NÃO	ATB, CEF3		Kanafani e cols 2005
CCI(ITU) ***	CASA DE REPOUSO PARA IDOSOS	SIM	ANM, CVP, ATB, FQN		Mendelson e cols. 2005
COLONIZAÇÃO					
Coorte*	CTI	NÃO	GDB, TIN, VMC		Garrouste-Orgeas e cols. 1996
Coorte*	CTI CIRÚRGICO ADULTOS	SIM	HDS		Agata e cols. 1998
CCI	CTI NEONATAL	SIM	TIN		Boo e cols. 2005

* *K. pneumoniae* analisada em conjunto com *E.coli*; ** grupo de não casos são pacientes com *K. pneumoniae* não produtora de ESBL; *** *K. pneumoniae* analisada em conjunto com *E.coli* e não casos são pacientes com *K. pneumoniae* ou *E.coli* não produtoras de ESBL; **AHP**: admissão hospitalar prévia; **APC**: admissão prévia no CTI; **ANM**: anemia; **ATB**: antibiótico; **Bact**: bacteremia; **CCA**: caso-controle aninhado; **CCI**: caso-controle incidente; **CCP**: caso-controle prevalente; **CCT**: caso-controle; **CEF3**: uso de cefalosporinas de 3ª geração; **CGR**: cirurgia recente; **CVP**: cateter vesical longa permanência; **CVS**: cateter vesical; **ENT**: estado nutricional, **FQN**: fluoroquinolona; **GDB**: gravidade da doença de base; **HDS**: hemodiálise; **ITU**: infecção urinária; **IUR**: incontinência urinária; **NAT**: número de ATB; **NDP**: nível de dependência; **PEN**: penicilina; **PIV**: procedimento invasivo; **TIN**: tempo de internação; **TQM**: traqueostomia; **VMC**: ventilação mecânica.

Medidas de controle da aquisição de *K. pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido

As medidas de controle de KpESBL são baseadas principalmente na reorganização dos serviços de assistência, na detecção de portadores e de fontes comuns, e na modificação das rotinas de utilização dos antimicrobianos. A implementação destas medidas é mais amplamente descrita principalmente em situação de surto, conforme visto nas Tabelas 6 e 7 (Pág 19 e 20). As mesmas têm sido implementadas em conjunto ou individualmente.

As medidas de reorganização dos serviços envolvem alterações na rotina de limpeza do ambiente, ratificação das medidas de precauções de contato, treinamentos quanto à higienização das mãos, realização de coortes de pacientes com KpESBL em ambientes separados com ou sem equipe de assistência individualizada, elaboração de rotinas e treinamentos para realização dos procedimentos invasivos.

A detecção de portadores é feita através da vigilância microbiológica e do rastreamento de portadores assintomáticos. A detecção precoce de novos casos de pacientes infectados e colonizados por KpESBL com adoção de precauções de contato contribui para a prevenção da disseminação intra-hospitalar deste microorganismo (Lucet e cols. 1999, Souweine e cols. 2000).

Já as modificações adotadas na prescrição de antimicrobianos são baseadas na descrição do uso de oximino-cefalosporinas como fator de risco (Peña e cols.1998; Asensio e cols. 2000) e das associações de β -lactâmicos com os inibidores de β -lactamases como fatores protetores (Piroth e cols. 1998; Bantar e

cols. 2004) para emergência e disseminação de KpESBL entre os pacientes. Deste modo, as mudanças nas rotinas de utilização dos antimicrobianos, com restrição de oximino-cefalosporinas e uso preferencial de inibidores de β -lactamases, tem sido uma estratégia de sucesso para evitar a emergência deste microorganismo e para controle de surtos (Peña e cols. 1998; Piroth e cols. 1998, Lee e cols. 2004b, Su e cols 2004). Além das estratégias já citadas, outra medida avaliada para o controle de disseminação de KpESBL foi a descontaminação seletiva de tubo digestivo, sem sucesso (Decré e cols. 1998).

Em situações de surto, as medidas bem sucedidas adotadas incluem treinamento de higienização das mãos, implementação do uso de álcool gel individual, ratificação das medidas de precauções de contato, rastreamento de portadores assintomáticos com colocação de indivíduos colonizados e infectados por KpESBL em precauções de contato com ou sem realização de coortes, aumento na frequência de limpeza do ambiente, elaboração de rotinas e treinamentos para realização dos procedimentos invasivos (Reish e cols. 1993; Soulier e cols. 1995; Pessoa-Silva e cols. 2003), restrição de oximino-cefalosporinas, detecção e eliminação de fontes de disseminação. Há ainda relato de surto no qual todas as medidas habituais de controle foram adotadas sem sucesso, sendo então necessário o fechamento de enfermarias para controle do mesmo (Macrae e cols. 2001).

Em situação endêmica, as medidas de controle adotadas com sucesso foram precaução de contato, treinamento de higienização das mãos com anti-séptico contendo clorexidine 4% ou povidine 4% (Eveillard e cols. 2001), coorte e restrição de cefalosporina de terceira geração. Estudo realizado em pacientes submetidos a transplante de órgãos, que visava avaliar o papel do rastreamento

de pacientes colonizados por Gram negativos multirresistente, incluindo KpESBL, na ausência de surto, demonstrou uma relação custo benefício desfavorável (Gardam e cols. 2002). Outra medida avaliada foi a descolonização de tubo digestivo, porém sem sucesso.

Importância da análise molecular para compreensão da emergência, disseminação e controle de KpESBL

Os métodos de análise molecular têm sido fundamentais para o melhor conhecimento da dinâmica da ocorrência das infecções e para que medidas mais adequadas de prevenção e controle possam ser implementadas.

Através dos estudos que utilizaram a análise molecular como instrumento, foi possível esclarecer que a ocorrência de KpESBL pode ser devido à disseminação de um único clone ou à transmissão de plasmídios que carregam genes que codificam ESBL entre as amostras de *K. pneumoniae* (Weller e cols. 1997; Branger e cols. 1998; Liu e cols 1998; Palucha e cols. 1999).

Estudos de vigilância global demonstraram que KpESBL é o segundo microorganismo que mais freqüentemente ocorre em agrupamentos clonais entre os países da América Latina, da América do Norte e da Europa, sendo superado apenas por *S. aureus* resistente à metilicina (Deshpande e cols. 2004). Na América Latina foi demonstrada a disseminação de um clone de KpESBL responsável por surtos de bacteremia no Brasil e Argentina (Pfaller e cols. 2001).

O diagnóstico de surtos intra-hospitalares e inter-hospitalares, em hospitais localizados em um mesmo bairro e em diferentes localizações de um país, tem sido possível graças à demonstração da disseminação clonal de KpESBL

(Saurina e cols. 2000; Su e cols. 2000; Quale e cols. 2002; Yu e cols. 2002; Dípersio e cols. 2005). Estes dados demonstram o alto potencial de disseminação e ocorrência de surtos por KpESBL através da transmissão cruzada e sugerem que, para o controle deste microorganismo, é fundamental que medidas de precauções de contato e higienização das mãos sejam enfatizadas.

Além de auxiliar na detecção de surtos, reservatórios e meios de transmissão de KpESBL, estes estudos possibilitaram o melhor conhecimento da ocorrência endêmica deste microorganismo. Demonstrou-se que situações aparentemente endêmicas podem ser compostas da ocorrência de pequenos surtos clonais consecutivos de KpESBL em um mesmo ambiente (Branger e cols. 1998; Mangeney e cols. 2000; Martins-Loureiro e cols. 2001).

Diante do exposto fica evidente a relevância da disponibilização dos métodos de análise molecular para a prática do controle das infecções hospitalares. Idealmente estes métodos deveriam ser de rápida execução e de baixo custo.

3 - OBJETIVOS

O presente estudo foi planejado para avaliar aspectos epidemiológicos da aquisição de *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamases de espectro estendido (KpESBL) por pacientes admitidos no Centro de Terapia Intensiva (CTI) e entre os submetidos a transplante renal no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os objetivos foram:

1- Avaliar os fatores de risco relacionados à aquisição endêmica de colonização e infecção por KpESBL em pacientes admitidos no CTI.

2- Investigar a ocorrência de um surto e descrever os fatores de risco relacionados à infecção por KpESBL entre pacientes submetidos a transplante renal.

4 - POPULAÇÃO E MÉTODOS

Para descrever os fatores de risco relacionados à aquisição de KpESBL em pacientes admitidos no CTI, foi dado prosseguimento ao estudo apresentado na dissertação de mestrado, no qual foram avaliadas a incidência, a velocidade e a distribuição temporal da aquisição de colonização e infecção por KpESBL. No presente estudo, realizamos a caracterização molecular das amostras bacterianas e a análise multivariada dos fatores de risco para KpESBL. Durante a realização destas análises, houve a suspeita de um surto por KpESBL na enfermaria de nefrologia do HUCFF. A investigação deste surto foi incluída na presente tese. Apresentamos a seguir um resumo das etapas realizadas na dissertação de mestrado e os métodos específicos do presente estudo.

4.1 RESUMO DO TRABALHO DESENVOLVIDO NO MESTRADO E MÉTODOS RELATIVOS AO OBJETIVO 1

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo de janeiro de 2000 a maio de 2001, em um CTI que assiste predominantemente a pacientes adultos, contando com 10 leitos: seis para casos clínicos e quatro para pós-operatório imediato. Uma média de 50 pacientes é admitida ao mês neste CTI.

A avaliação da presença de colonização intestinal por KpESBL foi feita em todos os pacientes admitidos no CTI durante o período do estudo, através da análise

microbiológica de espécime clínico colhido do reto com auxílio de *swab* na manhã seguinte à internação (1º coleta), após 72h da admissão (2º coleta), no sétimo dia de internação (3º coleta) e, posteriormente, a cada sete dias até a alta do CTI ou até a detecção do primeiro exame positivo. A vigilância de colonização por KpESBL foi interrompida no momento da detecção de colonização ou infecção por este microorganismo ou na saída do paciente do CTI.

Para avaliação de infecção por KpESBL foram utilizados os espécimes clínicos coletados conforme rotina própria para investigação microbiológica de processos infecciosos nos pacientes internados no CTI. A avaliação de infecção por KpESBL foi interrompida no momento da saída do paciente do CTI. As datas de detecção de infecção por KpESBL foram registradas considerando a data da suspeita de infecção, caso o espécime clínico para investigação microbiológica fosse coletado em data diferente da suspeita clínica.

Para a definição de infecção por KpESBL foram utilizados os critérios de infecção hospitalar sugeridos pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (Garner e cols. 1988). A aquisição de colonização por KpESBL foi definida quando este microorganismo era detectado em espécimes clínicos a partir de terceiro dia de admissão no CTI. Foram consideradas como distintas as admissões consecutivas com intervalo maior do que sete dias entre as mesmas.

Para a avaliação de aquisição de colonização por KpESBL foram incluídos os pacientes com no mínimo 72 de internação no CTI e sem evidências clínicas e microbiológicas de colonização e infecção por KpESBL à admissão no setor. Foram excluídos aqueles pacientes com falha de acompanhamento, ou seja, ausência de avaliação para colonização intestinal por KpESBL prévia à detecção de colonização por este microorganismo; ausência de avaliação para colonização

por KpESBL durante todo o período de internação; saída do CTI sem avaliação prévia para colonização intestinal por KpESBL por mais de 10 dias; ausência de coleta de dados relacionados aos possíveis fatores de risco para colonização.

Para a avaliação de aquisição de infecção por KpESBL foram incluídos os pacientes com no mínimo 72 de internação no CTI e sem evidências clínicas de infecção por KpESBL à admissão no setor.

Durante todo o período do estudo foram implementadas as medidas de prevenção de emergência e disseminação de microorganismos multirresistentes preconizadas pela Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HUCFF. Em conformidade com essas medidas, foram adotadas precauções de contato para os pacientes portadores de KpESBL até a saída do CTI. Paralelamente, durante todo o período do estudo, foi adotada uma política de uso de antimicrobianos que restringiu a utilização de cefalosporinas de terceira geração em todos os setores do hospital. Os dados a seguir foram coletados dos pacientes: dados demográficos, tais como nome, sexo e idade; origem; diagnóstico principal (motivo da admissão no ambiente de estudo); data de admissão e data de saída do paciente do CTI; datas de colonização e infecção por KpESBL. Foram avaliadas quanto à presença por no mínimo três dias durante permanência do paciente no CTI as seguintes variáveis e as respectivas datas de início e fim: cateterismo arterial para avaliação de pressão arterial média, cateterismo venoso central, cateterismo de vias urinárias, assistência ventilatória, nutrição parenteral, uso de diferentes tipos de antimicrobianos e número de antimicrobianos utilizados. Foram avaliadas quanto à presença nos seis meses anteriores à admissão no CTI a assistência médica domiciliar, internações hospitalares e internação em CTI. Foram avaliadas quanto à presença, desde a

admissão do paciente no HUCFF até sua internação e permanência no CTI, a realização de cirurgias abdominais e gastroenterostomias.

4.2 MÉTODOS RELATIVOS AO OBJETIVO 2

4.2.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo retrospectivo para avaliar os aspectos epidemiológicos da aquisição de infecção por KpESBL em uma coorte de pacientes submetidos a transplante renal e admitidos nas enfermarias de nefrologia do HUCFF.

4.2.2 AMBIENTE DO ESTUDO

A nefrologia inclui quatro enfermarias totalizando 18 leitos, com uma média de 49 admissões por mês. Neste setor são admitidos pacientes com patologias nefrológicas clínicas e pacientes submetidos a transplante renal, porém, a maioria dos leitos (12) é destinada à admissão do segundo grupo de pacientes.

4.2.3 PERÍODO DE SEGUIMENTO

A coleta de dados foi realizada a partir de pacientes recém transplantados admitidos na nefrologia no período de janeiro de 2000 a setembro de 2002.

4.2.4 DADOS COLETADOS PARA AVALIAÇÃO DE INFECÇÃO POR KpESBL

Os dados foram coletados mediante revisão de prontuários e relatórios emitidos pelo laboratório de bacteriologia clínica do HUCFF e registrados em fichas próprias (Anexo I).

Foram coletados dados demográficos como nome, sexo, idade, origem do paciente, diagnóstico principal, data de admissão, data do transplante renal e data de saída da enfermaria de nefrologia. Os seguintes dados referentes às variáveis discretas foram avaliadas quanto à presença entre a admissão e a detecção de infecção por KpESBL: cateterismo venoso central, cateterismo de vias urinárias, assistência ventilatória, nutrição parenteral, uso de diferentes tipos de antimicrobianos e número de antimicrobianos utilizados (incluindo as datas do início e do término do uso destas variáveis), ASA, tipo de doador de órgão (cadáver, vivo relacionado e vivo não relacionado), esquema imunossupressor utilizado, hemotransfusão, diálise ambulatorial peritoneal contínua (CAPD), hemodiálise, ocorrência de rejeição aguda de enxerto, trombose de enxerto e reoperação. Foram avaliadas quanto à presença nos seis meses anteriores à admissão para a realização do transplante renal: assistência médica domiciliar, internações hospitalares e internação em CTI. As variáveis contínuas incluíram tempo de internação, tempo de uso dos dispositivos invasivos, antimicrobianos e duração das cirurgias de transplante renal.

4.2.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para o cálculo da incidência de infecção por KpESBL foram incluídos todos os pacientes recém transplantados admitidos na nefrologia no período do estudo. Para a avaliação de fatores de risco para infecção por KpESBL foram incluídos os pacientes submetidos a transplante renal. Para a avaliação de incidência e dos fatores de risco para infecção por KpESBL foram excluídos os pacientes com história de infecção prévia por este microorganismo e aqueles pacientes cujos prontuários não estavam disponíveis para revisão.

4.2.6 DEFINIÇÕES

Para a definição de infecção por KpESBL foram utilizados os critérios de infecção hospitalar sugeridos pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (Garner e cols. 1988). Um agrupamento de casos ou “cluster” foi definido pela detecção de pacientes com infecção por KpESBL de um mesmo genótipo que apresentaram sobreposição no período de internação.

4.2.7 INTERVENÇÕES ADOTADAS

Na enfermaria de nefrologia foi realizado re-treinamento quanto à instalação e manutenção de cateter vesical e higienização das mãos. Precauções de contato foram adotadas para os pacientes portadores de infecção por KpESBL até a alta hospitalar.

4.2.8 AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DE INFECÇÃO POR KpESBL

Para avaliação de infecção por KpESBL foram coletados espécimes clínicos conforme rotina própria do serviço de nefrologia para investigação microbiológica de processos infecciosos. A avaliação de infecção por KpESBL foi interrompida no momento da saída da enfermaria de nefrologia. As datas de detecção de infecção por KpESBL foram registradas, considerando a data da suspeita de infecção, caso o espécime clínico para investigação microbiológica fosse coletado em data diferente da suspeita clínica.

4.3 IDENTIFICAÇÃO, AVALIAÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS E GENOTIPAGEM DAS AMOSTRAS DE *K. pneumoniae*

4.3.1 IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Os espécimes clínicos coletados foram semeados em meio seletivo para Gram negativos entéricos, ágar Eosina Azul de Metileno. A identificação no nível de espécie e o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos foram inicialmente realizados no sistema VITEK (BioMérieux, USA) utilizando os cartões GNI e GNS-650 respectivamente, conforme rotina do Laboratório de Bacteriologia Clínica do HUCFF. As amostras identificadas como *K. pneumoniae* foram transferidas para o Laboratório de Epidemiologia das Infecções no Instituto de Microbiologia Prof. Paulo Góes. Neste laboratório, a identificação no nível de espécie foi confirmada (Murray e cols. 1995); e os testes de susceptibilidade aos antimicrobianos e detecção de ESBL foram reavaliados pelo método de difusão a partir de disco em ágar e teste de disco adição utilizando ceftazidime e ácido clavulânico, conforme recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI / NCCLS 2000a, 2000b).

4.3.2 AVALIAÇÃO DOS PERFIS GENOTÍPICOS DAS CEPAS DE *K. pneumoniae* ATRAVÉS DE ELETROFORESE EM GEL DE CAMPO PULSADO (PFGE)

O PFGE foi realizado conforme descrito por Almeida e cols. (2005) com algumas modificações. As amostras foram cultivadas em placas contendo ágar tripticase-

soja (TSA) e incubadas a 35°C-37°C durante 16h-18h. Uma suspensão foi preparada a partir do crescimento bacteriano em 400µL de tampão PIV [NaCl 1M, Tris-HCl 10 mM (pH 7,6)] de forma a se obter uma turvação semelhante à da escala 10 de McFarland. Esse volume foi misturado a um volume igual de agarose de baixa temperatura de fusão (NuSieve GTG; FMC BioProducts, Rockland, Maine, EUA) a 2,4% e, após homogeneização, distribuído em moldes e deixado para solidificar a 4°C por cerca de 15 min. Os blocos de agarose foram colocados em solução de lise [Tris-HCl 6 mM (pH 7,6); NaCl 1 M; EDTA 100 mM (pH 7,5); Brij 58 0,5%; lauril sarcosinato de sódio 0,5% e lisozima 1mg/mL] e incubados nesta mistura por 18h-24h a 37°C, sob agitação. Após esse período, os tubos foram resfriados a 4°C e a solução foi substituída por solução ESP [EDTA 0,5 M (pH 9 a 9,5); lauril sarcosinato de sódio 1%; proteinase K (0,1 mg/mL)] e incubadas por 18h-24h a 50°C. A seguir, a solução foi substituída por nova solução ESP e incubada durante 18h-24h a 50°C. Os blocos foram lavados por sete vezes com 15mL de tampão TE [Tris-HCl 10 mM (pH 7,5); EDTA 0,1 mM] e incubados a 35°C-37°C, sob agitação por 15 min e uma vez “over night”. No dia seguinte foram realizadas quatro lavagem adicionais com 10 mL de tampão TE (duas de 1 hora e duas de 2 horas). A seguir, os blocos foram incubados durante 1 hora à temperatura de 37°C numa solução contendo 250µL de tampão para a enzima de restrição (tampão H) a 0,1 mg/mL. Após esse período, os blocos foram submetidos ao tratamento com solução contendo *Xba*I (50U) (Boehringer Mannheim's; M. Biochemicals; Indianapolis, Indiana, EUA) por 24 horas a 37°C. A seguir, a solução contendo enzima foi removida, os blocos lavados em 2 mL de tampão TE, fundidos a 65°C, e finalmente 40 µl foram aplicados no “slot” do gel de com agarose (SeaKen GTG; FMC Bioproducts) na concentração de 1,0% em

tampão TBE 0,5X (Tris 0,05 M, EDTA 1,25 mM e ácido bórico 0,05 M). Os fragmentos de restrição foram separados num sistema de eletroforese em campo pulsado (CHEF DR III / BioRad Laboratories, Richmond, California, EUA), utilizando-se um tempo de pulso crescente de 5 seg a 50 seg, por 23h a 6V/cm, na temperatura de 13°C. Os géis com os fragmentos de restrição assim separados foram corados com brometo de etídio durante 30 min. A seguir, foram observados sob luz U.V. e fotografados.

Os perfis de bandeamento foram interpretados por inspeção visual baseada nos critérios propostos por Tenover e colaboradores (1997), e através de análise automatizada pelo programa GelCompar II versão 3,5 (Applied Maths, Kortrijk, Bélgica) usando-se o coeficiente Dice de similaridade e o método de “Unweighted Pair Group Method using Arithmetic Averages” (UPGMA) para análise dos agrupamentos.

4.3.3 AVALIAÇÃO DOS PERFIS GENOTÍPICOS DAS CEPAS DE *K pneumoniae* ATRAVÉS DE REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR).

A técnica de PCR foi realizada com iniciador ERIC-2 (5'-AAGTAAGTGACTGGGGTGAGCG-3') (Renders e cols. 1996). As amostras foram cultivadas em placas contendo TSA e incubadas a 35°C-37°C durante 16h-18h. A partir deste crescimento bacteriano uma colônia foi inoculada em 3mL de caldo Luria Bertani (LB) e incubada a 37°C durante 17-18h. Um volume de 1mL das suspensões bacterianas foi centrifugado a 12.000 rpm por 2 min, o sobrenadante desprezado e o precipitado armazenado a -20°C. Para a extração de DNA o precipitado foi inicialmente ressuspensão e lavado por duas vezes com 100 µL de LB. Finalmente, o precipitado foi ressuspensão em 100 µL de água livre de DNase

e RNase (InVitroGen) e submetido à ebulição por 10 min. Após a fervura, as suspensões bacterianas foram incubadas a uma temperatura de -80°C por 1h. Posteriormente, as suspensões foram centrifugadas a 12.000 rpm por 2 min e os sobrenadantes foram utilizados para amplificação do DNA.

A reação de PCR foi feita num volume total de 25 µL contendo os seguintes componentes para a mistura: *Taq* DNA polimerase recombinante (InVitroGen) (2U), mistura de dNTPs (400µM cada); MgCl₂ (5mM), tampão da enzima, iniciador ERIC2 (25pmol) e 3 µL de sobrenadante contendo DNA. Os parâmetros para a reação foram: desnaturação inicial a 94°C por 2 min, 36 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 s, anelamento a 60°C por 1 min e extensão a 72°C por 4 min e 50 seg e uma etapa de extensão final a 72°C por 1 min.

Os produtos de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1,5%. A reprodutibilidade dos resultados foi avaliada através do teste de preparações de DNA extraídas da uma amostra de *K. pneumoniae* (ATCC700603) em cada reação de PCR.

Os resultados foram interpretados com auxílio do programa GelCompar II versão 3.5. As amostras de *K. pneumoniae* com similaridade maior ou igual a 90% isoladas dos pacientes admitidos no CTI foram selecionadas para realização do PFGE. Todas as amostras obtidas dos pacientes submetidos a transplante renal foram avaliadas pelo método de PCR e PFGE.

4.3.4 AVALIAÇÃO DOS PERFIS PLASMIDIAIS DAS CEPAS DE *K. pneumoniae*

O DNA plasmidial das amostras de KpESBL foi extraído com o *Qiaprep Plasmid Mini Prep Kit* (QIAGEN, California, USA) de acordo com as recomendações do

fabricante. Os produtos de extração foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 0,8 %, corados com brometo de etídio e fotografados sob luz UV.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA (REFERENTE AOS OBJETIVOS 1 E 2)

ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS COM A OCORRÊNCIA DE COLONIZAÇÃO OU INFECÇÃO POR KpESBL

A presença das variáveis avaliadas como possíveis fatores de risco para a aquisição de infecção ou colonização por KpESBL foram consideradas até o momento da detecção destes desfechos.

As variáveis discretas foram avaliadas quanto à sua associação com a ocorrência de KpESBL desde que estivessem presentes durante a internação, mesmo que ausentes no momento da detecção da colonização ou infecção por KpESBL.

Para avaliação da associação das variáveis discretas com a aquisição de colonização e infecção por KpESBL foi calculado o risco relativo (RR) em análise bivariada. Como estatística de teste foi calculado o teste de *Fisher* com o respectivo valor de p e construído o intervalo de confiança de 95%. Para a avaliação da associação das variáveis contínuas foram calculadas as diferenças entre médias e medianas através do teste t ou o teste de Mann-Whitney com respectivo valor de p . Todas as variáveis apresentando $p \leq 0,25$ ou consideradas de relevância clínica foram incluídas em um modelo para análise multivariada por regressão logística. Foram mantidas no modelo final as variáveis que apresentaram $p \leq 0,10$ através da avaliação da probabilidade dos modelos intermediários. Os modelos intermediários foram construídos utilizando-se ambas

as metodologias de inclusão e de retirada de novas variáveis. Foram considerados com significância estatística aqueles valores de $p \leq 0,05$. Os dados foram armazenados no programa EPI info 6.0 e analisados no programa STATA 8.0 (STATA Corp., College Station, Texas, EUA).

5.- ASPECTOS ÉTICOS

Estes estudos não incluíram coleta adicional de exames além dos previstos como rotina assistencial da unidade envolvida. O sigilo dos dados obtidos foi mantido, sendo divulgado apenas o conjunto dos resultados, resguardando-se a individualidade dos pacientes participantes. No estudo realizado no CTI, a utilização dos dados para realização do trabalho foi feita mediante autorização do paciente ou responsável, através de assinatura de termo de consentimento, posteriormente aos esclarecimentos sobre a pesquisa em questão (Anexo II). O estudo realizado na nefrologia foi feito mediante revisão de prontuário não sendo necessária a utilização de termos de consentimento.

Estes estudos foram submetidos à avaliação pelo Comitê de Ética do HUCFF-UFRJ e aprovados pelo mesmo.

6 - APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS RELATIVOS AO OBJETIVO1

6.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO INCLUÍDA NO ESTUDO E OCORRÊNCIA DE KpESBL NO CTI

Durante o estudo ocorreram 318 admissões com mais de 72 horas de internação no CTI. Oitenta e cinco (26%) foram excluídas do estudo devido a falha de acompanhamento; cinco (1,5%) foram excluídas para avaliação de colonização por KpESBL por apresentarem colonização intestinal por este microorganismo à admissão e duas (0,6%) foram excluídas para avaliação de infecção por KpESBL por apresentarem infecção por este agente à admissão no CTI.

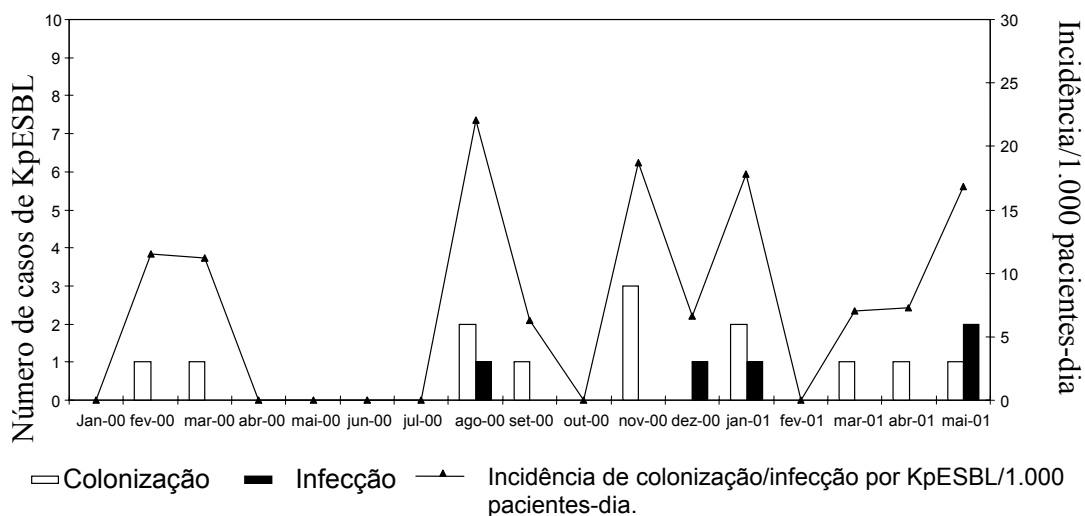
Para avaliar a ocorrência de infecção por KpESBL foram consideradas 231 internações de 209 pacientes totalizando 2.939 pacientes-dia. Para avaliação de colonização por KpESBL foram incluídas 226 internações de 204 pacientes totalizando 2.224 pacientes-dia. Cento e dezenove (51,5%) pacientes eram do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de sete a 95 anos (média: 50 anos; desvio padrão: 20,9 anos). A maioria das internações teve origem nas enfermarias (57,5%, n:133). O motivo mais freqüente de admissão foi insuficiência respiratória (40,7%, n: 94). A duração das internações variou de três a 50 dias (mediana: 10,0 dias). Nas 231 internações de 209 pacientes foram detectados cinco casos de infecção por KpESBL: quatro bacteremias e uma peritonite pós-operatória, representando uma incidência acumulada (IA) de 2,1/100 admissões (IC95%: 0,8-4,7) e uma densidade de incidência (DI) de 1,7/1.000 pacientes-dia (IC95%: 0,7-4,2). Dentre as 226 internações de 204 pacientes incluídos para pesquisa de

aquisição de colonização foram detectados 13 casos resultando em uma IA de 5,7/100 admissões (IC95%: 3,2-9,4) e uma DI de 5,8/1.000 pacientes-dia (IC95%: 3,4-10,1).

Entre os cinco pacientes com infecção por KpESBL, apenas um não foi precedido de colonização por esse patógeno, três pacientes revelaram colonização por KpESBL autóctone previamente à infecção e em um caso, a infecção foi precedida de colonização importada. Portanto, foram detectados 14 pacientes com aquisição de KpESBL (Figura I).

Nos pacientes com infecção por KpESBL, o tempo transcorrido desde a internação até a ocorrência do agravo variou de cinco a 28 dias (mediana: 18 dias). Os períodos desde a identificação da colonização intestinal por KpESBL até o diagnóstico da infecção por este microorganismo variou de um a 15 dias (mediana: 8,5 dias). O período transcorrido desde a admissão até a colonização por KpESBL variou de três a 23 dias (mediana: 7 dias).

Figura I. Ocorrência de KpESBL nos pacientes admitidos no CTI



Foram detectadas todas as variáveis propostas no planejamento do estudo. A variável com maior frequência de detecção foi o uso de cateter venoso central (212 internações) e aquela com menor frequência foi a assistência domiciliar (duas internações).

Com relação aos tipos de antimicrobianos usados, foram administrados 13 grupos de antibacterianos (aminoglicosídeos, β -lactâmicos / inibidores de β -lactamases, cefalosporinas, carbapenemas, clindamicina, glicopeptídeos, macrolídeos, metronidazol, monobactam, penicilinas, polimixina B, quinolonas, sulfametoxazol / trimetoprim) e dois de antifúngicos (anfotericina B e imidazólico). Os antibacterianos utilizados mais frequentemente foram as quinolonas, seguidas pelos glicopeptídeos, β -lactâmicos associados aos inibidores de β -lactamase, e cefalosporinas. O número de antimicrobianos utilizados pelos pacientes em cada internação variou de zero a oito (mediana: dois antibióticos). O tempo de uso dos diversos antimicrobianos variou de três a 49 dias (mediana: 11 dias).

Os cinco pacientes apresentando infecção por KpESBL incluíram três (60%) indivíduos do sexo feminino. A idade destes pacientes variou de 17 a 60 anos (média: 40,2 anos; mediana: 47anos; desvio padrão: 18,7 anos). Os diagnósticos à admissão foram: três com patologias infecciosas, um com pós-operatório de cirurgia abdominal e um com pós-operatório de neurocirurgia. Quanto à origem das admissões, três pacientes eram provenientes das enfermarias e dois da emergência.

Os 13 pacientes apresentando colonização por KpESBL incluíram sete (54%) do sexo masculino. A idade destes pacientes variou de 13 a 77 anos (média: 42,6 anos; desvio padrão: 18,7 anos; mediana: 43 anos). Os diagnósticos à admissão

foram sete (53,8%) com insuficiência respiratória, três (23,1%) com pós-operatório, um (7,7%) com instabilidade hemodinâmica, um (7,7%) com patologia infecciosa e uma (7,7%) com queimadura elétrica. Quanto à origem das admissões, nove (69,2%) pacientes eram provenientes das enfermarias e quatro (30,7%) da emergência.

6.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS À AQUISIÇÃO DE INFECÇÃO POR KpESBL

As variáveis relacionadas à aquisição de infecção por KpESBL na análise bivariada estão apresentados na Tabela 8 (Pág. 43). Os tempos de uso de cada um dos antimicrobianos e de cada um dos dispositivos invasivos apresentaram $p > 0,25$. Após a análise multivariada, as variáveis que permaneceram independentemente associadas à aquisição de infecção por KpESBL foram a colonização intestinal prévia por este microorganismo e o uso de beta-lactâmicos/inibidores de beta-lactamases conforme visto na Tabela 9 (Pág. 44).

Tabela 8. Análise bivariada das variáveis relacionadas à aquisição de infecção por KpESBL

Variável ^a	Casos (n=5)	Não-casos (n=226 admissões)	RR (IC95%)	p
<i>Variáveis categóricas. N (%)</i>				
Gênero (masculino) ^b	2 (40)	112 (54,9)	0,71 (0,12-4,16)	1,00
Cirurgia abdominal ^b	2 (40)	68 (33,3)	1,53 (0,26-8,97)	0,64
Hospitalização prévia	2 (40)	34 (5,0)	3,61 (0,62-20,85)	0,17 ^c
Admissão prévia em CTI ^d	2 (40)	21 (9,2)	6,02 (1,06-34,23)	0,07 ^c
Colonização por KpESBL	4 (80)	14 (6,2)	47,33 (5,58-401,44)	0,0001 ^c
Uso de antimicrobiano	5 (100)	168 (74,3)	-	0,33 ^c
Mais de dois antimicrobianos	4 (80)	74 (32,7)	7,8 (0,89-69,01)	0,04 ^c
Vancomicina	2 (40)	63 (27,9)	1,70 (0,29-9,95)	0,62
β/βli ^e	4 (80)	51 (22,6)	12,80 (1,46-112,13)	0,01 ^c
Metronidazol	1 (20)	38 (16,8)	1,23 (0,14-10,71)	1,00
Carbapenema	3 (60)	35 (15,5)	7,6 (1,31-44,06)	0,03 ^c
Sulfametoxazol/trimetroprim	1 (20)	11 (4,9)	4,56 (0,55-37,74)	0,23 ^c
Anfotericina B	1 (20)	6 (2,6)	8 (1,02-62,65)	0,14 ^c
Aztreonam	1 (20)	2 (0,8)	19,0 (2,92-123,52)	0,06 ^c
Polimixina B	1 (20)	2 (0,8)	19,0 (2,92-123,52)	0,06 ^c
Cateter venoso central	5 (100)	212 (93,8)	-	1,00
Cateter vesical	5 (100)	211 (93,4)	-	1,00
Assistência ventilatória	5 (100)	169 (74,8)	-	0,33
Cateter arterial	2 (40)	59 (26,1)	1,85 (0,31-10,85)	0,60
Nutrição parenteral	1 (20)	16 (7,1)	3,14 (0,37-26,61)	0,32
<i>Variáveis contínuas, mediana (limites)</i>				
Tempo livre de infecção por KpESBL	18 (5-28)	10 (3-50) ^f	-	0,26

^a Somente as variáveis presentes nos casos são apresentadas; ^b valores foram calculados para 209 pacientes; ^c Variáveis incluídas no modelo de regressão logística múltipla; ^d CTI: centro de terapia intensiva; ^e β/βli: combinação de beta-lactâmicos e inibidores de beta-lactamase; ^f Tempo até a saída do CTI.

Tabela 9. Modelo final após análise multivariada das variáveis associadas à aquisição de infecção por KpESBL

Variável	OR	IC95%	p
Colonização por KpESBL	79,0	5,36 – 1164,97	0,001
BL/IBL	20,69	1,29 – 331,12	0,032
Carbapenema	9,9	0,7 - 125,22	0,076

BL/IBL: β -lactâmico/inibidor de β -lactamase

6.3 DESCRIÇÃO DO TEMPO DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE E DESFECHO CLÍNICO DOS PACIENTES COM INFECÇÃO POR KpESBL

O tempo de permanência hospitalar foi significativamente maior entre os pacientes com infecção por KpESBL (mediana: 22 vs 10 dias; p: 0,02).

Três pacientes com infecção por KpESBL e 69 pacientes sem infecção por KpESBL evoluíram para óbito (RR:3,3 ; IC95%: 0,56-19,39; p: 0,15).

6.4. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS À AQUISIÇÃO DE COLONIZAÇÃO POR KpESBL

As variáveis relacionadas à aquisição de colonização por KpESBL na análise bivariada estão apresentadas na Tabela 10 (Pág. 45). Os tempos de uso de cada um dos antimicrobianos e de cada um dos dispositivos invasivos apresentaram $p > 0,25$. As variáveis que permaneceram independentemente associadas à aquisição de colonização por KpESBL foram o uso de metronidazol, anfotericina B, vancomicina e ciprofloxacino (Tabela 11; Pág. 46).

Tabela 10. Análise bivariada das variáveis relacionadas à aquisição de colonização por KpESBL

Variável ^a	Casos (n=13)	Não casos (n=213 admissões)	RR (IC95%)	p
<i>Variáveis categóricas, N (%)</i>				
Gênero (masculino) ^b	07 (54)	103 (48)	1,23 (0,42-3,54)	0,78
Cirurgia abdominal ^b	04 (30)	63 (29)	1,05 (0,34-3,31)	1,00
Hospitalização prévia	03 (23)	31 (14)	1,69 (0,49-5,84)	0,42
Admissão prévia em CTI ^c	03 (23)	19 (9)	2,78 (0,83-9,6)	0,12 ^d
Uso de antimicrobiano	12 (92)	158 (74)	3,90 (0,52-29,72)	0,19 ^d
Mais de dois antimicrobianos	8 (61)	67 (31)	3,2 (1,09-9,5)	0,03 ^d
Ciprofloxacino	01 (8)	57 (27)	0,24 (0,32-1,01)	0,19 ^d
Vancomicina	09 (69)	55 (26)	5,69 (1,81-17,83)	0,001 ^d
βI/βII ^e	05 (38)	49 (23)	1,99 (0,67-5,83)	0,19 ^d
Metronidazol	03 (23)	35 (16,4)	1,48 (0,42-5,14)	0,46
Carbapenema	04 (31)	34 (16)	2,27 (0,73-6,98)	0,23 ^d
Oxacillina	01 (8)	11 (5,2)	1,48 (0,21-10,50)	0,51
Ampicillina	01 (8)	16 (7)	1,02 (0,14-7,41)	1,00
Cefepime	02 (15)	21 (10)	1,60 (0,37-6,79)	0,62
Ceftriaxone	01 (8)	8 (4)	2,0 (0,29-13,81)	0,48
Ceftazidime	02 (15)	1 (0,4)	6,19 (1,14-33,6)	0,16 ^d
Sulfametoxazol/trimetoprim	01 (8)	10 (5)	1,62 (0,23-11,42)	0,48
Anfotericina B	03 (23)	04 (2)	9,38 (3,29-26,76)	0,004 ^d
Aztreonam	01 (8)	02 (1)	6,19 (1,14-33,64)	0,16 ^d
Polimixina B	01 (8)	02 (1)	6,19 (1,14-33,64)	0,16 ^d
Cateter venoso central	12 (92)	200 (94)	0,79 (0,11-5,66)	0,57
Cateter vesical	12 (92)	200 (94)	0,79 (0,11-5,66)	0,57
Assistência ventilatória	10 (77)	161 (75)	1,07 (0,30-3,75)	1,00
Cateter arterial	03 (23)	57 (27)	0,83 (0,23-2,91)	1,00
Nutrição parenteral	03 (23)	14 (6,6)	3,68 (1,12-12,14)	0,06 ^d
<i>Variáveis contínuas, mediana (limites)</i>				
Tempo livre de colonização por KpESBL	7 (3-21)	10 (3-50) ^f	-	0,60

^a Somente as variáveis presentes nos casos são apresentadas; ^b valores foram calculados para 204 pacientes; ^cCTI: centro de terapia intensiva; ^dVariáveis incluídas no modelo de regressão logística múltipla; ^eβI/βII: combinação de beta-lactâmicos e inibidores de beta-lactamase; ^fTempo até a saída do CTI

Tabela 11. Variáveis associadas à aquisição de colonização por KpESBL na análise multivariada

Variável	OR	IC95%	p
Ciprofloxacino	0,1	0,01 – 0,97	0,04
Vancomicina	6,6	1,73 – 25,28	<0,01
Metronidazol	5,3	1,10 – 25,65	0,03
Anfotericina B	12,0	1,79 – 80,51	0,01

6.5 DESCRIÇÃO DO TEMPO DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE E DESFECHO CLÍNICO DOS PACIENTES COLONIZADOS POR KpESBL

O tempo de permanência hospitalar foi significativamente maior entre os pacientes colonizados por KpESBL (mediana: 15 vs. 10 dias; p: 0,03).

Quatro pacientes com colonização por KpESBL e 67 pacientes sem colonização por KpESBL evoluíram para óbito (RR:0,97 ; IC95%: 0,30-3,04; p: 0,95).

6.6 AVALIAÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS NAS AMOSTRAS DE *K. pneumoniae*

Durante o estudo, um total de 55 amostras de *K. pneumoniae* isoladas dos pacientes do CTI foram testadas quanto à susceptibilidade a outros grupos de antimicrobianos que não os beta-lactâmicos (19 KpESBL; 36 Kp não produtoras de ESBL). As frequências de resistência às quinolonas, aminoglicosídeos e

trimetroprim / sulfametoxazol foram significativamente maiores entre as amostras de KpESBL, como mostrado na Tabela 12

Tabela 12. Frequências de resistência aos antibióticos entre as amostras de *K. pneumoniae*

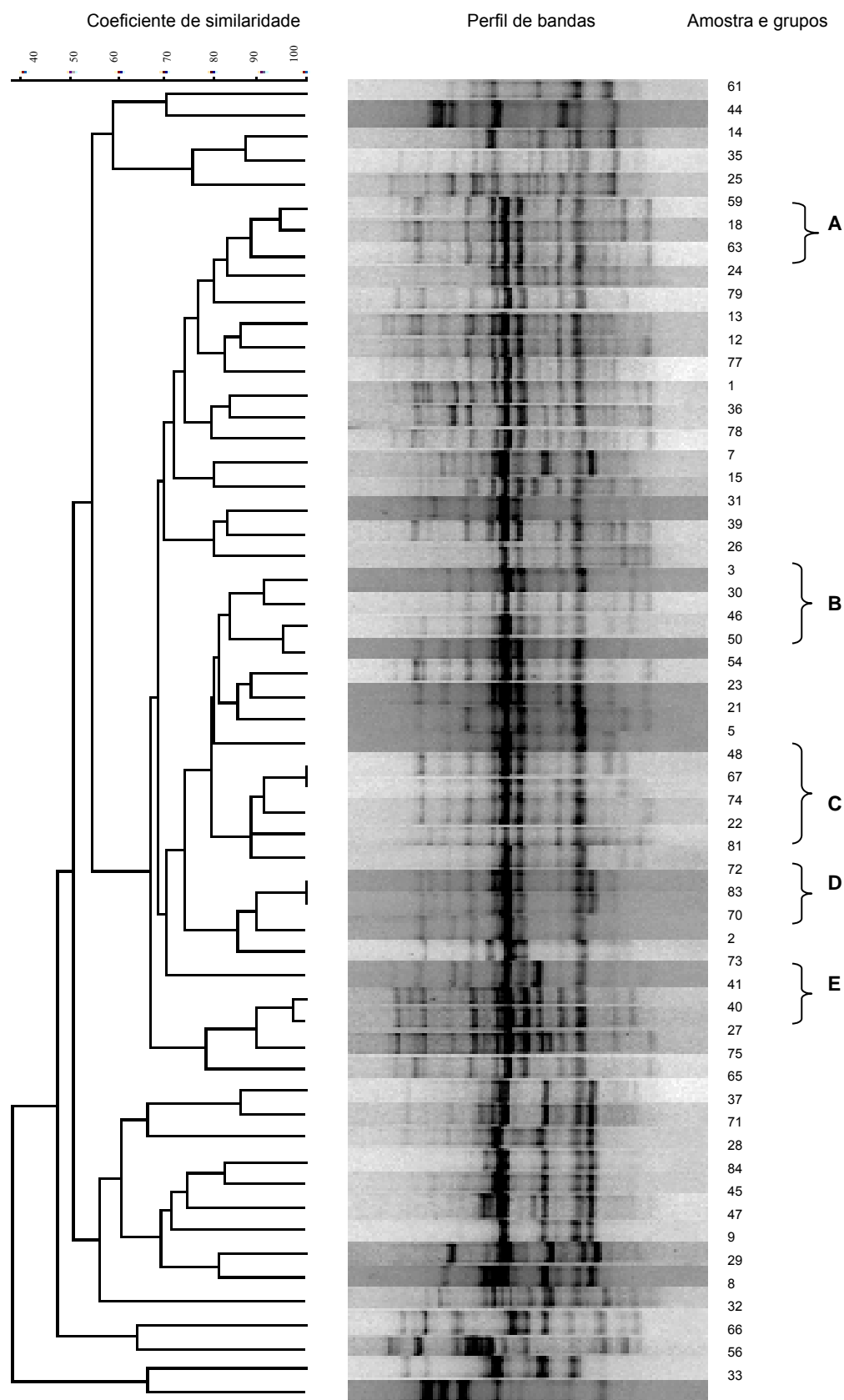
Antimicrobiano	N (%) amostras		p
	KpESBL (n= 19)	Kp não-ESBL (n= 36)	
Amicacina	18 (94,7)	1 (2,8)	<0,01
Ciprofloxacino	11 (57,9)	1 (2,8)	<0,01
Gentamicina	19 (100)	7 (19,4)	<0,01
Sulfametoxazol/trimetroprim	19 (100)	8 (22)	<0,01

Dos 14 pacientes com KpESBL autóctone, 12 (86%) tiveram as amostras genotipadas. Todas as amostras de KpESBL foram resistentes ao sulfametoxazol / trimetroprim, 11 (92%) foram resistentes à gentamicina, 11 (92%) foram resistentes à amicacina e 6 foram resistentes ao ciprofloxacino (50%). Todas foram susceptíveis ao imipenem.

6.7 GENOTIPAGEM DAS AMOSTRAS DE *K. pneumoniae*

Durante o estudo, 73 amostras de *K. pneumoniae* foram isoladas de 58 pacientes. Cinquenta e sete (78%) amostras de 50 (86%) pacientes estiveram disponíveis para análise molecular, incluindo 21 (66%) das 32 amostras de KpESBL e 36 (87%) das 41 amostras de *K. pneumoniae* não produtoras de ESBL isoladas. Dos 14 pacientes com KpESBL autóctone, 12 (86%) tiveram as amostras genotipadas. Através do ERIC2-PCR, cinco grupos (A,B,C,D e E) de amostras, cada um com 3 a 5 amostras, apresentaram mais de 90% de similaridade (Figura II; Pág. 48).

Figura II. Dendrograma realizado a partir dos perfis de bandas obtidos para as amostras de *K. pneumoniae* ao ERIC2-PCR.



Através do PFGE, 4 amostras apresentaram menos de 6 bandas de diferença, permanecendo agrupadas nos genótipos D e E (Figura III). As amostras do genótipo D são de um caso autóctone de Kp não-ESBL (duas amostras de um mesmo paciente), e as amostras do genótipo E são casos importados de KpESBL de pacientes distintos. A análise de plasmídios revelou diferentes perfis para cada uma das amostras autóctones de KpESBL (Figura IV; Pág. 50).

Figura III. Dendrograma realizado a partir dos perfis de bandas ao PFGE das amostras de *K. pneumoniae* com mais de 90% de similaridade ao ERIC2-PCR. **(D)** As amostras são Kp não-ESBL de um mesmo paciente; **(E)** As amostras são de casos importados de KpESBL.

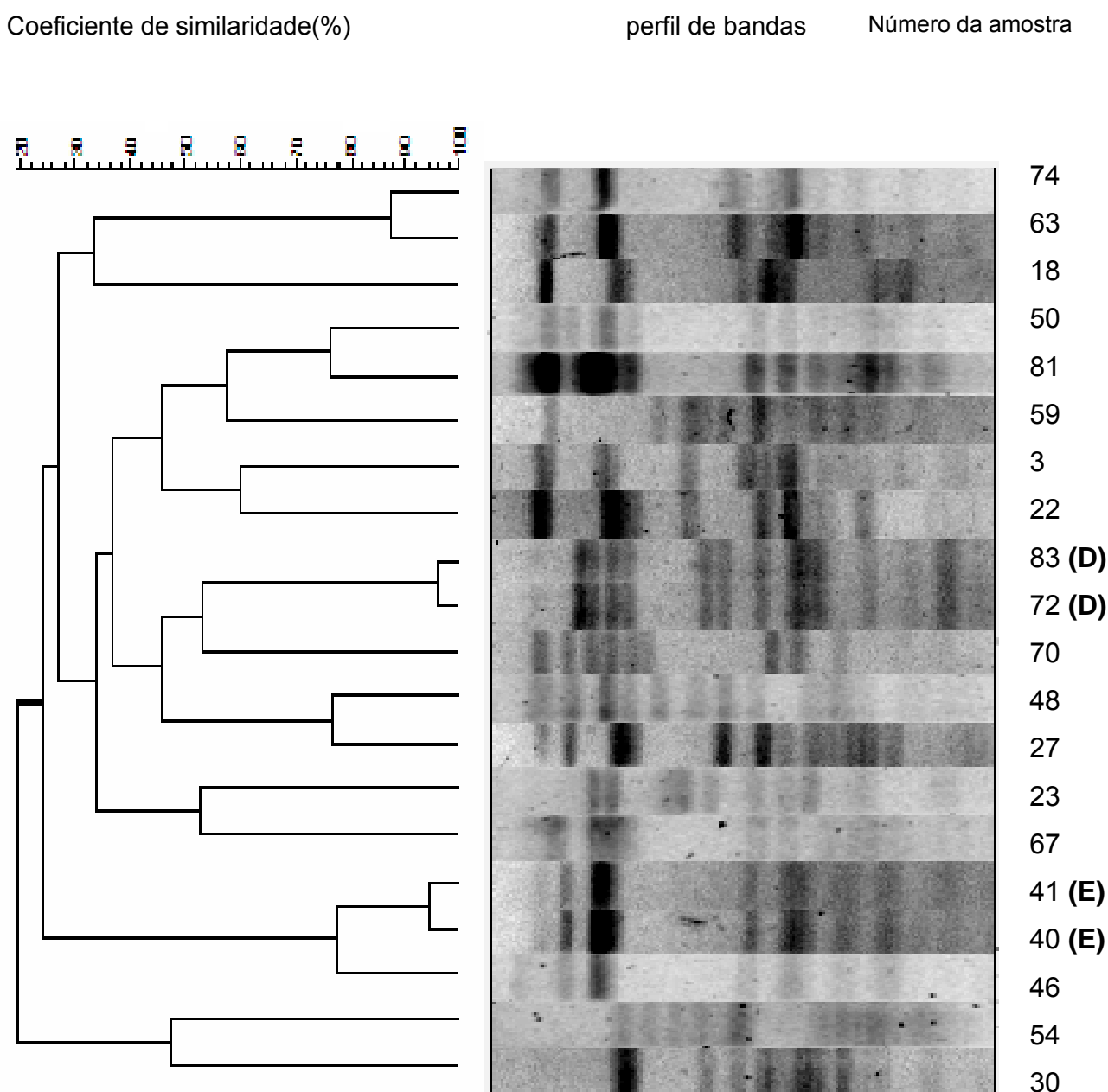
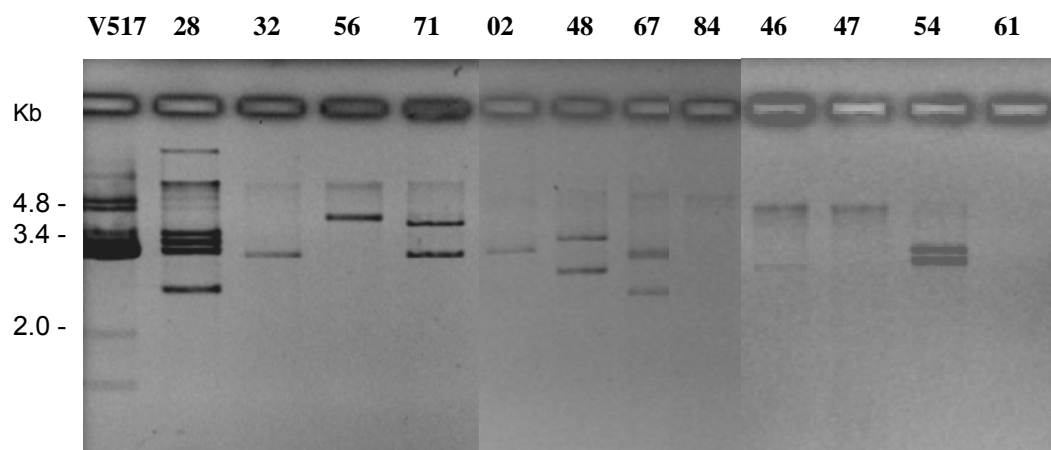


Figura IV. Perfil plasmidial das amostras autóctones de KpESBL. V517: Amostra de *E. coli* contendo plasmídios com pesos moleculares conhecidos (Macrina e cols. 1978)



7 - APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS RELATIVOS AO OBJETIVO 2

Em 2002, um aumento no número de casos de infecção por KpESBL na enfermaria de nefrologia foi percebido, gerando a suspeita da ocorrência de um surto. Para avaliar esta hipótese, foi construída a curva da incidência de casos de infecção por KpESBL nos dois anos anteriores.

Foi observado que, entre janeiro de 2000 e setembro de 2002, 1.572 pacientes (267 submetidos a transplante renal e 1.305 não transplantados) foram admitidos na enfermaria de nefrologia. Neste período, a incidência anual de infecção por KpESBL foi avaliada distintamente para os pacientes com transplante renal e para aqueles admitidos devido a intercorrências clínicas. Foi detectado que a incidência de infecção por KpESBL entre os pacientes submetidos a transplante renal aumentou de 2,8/100 transplantados no ano de 2000 para 8,7/100 transplantados em 2002, enquanto que a incidência de infecção por KpESBL entre os pacientes não transplantados diminuiu de 0,7/100 pacientes para 0,2/100 pacientes como demonstrado na Figura V (Pág. 52). Em 2002, a incidência de infecção por KpESBL nos pacientes transplantados foi significativamente maior do que entre os pacientes não transplantados ($p < 0,001$). Estes dados demonstraram que o aumento da incidência de infecção por KpESBL entre os pacientes admitidos na enfermaria de nefrologia ocorreu especificamente entre os pacientes submetidos a transplante renal e que esta é uma população de risco. Através da construção da curva epidêmica dos casos de infecção por KpESBL entre os pacientes submetidos a transplante renal definiu-se o período do surto entre março e setembro de 2002 (Figura VI; Pág. 52).

Figura V. Ocorrência de infecção por KpESBL em pacientes admitidos na nefrologia de janeiro a setembro de 2002.

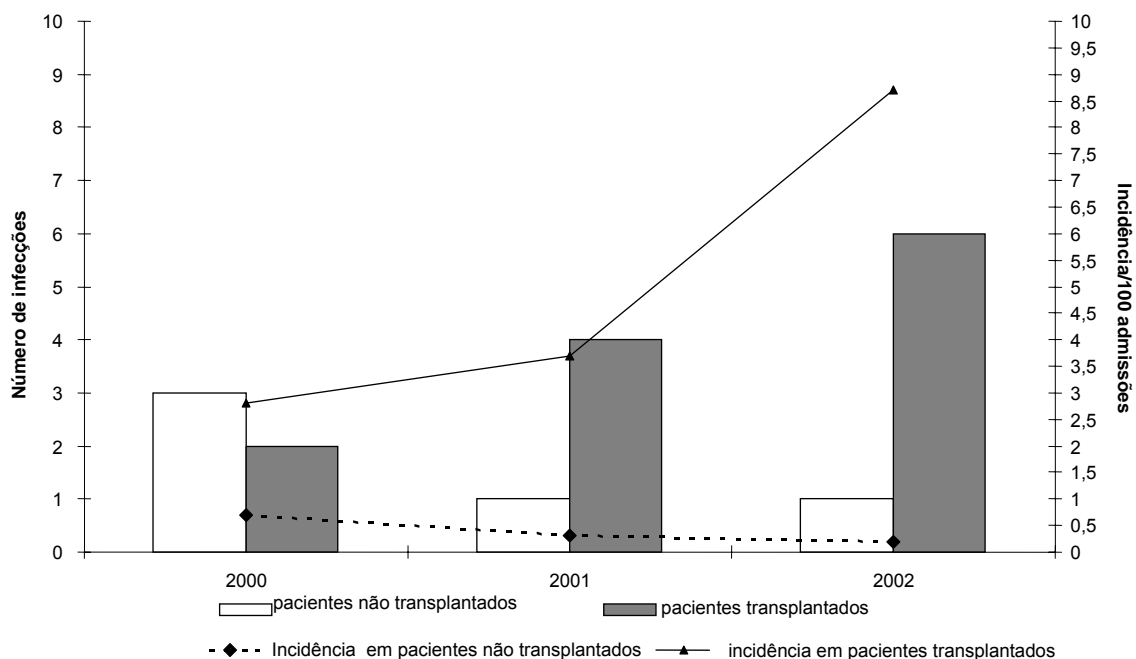
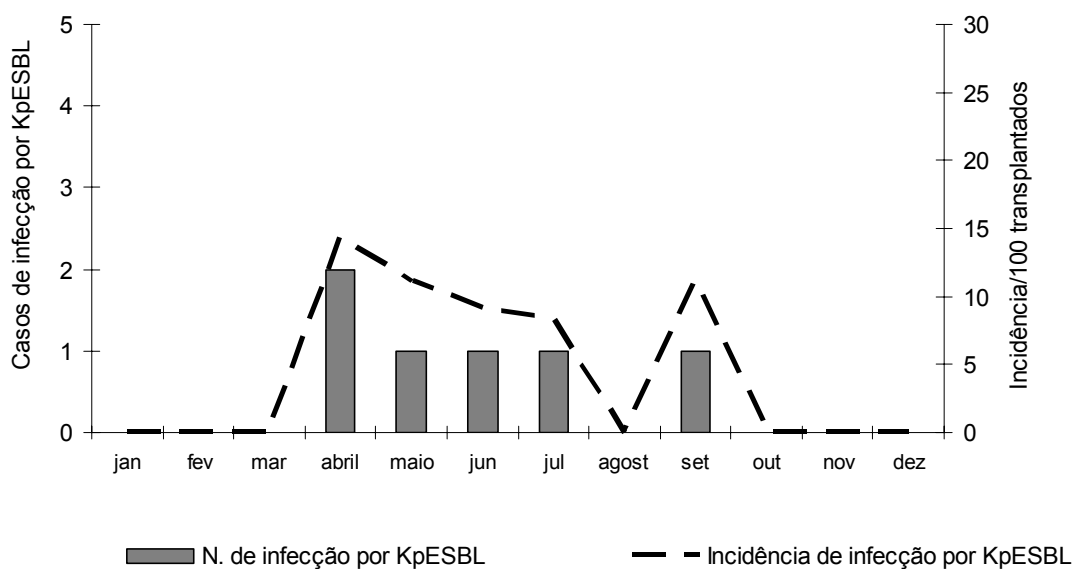


Figura VI. Ocorrência de infecção por KpESBL em pacientes submetidos a transplante renal de janeiro a setembro de 2002.



7.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

De janeiro a setembro de 2002, 61 pacientes foram submetidos a transplante renal. Trinta e sete (60,7%) eram do sexo masculino, com idades entre 18 e 62 anos (média: 42 anos). O período de internação variou de 5 a 74 dias (mediana: 10 dias). As patologias renais mais freqüentemente diagnosticadas foram nefrosclerose hipertensiva (n:24, 39%), nefropatia idiopática (n:17, 28%) e glomerulonefrite crônica (n:12, 20%).

Todos os pacientes foram submetidos ao transplante renal no dia da admissão, exceto um paciente que permaneceu internado por 15 dias antes do procedimento. Trinta e oito (62%) dos órgãos transplantados foram doados por parentes vivos, 17 (28%) tiveram origem em doadores cadáveres e seis (10%) em doadores vivos não parentes. O tempo cirúrgico variou de duas a oito horas (mediana: cinco horas). As complicações pós operatórias não infecciosas foram rejeição (n:15; 24,6%) e trombose de enxerto (n: 5; 8,2%).

7.2.DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS NA POPULAÇÃO INCLUÍDA NO ESTUDO

A distribuição das variáveis nos 61 pacientes submetidos a transplante renal está apresentada na Tabela 13 (Pág. 54). Os dispositivos invasivos mais utilizados foram o cateter venoso periférico e o cateter vesical. Os antimicrobianos mais freqüentemente utilizados foram o trimetoprim / sulfametoxazol, cefalosporina de primeira geração e fluoroquinolonas. O número de antimicrobianos utilizados pelos pacientes em cada internação variou de um a seis (mediana: dois). O tempo de uso dos diversos antimicrobianos variou de três a 49 dias (mediana: 11 dias).

Outras variáveis investigadas, porém não presentes nos pacientes foram: cateter arterial, nutrição parenteral, azatioprina e outras drogas antimicrobianas.

Tabela 13. Descrição de variáveis presentes entre os 61 pacientes submetidos a transplante renal entre março e setembro de 2002 .

Variável	No. (%)
Drogas imunossupressoras	
Corticosteróide	53 (87)
Tacrolimus	47 (77)
Micofenolate mofetil	51 (67)
OKT3	07 (11)
Ciclosporina	08 (13)
Sirolimus	10 (16)
Esquema imunossupressor duplo	16 (26)
Uso de mais de dois antimicrobianos	16 (26)
Antimicrobiano	61 (100)
Sulfametoxazol / Trimetoprim	46 (75)
Cefazolina	61 (100)
Fluoroquinolonas	11 (18)
Ciprofloxacino	09 (15)
Levofloxacino	02 (3)
Cefepime	06 (9)
Vancomicina	04 (6)
Metronidazol	02 (3)
Fluconazol	02 (3)
Carbapenemas	02 (3)
Amicacina	01 (1,6)
Dispositivo invasivo	
Cateter vesical	61 (100)
Cateter venoso periférico	61 (100)
Dreno abdominal	02 (3)
Diálise peritoneal ambulatorial contínua	02 (3)
Cateter venoso central	02 (3)
Cateter nasogástrico	02 (3)
Ventilação mecânica	01 (1,6)
Hemodiálise	22 (36)
Hemotransusão	07 (11)
Reoperação	04 (6)
Admissão hospitalar prévia	02 (3)

7.3 DESCRIÇÃO DA OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO POR KpESBL

Entre março e setembro de 2002 ocorreram seis casos de infecção por KpESBL nos 61 pacientes transplantados com uma incidência de 9,8 casos/100 transplantados (IC95%:7%-16%). As infecções incluíram três casos de infecções urinárias, uma pneumonia, uma sepse primária e uma infecção de sítio cirúrgico. O tempo entre a cirurgia e o diagnóstico de infecção variou de quatro a 25 dias (mediana: 12 dias).

7.4 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS À AQUISIÇÃO DE INFECÇÃO POR KpESBL

Na análise bivariada, as variáveis associadas à aquisição de infecção por KpESBL apresentando $p \leq 0,05$ foram: idade ($p: 0,01$); uso prévio de mais de dois antimicrobianos (RR: 14,1; IC95%: 1,77-111,42; $p: 0,004$), ciclosporina (RR: 6,6; IC95%: 1,60-27,3; $p: 0,025$) e OKT3 (RR: 7,7; IC95%: 1,91-31,07; $p: 0,01$). Além destas variáveis, entraram no modelo para análise multivariada por apresentarem $p \leq 0,25$: o uso de micofenolato mofetil, sirolimus, carbapenema, cateter venoso central, cateter nasogástrico, hemodiálise e hemotransfusão, conforme apresentado na Tabela 14 (Pág. 56). Os tempos de uso de cada um dos antimicrobianos e de cada um dos dispositivos invasivos apresentaram $p > 0,25$.

Tabela 14. Análise bivariada das variáveis relacionadas à aquisição de KpESBL nos 61 pacientes submetidos a transplante renal.

Variável	Pacientes		RR (CI95%)	p
	Com infecção por KpESBL (n=6)	Sem infecção por KpESBL (n=55)		
<i>Variáveis categóricas, N. (%)</i>				
Sexo feminino	6 (100)	31 (56)	-	-
Doador cadáver	3 (50)	14 (25)	2,5 (0,57-11,59)	0,33
ASA maior que III	6 (100)	54 (98)	-	0,70
Drogas imunossupressoras				
Corticosteroide	6 (100)	47 (85)	-	-
Tacrolimus	4 (67)	43 (78)	0,6 (0,12-2,91)	0,61
Micophenolate mofetil	4 (67)	47 (85)	0,3 (0,08-1,85)	0,25 ^a
OKT3	3 (50)	4 (7)	7,7 (1,91-31,07)	0,017 ^a
Ciclosporina	3 (50)	5 (9)	6,6 (1,60-27,3)	0,025 ^a
Sirolimus	2 (33)	8 (14)	2,5 (0,53-12,08)	0,25 ^a
Esquema imunossupressor duplo	1 (16)	15 (27)	0,5 (0,07-4,45)	0,57
Rejeição aguda de enxerto	2 (33)	13 (24)	1,5 (0,31-7,55)	0,63
Trombose de enxerto	1 (16)	4 (7)	2,2 (0,32-15,62)	0,41
Uso de antimicrobianos				
Mais de dois antimicrobianos	5 (83)	11 (20)	14,1 (1,77-111,42)	0,004 ^a
Trimetoprim / sulfametoxazol	5 (83)	41 (74)	1,6 (0,20-12,87)	0,63
Fluoroquinola	2 (33)	9 (16)	2,2 (0,47-10,88)	0,30
Carbapenema	1 (16)	1 (11)	5,9 (1,16-29,80)	0,19 ^a
Dispositivos invasivos				
Cateter venoso central	1 (16)	1 (11)	5,8 (1,15-29,29)	0,19 ^a
Cateter nasogástrico	1 (16)	1 (11)	5,8 (1,15-29,29)	0,19 ^a
Hemodiálise	4 (66)	18 (33)	3,4 (0,68-17,35)	0,18 ^a
Hemotransusão	2 (33)	5 (9)	3,8 (0,85-17,35)	0,14 ^a
Reoperação	1 (16)	3 (5)	2,85 (0,43-18,91)	0,29
<i>Variáveis contínuas, mediana (limites)</i>				
Idade (anos)	29 (20-46)	42 (18-64)	-	0,01 ^a
Tempo livre de infecção por KpESBL	12 (4-25)	9 (5-74)	-	0,50
Tempo de cirurgia (horas)	5 (4-6)	5 (2-8) ^b	-	0,9

^aVariáveis incluídas no modelo de regressão logística múltipla; ^bTempo até a saída.

Após a regressão logística múltipla, apenas o uso de ciclosporina e o número de antimicrobianos permaneceram independentemente relacionados à aquisição de KpESBL conforme descrito na Tabela 15.

Tabela 15. Modelo final após análise multivariada das variáveis relacionadas à aquisição de KpESBL nos 61 pacientes submetidos a transplante renal

Variável	OR	IC95%	p
Ciclosporina	11,87	1,17-120,0	0,036
Mais de dois antimicrobianos	14,76	1,27-170,5	0,031
Cateter nasogástrico	23,28	0,53-1018,2	0,102

7.5 DESCRIÇÃO DO TEMPO DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE E DESFECHO CLÍNICO DOS PACIENTES INFECTADOS POR KpESBL

O tempo de permanência hospitalar foi significativamente maior entre os pacientes com infecção por KpESBL (mediana: 27,5 vs 9 dias; p: 0,005).

Um paciente com infecção por KpESBL e dois pacientes sem infecção por KpESBL evoluíram para óbito (RR: 4,58; IC95%: 0,48-43,38; p: 0,16).

7.5.1 AVALIAÇÃO DAS AMOSTRAS DE KpESBL QUANTO À SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS, GENÓTIPO E PERFIL PLASMIDIAL.

Quanto à susceptibilidade aos antimicrobianos, todas as amostras de KpESBL foram susceptíveis apenas ao imipenem.

Dez amostras de *K. pneumoniae* isoladas nos pacientes submetidos a transplante renal estiveram disponíveis para a genotipagem: quatro amostras de quatro dos seis pacientes com infecção por KpESBL, uma amostra de um paciente com infecção urinária de repetição por KpESBL e cinco amostras de *K. pneumoniae* não produtoras de ESBL isoladas em outros pacientes submetidos a transplante renal no mesmo período. Através do ERIC2-PCR e do PFGE, 4 das 5 amostras de KpESBL foram incluídas no genótipo A (subtipos: A1, A2, A3). A quinta amostra apresentou menos de 90% de similaridade ao PCR e mais de 6 bandas de diferentes ao PFGE quando comparada ao genótipo A, sendo incluída no genótipo B, conforme visto nas Figura VII e VIII. Um agrupamento foi detectado entre os indivíduos portadores do genótipo A conforme demonstrado na Figura VIII (Pág. 59).

Figura VII. Dendograma realizado a partir dos perfis de bandas obtidos para as amostras de *K. pneumoniae* ao ERIC2-PCR. .+ : ESBL; -: Não ESBL; 2 e 2a são amostras de um mesmo paciente.

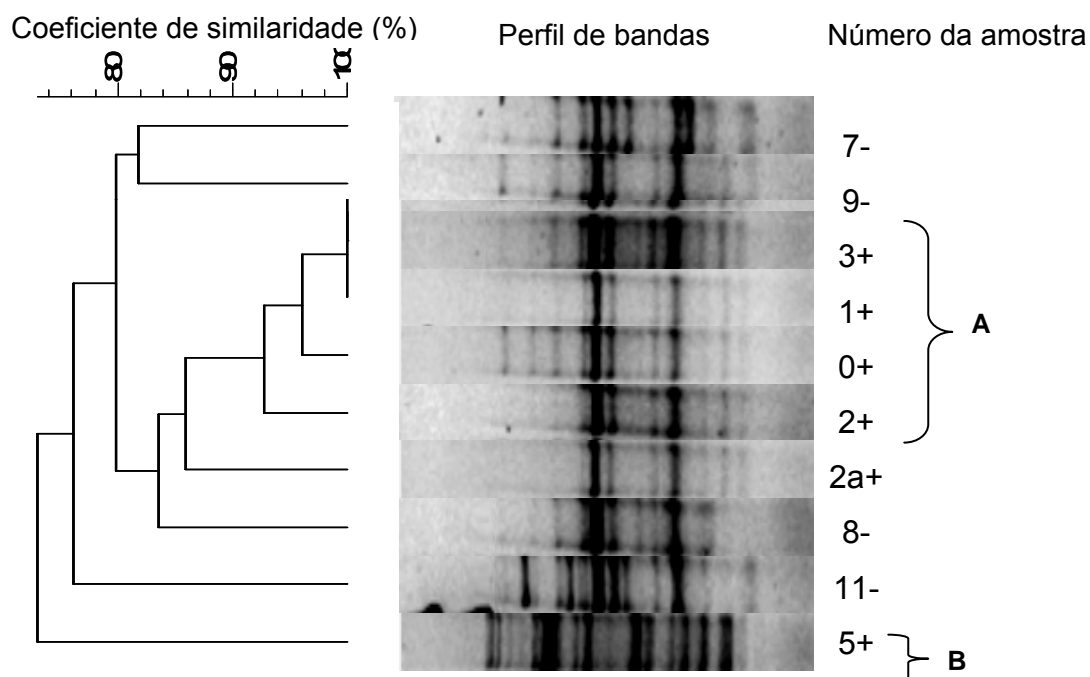


Figura VIII. Perfis de bandas de *K. pneumoniae* ao PFGE. + : ESBL; - : Não ESBL; TD: marcador de tamanho de DNA. ATCC: Amostra ATCC700603

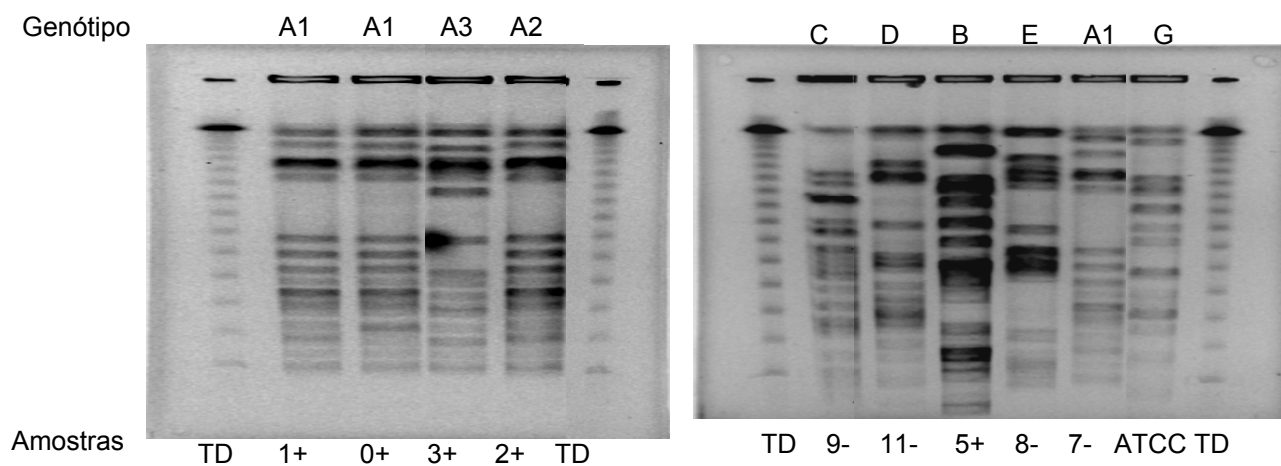
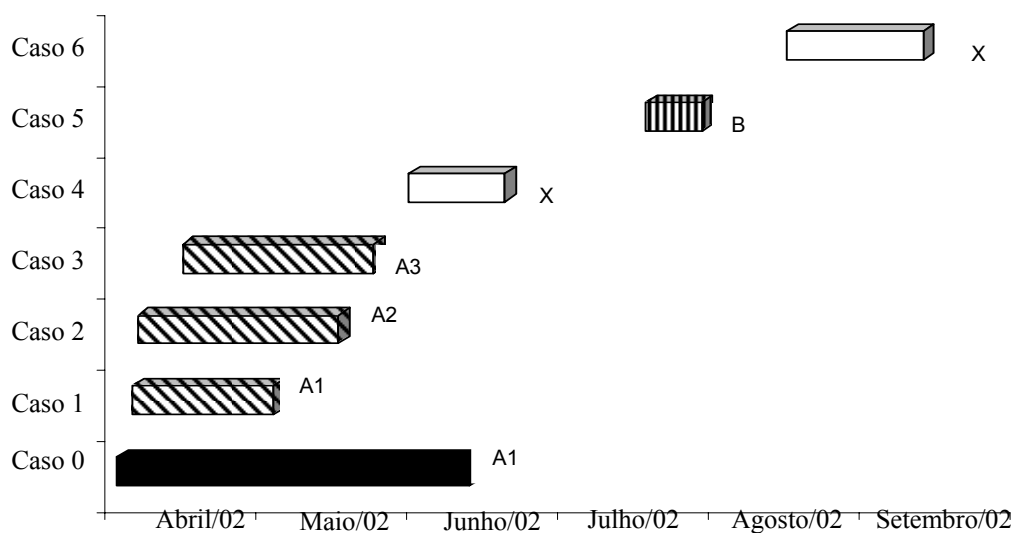


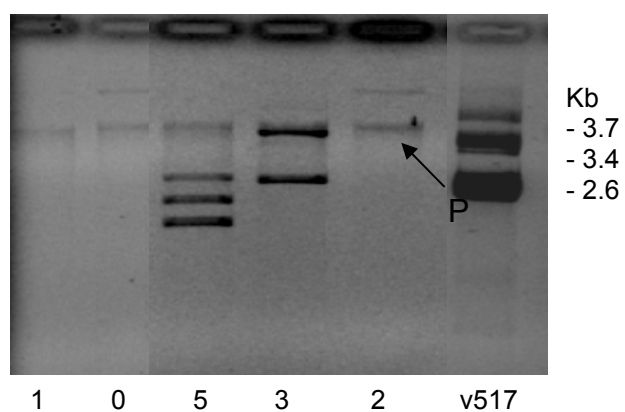
Figura IX. Distribuição temporal dos casos de infecção por KpESBL e seus genótipos.



Caso 0: Paciente com vários episódios de infecção urinária, excluído do cálculo de incidência e análise de fatores de risco; **A1, A2, A3, B:** genótipos; **X:** amostras não disponíveis para análise molecular.

Na avaliação do perfil plasmidial foi evidenciada a presença de um plasmídeo comum (**P**) entre as amostras de KpESBL, conforme visto na Figura IX.

Figura X. Perfil plasmidial das amostras de KpESBL. V517: Amostra de *Escherichia coli* contendo plasmídios com pesos moleculares conhecidos (Macrina e cols. 1978).



8 - DISCUSSÃO

Nos estudos incluídos na presente tese foram avaliados os aspectos da aquisição de KpESBL em situações epidemiológicas, populações e setores distintos de um hospital universitário, onde a ocorrência de KpESBL é relatada desde 1998. Neste hospital, as medidas de controle deste microorganismo incluem a utilização de precauções de contato, implementadas desde 1996, e a restrição do uso de cefalosporinas de 3º geração, adotada desde 2000.

Estes estudos envolveram pacientes admitidos em um CTI, onde a presença de KpESBL é endêmica, e pacientes submetidos a transplante renal, admitidos em uma enfermaria de nefrologia em situação de surto. Estudos que avaliam a aquisição endêmica de KpESBL ou infecções por este microorganismo em pacientes submetidos a transplante renal são escassos.

Nos pacientes admitidos no CTI, a incidência de infecção por KpESBL, no período do estudo (1,7/1000 pacientes-dia) foi maior do que nos anos de 1998 e 1999 (0,8/1000 pacientes-dia) e maior do que aquelas relatadas em hospitais franceses (0,4/1000 pacientes-dia). A colonização intestinal por KpESBL foi detectada como fator de risco independente para infecção por este microorganismo, achado previamente descrito em neonatos e em adultos admitidos em CTI em situação de surto (Pessoa-silva e cols. 2003; Penã e cols. 1998). O uso de β -lactâmicos / inibidores de β -lactamase foi detectado como fator de risco para infecção por KpESBL. Este achado diverge de estudos anteriores que descrevem estes antimicrobianos como fatores protetores para a aquisição de KpESBL (Piroth e cols. 1998; Bantar e cols. 2004), porém acreditamos que o fato do uso das

cefalosporinas ser restrito no CTI e os β -lactâmicos/inibidores de β -lactamase estarem entre os antimicrobianos mais utilizados neste setor possa ter influenciado nestes resultados. Outros fatores anteriormente relacionados à aquisição de infecção por KpESBL, como a presença de procedimentos invasivos, não apresentaram relevância nesta população, podendo refletir uma adequada técnica na instalação e manutenção destes dispositivos ou uma limitação do tamanho amostral do estudo que não atingiu poder estatístico para detectar determinados fatores como de risco.

A incidência de colonização intestinal por KpESBL (5,7/1000 pacientes-dia) foi cerca de cinco vezes maior do que a incidência de infecção no mesmo período. Uma relação maior que cinco (15,8) entre números de colonizados e infectados foi descrita anteriormente em situação de surto em UTI neonatal (Pessoa-Silva e cols. 2003). Esta diferença entre a relação de colonizados e infectados pode ser explicada pelo fato dos neonatos estarem mais vulneráveis à colonização por bactérias do ambiente, já que estes estão em fase de aquisição de sua microbiota colonizante. A comparação da incidência de colonização em períodos anteriores no CTI não foi possível, pois o rastreamento para colonização intestinal por KpESBL não era realizado.

O uso de vancomicina, anfotericina B e metronidazol foi, pela primeira vez, detectado com fator de risco independente para colonização por KpESBL. O uso de cefalosporina de 3^o geração e aminoglicosídeo não esteve associado com colonização por KpESBL, como descrito em outros estudos (Asensio e cols. 2000; Du e cols. 2002; Pessoa-Silva e cols. 2003; Lin e cols. 2003; Lee e cols. 2004b), provavelmente porque estes agentes foram usados em poucas ocasiões pelos pacientes do CTI. Estes achados sugerem que quando o uso das cefalosporinas

de 3^o geração está controlado, outros antimicrobianos assumem papel importante para colonização por KpESBL, ilustrando as dificuldades na definição de uma política de uso dos antimicrobianos visando prevenir a emergência de patógenos multirresistentes. O uso do ciprofloxacino foi, pela primeira vez, detectado como fator protetor para a aquisição de colonização por KpESBL. O uso das fluoroquinolonas já foi descrito como fator de risco para aquisição de KpESBL (Champs e cols.1991; Wiener e cols. 1999; Bernejo e cols. 2003; Mendelson e cols 2005). Este achado divergente entre os estudos anteriores e o presente pode refletir diferenças no perfil de susceptibilidade às fluoroquinolonas das amostras bacterianas. No presente estudo 50% das amostras de KpESBL correspondentes às colonizações foram susceptíveis ao ciprofloxacino, o que explicaria o fato deste antibiótico ter sido encontrado como fator protetor para KpESBL. Porém, acreditamos que novos estudos são necessários para confirmar o efeito protetor do uso do ciprofloxacino na aquisição de KpESBL, antes que qualquer recomendação visando utilização deste grupo de antimicrobianos seja efetuada.

A maioria dos casos de colonização por KpESBL ocorreu durante a 1^o semana de admissão dos pacientes no CTI. Contudo, esta aquisição precoce aparentemente não esteve relacionada à transmissão cruzada neste setor, uma vez que cada cepa de KpESBL apresentou um genótipo distinto. Para avaliar a possibilidade de disseminação plasmidial de genes responsáveis pela produção de ESBL entre as cepas de *K. pneumoniae*, foi realizada a análise do perfil plasmidial das mesmas. Contudo, cada cepa apresentou um perfil plasmidial distinto. Todavia, a transmissão de ESBL por meio de genes cassetes inseridos em integrons poderia ter ocorrido nestas cepas. Outra hipótese, seria que os pacientes já eram

portadores de cepas produtoras de ESBL no momento da internação, porém, a detecção só se tornou possível após a pressão exercida pelo uso dos antimicrobianos.

A detecção de amostras de KpESBL pertencentes a genótipos diferentes em cada um dos pacientes sugere que a transmissão cruzada ou a partir de uma fonte comum não exercem um papel importante para a presença endêmica de KpESBL no CTI. Provavelmente, a adoção das medidas de prevenção, tais como higienização das mãos e adoção de precauções de contato para pacientes com KpESBL foram fundamentais para evitar a disseminação de cepas e genes de resistência no setor. Acreditamos também que a detecção precoce de pacientes colonizados por KpESBL através de rastreamento foi importante para a prevenção da transmissão cruzada.

Outro aspecto digno de nota, é que este estudo foi realizado em um CTI onde são adotadas medidas de controle específicas para emergência de KpESBL, tais como a restrição ao uso das cefalosporinas de 3^o geração. Neste contexto, o uso de grupos de antimicrobianos com ação sobre outros microorganismos colonizantes do tubo digestivo, como bactérias Gram positivas, fungos e anaeróbios foram detectados como fatores importantes para colonização intestinal por KpESBL.

Este estudo apresentou algumas limitações, como o pequeno tamanho amostral, a ausência de avaliação da gravidade dos pacientes admitidos no CTI, e o não acompanhamento destes pacientes após 72 de saída do CTI. A gravidade da doença de base pode ter impacto no uso dos antimicrobianos e pode ter influenciado na avaliação dos fatores de risco para aquisição de KpESBL. A não

avaliação dos pacientes após saída do CTI pode ter impedido a detecção de outros casos de infecção e colonização por KpESBL.

Em resumo, neste estudo, os antimicrobianos diferentes das cefalosporinas de 3^o geração foram encontrados como fatores de risco independentes para aquisição de colonização intestinal por KpESBL, em uma situação endêmica, onde o uso de cefalosporinas é restrito. A colonização intestinal por KpESBL também foi detectada como fator de risco para infecção por este patógeno em situação endêmica. O uso da análise molecular foi importante para esclarecer a ocorrência endêmica deste patógeno no CTI, excluindo a possibilidade de transmissão cruzada.

No segundo estudo incluído nesta tese, realizado durante a investigação dos casos de infecção por KpESBL na enfermaria de nefrologia, confirmamos que um surto ocorreu entre os pacientes submetidos a transplante renal, demonstrando que esta é uma população de risco para infecção por este patógeno. Através da revisão da literatura, acreditamos que este é o primeiro estudo para avaliação dos aspectos epidemiológicos da aquisição de KpESBL em pacientes adultos submetidos a transplante renal. Foram detectados dois fatores de risco independentes para a aquisição de infecção por KpESBL pelos pacientes submetidos a transplante renal: o tratamento com esquema imunossupressor contendo ciclosporina e o uso de mais do que dois antimicrobianos. Até os dias atuais, não foram conduzidos estudos desenhados com o objetivo de avaliar a associação entre o uso de diferentes esquemas imunossupressores e a ocorrência de infecções por patógenos específicos. Porém, observações em áreas correlatas foram feitas por alguns autores. Por exemplo, Chu e cols. (2001) observaram que as bactérias Gram negativas são os microorganismos mais

freqüentemente encontrado na microbiota oral de pacientes submetidos a transplante renal em tratamento com inibidores de calcineurina. Estudo realizado com *E. coli* uropatogênica demonstrou que, em presença de ciclosporina, a aderência destes microorganismos às células endoteliais humanas apresenta-se significativamente aumentada (Szkaradkiewicz 2001). Talvez efeito semelhante ocorra também com *K. pneumoniae*. Portanto, estudos adicionais são necessários para confirmar a associação observada entre o tipo de inibidor de calcineurina usado e o risco para infecção por KpESBL em pacientes submetidos a transplante renal.

A exposição às cefalosporinas de 3^o geração tem sido consistentemente detectada como fator de risco para infecção por KpESBL. Contudo, este não foi um fator detectado no presente estudo, pois este grupo de antimicrobianos é restrito em nossa instituição desde 2000, e não foi utilizado por nenhum dos pacientes. O achado de associação entre infecção por KpESBL e o uso de mais do que dois antimicrobianos reforça a hipótese de que a exposição aos antimicrobianos predispõe à aquisição de KpESBL.

Os resultados da genotipagem e o estudo da distribuição temporal dos casos sugerem que um paciente com infecção urinária de repetição foi o reservatório e o caso índice da cepa de KpESBL responsável pelo surto. Estes resultados também sugerem que a transmissão cruzada teve um papel fundamental na ocorrência deste surto. Após o re-treinamento realizado para a higienização das mãos e cuidados com cateterismo vesical houve uma redução importante no número de casos de infecção por KpESBL. Este dado demonstra a importância da educação continuada para a prevenção das infecções hospitalares e de suas

conseqüências, como o aumento no tempo de internação observado entre os pacientes com infecção por KpESBL.

Neste estudo, a análise molecular através das técnicas como PCR e PFGE também foi fundamental para compreender a ocorrência deste surto. A principal limitação deste estudo foi seu pequeno tamanho amostral que pode estar relacionado a um poder estatístico insuficiente para detectar fatores de risco adicionais para a aquisição de infecção por KpESBL. Porém, esta limitação é esperada em estudos de investigação de surtos, já que as medidas de controle e a investigação são iniciadas assim que ocorre a suspeita do mesmo.

Os estudos incluídos nesta tese, foram realizados em duas populações diversas. Porém, alguns aspectos podem ser contrastados. Por um lado, o uso de antimicrobianos revelou-se mais importante na ocorrência endêmica de infecção por KpESBL, enquanto a transmissão cruzada foi mais relevante em situação de surto. Além disso, o rastreamento para colonização por KpESBL realizado sistematicamente na situação endêmica, com a implementação de precaução de contato precocemente, certamente contribuiu para a restrição da disseminação deste patógeno no CTI. É possível que o rastreamento para detecção precoce de KpESBL em outros pacientes de risco, como aqueles submetidos a transplante de órgão sólido, também possa contribuir para a prevenção de sua disseminação. Tanto na situação endêmica quanto no estudo do surto, a análise molecular foi fundamental para a compreensão da dinâmica da ocorrência de KpESBL nestas populações. As técnicas de análise molecular mais rápidas e simples como o PCR têm papel fundamental para o esclarecimento do mecanismo de disseminação deste microorganismo com implementação das respectivas medidas de controle.

9 - CONCLUSÕES

9.1. REFERENTES AO OBJETIVO 1.

Na análise de fatores de risco para aquisição de KpESBL em situação endêmica no CTI do HUCFF, a colonização intestinal por KpESBL e o uso de β -lactâmicos/inibidores de β -lactamase estiveram independentemente associados à aquisição de infecção por KpESBL, e o uso de ciprofloxacino, vancomicina, metronidazol e anfotericina B estiveram independentemente associados à aquisição de colonização por KpESBL.

9.2. REFERENTES AO OBJETIVO 2

Na análise de fatores de risco, o uso de ciclosporina e de mais do que dois antimicrobianos estiveram independentemente associados à aquisição de infecção por KpESBL;

A transmissão cruzada de amostras foi um dos fatores responsáveis pela ocorrência deste surto.

10.- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940;146:837. Apud: Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews* 2001;14:933-51.

Agata ED, Venkataraman L, Girolami P, Weigel L, Samore M, Tenover F. The molecular and clinical epidemiology of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamase in a tertiary care hospital. *Journal of Infection* 1998;36:279-85.

Almeida VC, Pessoa-Silva CL, Sampaio JLM, Gontijo PP, Teixeira LM, Moreira BM. Genetic relatedness among extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak isolates associated with colonization and invasive disease in a neonatal intensive care unit. *Microbial Drug Resistance* 2005;11:21-5.

Almeida VC, Teixeira LM, Gontijo Filho. Ocorrência de *Enterobacteriaceae* produtora de β -lactamase de espectro ampliado (ESBL) em dois hospitais Universitários Brasileiros[Abstract]. *Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar*, III Congresso Pan-Americano, VII Congresso Brasileiro, I Congresso da Odontologia de Minas Gerais; 2000 novembro 10-14; Belo Horizonte – MG Brasil. P 55. Abstract nr 001AO.

Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 1980;289:321-31.

Ananthan RS, Alavandi S. Enterotoxigenicity of *Klebsiella pneumoniae* associated with childhood gastroenteritis in Madras, India. *Japanese Journal of Infectious Disease* 1999; 52; 16-7.

Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *British Medical Journal* 1995;310:1571-1572.

Arpin C, Rogues AM, Kabouche S, Boulard G, Quesnel C, Gachie JP, Quentin C. Prospective survey of colonization and infection caused by SHV-4 producing *Klebsiella pneumoniae* in a neurosurgical intensive care unit. *Epidemiology Infection*. 2000;124:401-8.

Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, Cobo J, Palacios M, Lasheras D, Cantón R. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:55-60.

Astal ZE. Increasing ciprofloxacin resistance among prevalent urinary tract bacterial isolates in Gaza Strip, Palestine. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2005;3:238–241.

Azevedo PA, Gonçalves ALS, Castro D, Dias C. Aplicação dos critérios do NCCLS (1999) para triagem e confirmação de cepas de *Klebsiella* spp e *Escherichia coli* produtoras de β -lactamase de espectro ampliado. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* 2000;32:154.

Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayski M, Gomez H, Coassolo MA, Fiorillo A, Franco D, Arango C, Duret F, and Oliva ME. Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004;48:392–95.

Behar P, Kader ITA, Sutiá L, Scheidegger EMD, Teixeira LM, Moreira BM. Extended Spectrum β -lactamase (ESBL) Detection in *Klebsiella pneumoniae* isolates in large hospital in Porto Alegre, RS, Brazil [Abstract]. XXI Congresso Brasileiro de Microbiologia; 2001 outubro 21-25; Foz do Iguaçu–PR Brasil. P 141. Abstract nr IH-012.

Bernejo J, Lesnaberes P, Arnesi N, Gianello M, Natario R, Borda N, Gambandé T, Bencorno B. Factores de riesco asociados a infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftacídima. *Enfermedades Infecciosas e Microbiologia Clínica* 2003;21:72-6.

Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance patten comparisons among bloodstream infection isolates from SENTRY

Antimicrobial Surveillance Program. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2004;50:59-69.

Blahová J, Hupková M, Králiková K, Krcméry V, Lísková A, Kuvonová K. Transfer of resistance to oxy-imino-cephalosporins and of extended-spectrum β -lactamase productions in *Klebsiella pneumoniae* strains from infected neonates. Zentralblatt fur Bakteriologie 1998;288:75-86.

Blomberg B, Jureen R, Manji KP, Tamim BS, Mwakagile DSM., Urassa WK, Fataki M, Msangi V, Tellevik MG, Maselle SY, Langeland N. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases in in Dar es Salaam, Tanzania. Journal of Clinical Microbiology 2005;43:745–49.

Bolon MK, Wright SB, Gold HS, Carmeli Y. The magnitude of the association between fluoroquinolone use and quinolone-resistant *escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* may be lower than previously reported. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004;48:1934–40.

Bonnet R, Sampaio JLM, Chanal C, Sirot D, Champs C, Villard JL, Labia R, Sirot J. A novel Class A extended-spectrum β -lactamase (BES-1) in *Serratia marcescens* isolated in Brazil. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000b;44:3061-68.

Bonnet R, Sampaio JLM, Labia R, Champs C, Sirot D, Chanal C, Sirot J. A novel CTX-M β -lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolated in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* July 2000a;44:1936-42.

Boo NY, Ng SF, Lim VK. A case-control study of risk factors associated with rectal colonization of extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella* sp. in newborn infants. *Journal of Hospital Infection*. 2005;61:68-74.

Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews* 2001;14:933-51.

Branger C, Lesimple AL, Berry P, Lambert-Zechovsky N. Long-term investigation of the clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum β -lactamases in a university hospital. *Journal of Medical Microbiology* 1998;47:201-9.

Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Durval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987;ii:302-6.

Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39:1211-33.

Cartelle M, Tomas MM, Pertega S, Beceiro A, Dominguez MA, Velasco D, Molina F, Villanueva R, Bou G. Risk factors for colonization and infection in a hospital outbreak caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;42:4242–49.

Champs C, Sauviant MP, Chanal C, Sirot D, Gazuy N, Maulhuret R, Baguet JC, Sirot J. Prospective survey of colonization and infection caused by expanded-spectrum- β -lactamase-producing members of the family *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit. *Journal of Clinical Microbiology* 1989;27:2887-90.

Champs CD, Rouby D, Guelon D, Sirot J, Sirot D, Beytout D, Gourgand JM. A case-control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1(TEM-3) beta-lactamase. *Journal of Hospital Infection* 1991;18:5-13.

Chang MR, Carvalho NCP, Oliveira ALL, Moncada PMF, Moraes BA and Asensi MD. Surveillance of Pediatric Infections in a Teaching Hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2003;7:149-60.

Chu FCS, Tsang PCS, Chan AWK, Leung WK, Samaranayake LP, Chan TM. Oral Health status, oral microflora, and non-surgical periodontal treatment of renal transplant patients receiving cyclosporin A and FK506. *Ann Roy Australas Coll Dent Surg* 2000;15:286-291.

Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, Raz R. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;23:163-7.

Corkill JE, Cuevas LE, Gurgel RQ, Greensill J, Harat CA. SHV-27 a novel cefotaxime-hydrolysing beta-lactamase, identified in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a Brazilian hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;47:463-5.

Cotton MF, Wasserman E, Pieper CH, Theron DC, Tubbergh D, Campbell G, Fang FC, Barnes J. Invasive disease due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: the possible role of cockroaches. *Journal of Hospital Infection* 2000;44:13–17.

D'agata EMC, Venkataraman L, Degirolami P, And Samore M. Molecular epidemiology of ceftazidime-resistant gram-negative bacilli on inanimate surfaces and their role in cross-transmission during nonoutbreak periods. *Journal of Clinical Microbiology* 1999;37: 3065–67.

D'agata EM. Rapidly rising prevalence of nosocomial multidrug-resistant, Gram-negative bacilli: a 9-year surveillance study. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2004;25:842-6.

Decré D, Gachot B, Lucet JC, Arlet G, Bergogne-Bérézin E, Rénier B. Clinical and bacteriologic epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* in medical intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases* 1998;27:834-44.

Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Molecular epidemiology of selected multidrug-resistant bacteria: a global report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2004;49:231-36.

Dipersio JR, Deshpande LM, Biedenbach DJ, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Evolution and dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and molecular report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2003). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005;51:1-7.

Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Medicine* 2002 ;28:1718-23.

Eveillard M, Eb F, Tramier B, Schmit JL, Lescure FX, Biendo M, Canarelli B, Daoudi F, Laurans G, Rousseau F. and Thomas D. Evaluation of the contribution of isolation precautions in prevention and control of multi-resistant bacteria in a teaching hospital. *Journal of Hospital Infection* 2001;47:116–24.

Gaillot O, Maruéjols C, Abachin E, Lecuru F, Arlet G, Simonet M, Berche P. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum β -lactamase, originating from a contaminated ultrasonography coupling gel. *Journal of Clinical Microbiology* 1998;36:1357-60.

Gales AC, Bolmstrom A, Sampaio J, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) isolated in hospitals in Brazil. *The Brazillian Journal of Infectious Diseases* 1997;1:196-203.

Gales AC, Sader HS, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002;44:301-11.

Gardam MA, Burrows LL, Kus JV, Brunton J, Low DE, Conly JM, and Humar A. Is surveillance for multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* an effective infection control strategy in the absence of an outbreak? *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186:1754-60.

Garner JS, Jarvis WR, Emiri TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *American Journal of Infection Control* 1988;16:128-40.

Garrouste-Orgeas M, Marie O, Rouveau M, Villiers S, Artlet G, Schlemmer B. Secondary carriage with multi-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in an adult ICU population: relationship with nosocomial infections and mortality. *Journal of Hospital Infection* 1996;34:279-89.

Gikas A, Pediaditisy J, Papadakis JA, Starakisz J, Levidiotoux S, Nikolaides P, Kioumisk G, Maltezos E, Lazanasyy M, Anevlaviszz E, Roubelaki M, Tselentis Y and The Greek Infection Control Network. Prevalence study of hospital-acquired infections in 14 Greek hospitals: planning from the local to the national surveillance level. *Journal of Hospital Infection* 2002;50:269-75.

Gniadkowski M, Palucha A, Grzesiowski P, Hryniewicz W. Outbreak of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric hospital in Warsaw, Poland: clonal spread of the TEM-47 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing strain and transfer of a plasmid carrying the SHV-5-Like ESBL-encoding gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42:3079-85.

Goetz AM, Rihs JD, Chow JW, Singh N, Muder RR. An outbreak of infusion-related *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in a liver transplantation unit. *Clinical Infectious Disease* 1995;21:1501-03.

Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F, Rubenstein D, Saiman L. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2004 ;25:210-5.

Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, Ono Y, Nakazaki N, Hirata Y, Inoue M, Turnidge JD, Bell JM, Jones RN, Kohno S; the SENTRY Asia-Pacific Participants. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005;52:323-9.

Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2003;45:279-85.

Holländer R, Ebke M, Barck H and Pritzbuier EV. Asymptomatic carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamase by patients in a neurological early rehabilitation unit: Management of an outbreak. *Journal of Hospital Infection* 2001;48:207–13.

Hoogkamp-Korstanje JAA, Roelofs-Willemse J. The Susceptibility Surveillance Study Group. International antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria from intensive care units and urology services. A nationwide study in The Netherlands 1995- 2000. *Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 21: 547-56.

Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to

extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: variability by site of infection. *Archives of Internal Medicine* 2005;165:1375-80.

Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new B-lactamases. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352:380-91.

Jacoby GA. Extended-spectrum β -lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino- β -lactams. *Infectious Disease Clinics of North America* 1997;11:875-85.

Jamulitrat S, Meknavin U, Thongpiyapoom S. Factors affecting mortality outcome and risk of developing nosocomial bloodstream infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1994;15:163-70.

Jarlier V, Nicolas MJ, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Reviews of Infectious Diseases* 1988;10:867-78.

Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF and Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit – A European and North American surveillance study (2000–2002). *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2004; 3:14.

Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: a case

control study at a tertiary care center in Lebanon. *American Journal of Infection Control*. 2005;33:326-32.

Kang CI, Kim EC, Oh M, and Choe KW. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49:760–66.

Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2004;25:860-7.

Karas JÁ, Pillay DG, Muckart D. Treatment failure due to extended spectrum β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996;37:203.

Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF 1 and Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2004;3:7

Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, Sampaio J, Sakagami E, Turner P, Mendes C and the MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: The MYSTIC Program Brazil 2003. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005;9:216-24.

Kim BN, Woo JH, Kimy MN, Ryu J. and Kim YS. Clinical implications of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *Journal of Hospital Infection* 2002a;52:99-110

Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH and Kim EC. Bloodstream infections by extended-spectrum β -lactamase-producing *escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* in children: Epidemiology and Clinical Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002b;46:1481–91.

Klavs I, Luznik TB, Skerl M, Grgic-Vitek M, Zupanc TL, Dolinsjek M, Prodan V, Vegnuti M, Kraigher A, Arnez Z. Prevalance of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia—results of the first national survey. *Journal of Hospital Infection* 2003;54:149–57.

Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1985; 28:302-07.

Krige JEJ, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system
Liver abscesses and hydatid disease. *British Medical Journal* 2001;322: 537–40.

Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase-producing *escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae*: risk

factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2001a;32:1162–71.

Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases* 2001b;33:1288-94.

Lee K, Jang SJ, Lee HJ, Ryoo N, Kim M, Hong SG, Chong Y. The Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group Increasing Prevalence of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*, Expanded-Spectrum Cephalosporin-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, and Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Korea: KONSAR Study in 2001. *Journal of Korean Medical Science* 2004a;19: 8-14

Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2004b ;25:832-7.

Levy I, Leibovici L, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Ashkenazi S. A prospective study of Gram-negative bacteremia in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1996;15:117-22.

Lewis MT, Gales AC, Sader HS, Pfaller MA., Jones RN. Surveillance Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from Latin American patients with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998). The SENTRY Participants Group (Latin America). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2000;37:63–74.

Leibovici L, Konisberger H, Pitlik SD, Drucker M. Predictive index for optimizing empiric treatment of Gram-negative bacteremia. *Journal of Infectious Disease* 1991;163:193-6.

Lin MF, Huangy ML, Laiy SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *Journal of Hospital Infection* 2003; 53:39-45.

Liu PYF, Tung JC, Ke SC, Chen SL. Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a District Hospital in Taiwan. *Journal of clinical Microbiology* 1998;27:59-62.

Lucet JC, Chevret S, Decré D, Vanjak D, Macrez A, Bédos JP, Wolff M, Regnier B. Outbreak of multiply resistant *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clinical Infectious Diseases* 1996;22:430-6.

Lucet JC, Decre D, Fichelle A, Joly-Guillou ML, Pernet M, Deblangy C, Kosmann MJ, and Re'gnier B. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum β -

lactamase-producing *enterobacteriaceae* in a university hospital. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:1411–8.

Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaisery AM, Hoffmann PN and French GL. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. *Journal of Hospital Infection* 2001;49:183-192.

Macrina FL, Kopecko DJ, Jones KR, Ayers DJ, McCowen SM.. A multiple plasmid-containing *Escherichia coli* strain: convenient source of size reference plasmid molecules. *Plasmid* 1978;1:417-20.

Mangeney N, Bakkouch A, Royan F, Duault M, Pons J L, Dupeyron C, Niel P, Louarn F, Leluan G. Épidémie d'infections à *Klebsiella pneumoniae* à β -lactamase à spectre étendu dans un service de long et moyen séjour. *Pathologie et Biologie* 1995;43:336-42.

Mangeney N, Niel P, Paul G, Faubert E, Hue S, Dupeyron C, Louarn F, Leluan G. A 5-year epidemiological study of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a medium and long-stay neurological unit. *Journal of Applied Microbiology* 2000;88:504-11.

Martins-Loureiro M, Moraes BA, Mendonça LFV, Rocha-Quadra MR, Santos-Pinheiro G, Dutra-Asensi M. Molecular epidemiology of extended-spectrum β -

lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from neonatal intensive care unit patients involved in hospital infection cases in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista Latinoamericana de Microbiologia* 2001;43:88-95.

Matthew M, Hedges RW, Smith JT. Types of β -lactamase determined by plasmids in gram-negative bacteria. *Journal of Bacteriology* 1979;138:657-62.

Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24:19-45.

Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2005; 24:17–22.

Mendes C, Hsiung A, Kiffer C, Oplustil C, Sinto S, Mimica I, Zoccoli C; Mystic Study Group. Evaluation of the in vitro activity of 9 antimicrobials against bacterial strains isolated from patients in intensive care units in Brazil: MYSTIC Antimicrobial Surveillance Program. *Brazilian Journal of Infection Diseases*. 2000 ;4:236-44.

Meyera E, Schwab F, Jonas D, Ruden H, Gastmeier P, Daschner FD. Temporal changes in bacterial resistance in German intensive care units, 2001–2003: data from the SARI (Surveillance of Antimicrobial use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units) project. *Journal of Hospital Infection* 2005; 60: 348–352

Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupezynski Y, Mackey P, Shlaes D, Shimizu K, Shaw KJ. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms—changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clinical Infectious Diseases* 1997;24:S46-62.

Monnet DL, Biddle JW, Edwards JR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ, Tenover FC, Gaynes RP. Evidence of interhospital transmission of extended-spectrum β -lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States, 1986 to 1993. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1997;18:492-98.

Montgomerie JZ. Epidemiology of *Klebsiella* and hospital-associated infections. *Reviews of Infectious Diseases* 1979;1:736-53.

National Committee for Clinical Laboratory Standards Disk Diffusion, NCCLS, Supplementary Tables – NCCLS Document M100 – S10 (M2). January 2000b

National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testes; Seventh Edition. National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS. Document M2-A7.2000a.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. A report from the NNIS System. Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health

Service, US Department of Health and Human Services Atlanta, Georgia.
<http://www.cdc.gov>

Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among Gram-negative bacilli in us intensive care units implications for fluoroquinolone use. *The Journal of American Medical Association* 2003;289:885-88.

Oliveira SM, Fernandes MJBC, Almeida D. Extended spectrum β -lactamase produced by *Klebsiella* spp from neonatal intensive care unit-a preliminary study [Abstract]. XXI Congresso Brasileiro de Microbiologia; 2001 outubro 21-25; Foz do Iguaçu –PR Brasil. P 150. Abstract nr IH-048.

Oplustil CP, Nunes R, Mendes C, RESISTNET Group. Multicenter evaluation patterns of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp and *Shigella* spp isolated from clinical specimens in Brazil: RESISTNET Surveillance Program. *Brazilian Journal of Infection Diseases* 2001;5:8-12.

Palucha A, Mikiewicz B, Hryniewicz W, Gniadkowski M. Concurrent outbreaks of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms of the family *Enterobacteriaceae* in a Warsaw hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;44:489-99.

Panhotra BR, Saxena AK, Al-Ghamdi AM. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* hospital acquired bacteremia. Risk factors and clinical outcome. Saudi Medical Journal. 2004;25:1871-6.

Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG., and Yu VL, International prospective study of *klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β -lactamase production in nosocomial infections. Annals of Internal Medicine 2004;140:26-32.

Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, and Yu VL. Antibiotic therapy for *klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. Clinical Infectious Diseases 2003;39:31–7.

Paterson DL, Mulazimoglu L, Casell JM, Wen-Chien K, Goossens H, Gottberg AV, Mohapatra S, Trenholme MG, Klugman PK, McCormack GJ, Yu VL. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum β -lactamases production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. Clinical Infectious Disease 2000;30:473-8.

Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, Ariza J, Gudiol F. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella*

pneumoniae producing extended-spectrum β -lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42:53-8.

Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, Ariza J and Gudiol F. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum β -lactamase. *Journal of Hospital Infection* 2001;47:53–9.

Peña C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Liñares J, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β -lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 1997;35:9-16.

Pessoa-Silva CL, Moreira BM, Almeida VC, Flannery B, Lins MCA, Sampaio J, Teixeira LM, Miranda LEV, Riley LW, and Gerberding JL. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *Journal of Hospital Infection* 2003;53:198-206.

Petrov M, Hadjieva N, Kantardjiev T, Velinov TZ, Bachvarova A. Surveillance of antimicrobial resistance in Bulgaria—a synopsis from BULSTAR 2003. *Euro Surveillance* 2005;10:79-82.

Pfaller MA, Acar J, Jones RN, Verhoef J, Turnidge J, Sader HS. Integration of Molecular Characterization of Microorganisms in a Global Antimicrobial Resistance Surveillance Program. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:S156–67.

Piroth L, Aubé H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Are β -lactamase inhibitors of therapeutic value? *Clinical Infectious Disease* 1998;27:76-80.

Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical Microbial Reviews* 1998; 11:589-603

Quale JM, Landman D, Bradford PA, Visalli M, Ravishankar J, Flores C, Mayorga D, Vangala K, Adedeji A. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35:831-41.

Rebuck JA, Olsen KM, Fey PD, Langnas AN, Rupp EM. Characterization of an outbreak due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric intensive care unit transplant population. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:1368-72.

Reish O, Ashkenazi S, Naor N, Samra Z, Merlob P. An outbreak of multiresistant *Klebsiella* in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 1993;25:287-91.

Renders N, Römling U, Verbrugh H, Van Belkum A. Comparative typing of *Pseudomonas aeruginosa* by random amplification of polymorphic DNA or pulsed-field gel electrophoresis of DNA macrorestriction fragments. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34:3190-95.

Sader HS, Gales AC, Pfaller MA, Mendes RE., Zoccoli C, Barth A, Pathogen R. Frequency and resistance patterns in brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2001;5:200-14.

Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ, The SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2003;44:273–80.

Sader HS, Jones RN, Gales AC, Winokur P, Kugler KC, Pfaller MA, Doem GV. Antimicrobial susceptibility for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). SENTRY Latin America Study Group. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1998;32:289-301.

Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. and the SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY Antimicrobial Surveillance Program

Report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2004;8:25-79.

Sanders CC, Sanders WE. β -lactam resistance in Gram negative bacteria: global trends and clinical impact. Clinical Infectious Diseases 1992a;15:824-39.

Sanders CC. β -lactamases of Gram negative bacteria: new challenges for new drugs. Clinical Infectious Diseases 1992b;14:1089-99.

Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, Landman D. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brooklyn, NY:epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000;45:895-98.

Sekowska A, Janicka G, Klyszejko C, Wolgorzata W, Wroblewski M, Szymankiewicz M. Resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains producing and not producing ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) type enzymes to selected non-beta-lactam antibiotics. Medical Science Monitor 2002;8:100-104.

Silva CPR, Amarante JMB, Lacerda RA, Biancalana MLN. *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Cancer Unit of a General Hospital-Predisposing Factors and Evaluation of the Impact of Intervention Measures. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2005;9:225-230.

Sirot D, Sirot J, Labia R. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel β -lactamase. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1987;20:323-34.

Soulier A, Barbut F, Ollivier JM, Petit JC, Lienhart A. Decreased transmission of *Enterobacteriaceae* with extended-spectrum β -lactamases in an intensive care unit by nursing reorganization. *Journal of Hospital Infection* 1995;31:89-97.

Souweine B, Traore O, Aublet-Cuvelier B, Bret L, Sirot J, Laveran H and Deteix P. Role of infection control measures in limiting morbidity associated with multi-resistant organisms in critically ill patients. *Journal of Hospital Infection* 2000;45:107-16.

Sowek JA, Singer SB, Ohringer S. Substitution of lysine at position 104 or 240 of TEM-1 β -lactamases enhances the effect of serine-164 substitution on hydrolysis or affinity for cephalosporins and the monobactam aztreonam. *Biochemistry* 1991;30:3179-88.

Su LH, Leu HS, Chiu YP, Chia JH, Kuo AJ, Sun CF, Lin TY, Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2004;25:832-7.

Su LH, Leu HS, Chiu YP, Chia JH, Kuo AJ, Sun CF, Lin TY, Wu TL and Infection Control Group. Molecular investigation of two cluster of hospital-acquired bacteremia caused by multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* using pulsed-field gel eletrophoresis and infrequent restriction site PCR. Journal of Hospital Infection 2000;46:110-17.

Szabó D, Máthé A, Filetóth Z, Anderlik P, Rokusz L, Rozgonyi F. In vitro and in vivo activities of amikacin, cefepime, amikacin plus cefepime, and imipenem again an SHV-5 extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001;45:1287-91.

Szanto E, Granfors K, Wretlind B. Acute anterior uveitis, artritides and anteric antigens. Clinical Rheumatology 1991;10:395-400.

Szkaradkiewicz A, Wal M. Effect of cyclosporin on uropathogenic *Escherichia coli* adherence to human endothelial cells. International Journal of Antimicrobial Agents 2001;18:89-91.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. Infection Control and Hospital Epidemiology 1997;18:426-39.

Tenover FC, Mohammed JM, Gorton T, Dembek ZF. Detection and reporting of organisms producing extended-spectrum β -lactamases: survey of laboratories in Connecticut. *Journal of Clinical Microbiology* 1999;37:4065-70.

The Microbiology Surveillance Network of Northern France. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Enterobacteriaceae* producing extended spectrum β -lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study. *Journal of Hospital Infection*. 52:107-113

Turner PJ. Extended-Spectrum β -Lactamases. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:273–5

Van 't Veen A, van der Zee A, Nelson J, Speelberg B, Kluytmans JA, Buiting AG. Outbreak of infection with a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain associated with contaminated roll boards in operating rooms. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43:4961-7.

Waters V, Larson E, Wu F, San Gabriel P, Haas J, Cimiotti J, Della-Latta P, Saiman L. Molecular epidemiology of gram-negative bacilli from infected neonates and health care workers' hands in neonatal intensive care units. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38:1688-9.

Weller TMA, Mackenzie FM, Forbes KJ. Molecular epidemiology of a large outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Medical Microbiology* 1997;46:921-26.

Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, Weinstein R A. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *The Journal of American Medical Association* 1999;281:517-23.

Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:S94-103.

Yu WL, Jones RN, Hollis RJ, Messer SA, Biedenbach DJ, Deshpande LM, and Pfaller MA. Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing, Fluoroquinolone-Resistant Isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40:4666–69.

Yuan M, Aucken H, Hall LMC, Pitt LT, Livermore DM. Epidemiology typing of *Klebsiella* with extended-spectrum β -lactamases from European intensive care units. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998;41:527-39.

Yuen KY, Woo PC, Liang RH, Chiu EK, Chen FF, Wong SS. Clinical significance of alimentary tract microbes in bone marrow transplant recipients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1998;30:75-81.

11.- ANEXOS**ANEXO I**

INVESTIGAÇÃO DE SURTO DE KpESBL/TRANSPLANTE/NEFRO/2002

FICHA PARA COLETA DE DADOS

ALUNA RESPONSÁVEL: IANICK SOUTO MARTINS

1. DADOS DEMIGRÁFICOS

NOME : _____ PRONT: _____ IDADE _____

DN: ____/____/____

SEXO: _____ ORIGEM: AMBULATORIO HU ? _____ DATA DE INTERNAÇÃO:

____/____/____

ENFPR(ENFERMARIA PRÉ-OP): _____ ENFPS(ENFERMARIA PÓS-OP): _____ COMORBIDADE (DOENÇA RENAL): _____

2. DADOS RELATIVOS AO TRANSPLANTE

TR (TRANSPLANTE): _____ RTR (RETRANSPLANTE): _____

DTR (DATA DO TR): ____/____/____ DRTR(DATA RTR): ____/____/____

ASA: _____ DURAÇÃO DA CIRURGIA: _____

DOADOR VIVO RELACIONADO: _____ DOADOR VIVO NÃO RELACIONADO: _____ DOADOR CADÁVER: _____

REJEIÇÃO: _____ DATARJ: ____/____/____ TROMBOSE DE ENXERTO: _____ DATA: ____/____/____

REOPERAÇÃO: _____ DATA: ____/____/____ DESTINO : _____ DATADEST: ____/____/____

3. DADOS RELATIVOS AOS IMUNOSSUPRESSOR USADO

CICLOSPORINA () AZATIP () CORTC () OKT3 () TACROL () MICOF () RAPAM ()

4. DADOS RELATIVOS A INFECÇÃO

INFECÇÃO KpESBL: _____ DATA KpESBL: ____/____/____ TIPO DE INFECÇÃO: _____ MATERIAL: _____

TRATAMENTO INICIAL (EMPÍRICO/NÃO EMPÍRICO): _____

ATB1 (PRIMEIRO ANTIBIÓTICO USADO): _____ RESP: _____

ATB2 (SEGUNDO ANTIBIÓTICO USADO): _____

5. DADOS RELATIVOS A PROCEDIMENTOS E DISPOSITIVOS

DISPOSITIVOS (Y OU N)

DATA INÍCIO

DATA FINAL

CVP (ACESSO PERIFÉRICO)	()	DICVP: ___/___/___	DFCVP: ___/___/___
CVC (ACESSO VENOSO PROFUNDO)	()	DICVC: ___/___/___	DFCVC: ___/___/___
CAT (ACESSO ARTERIAL-PAM)	()	DICAT: ___/___/___	DFCAT: ___/___/___
CVS (CATETER VESICAL)	()	DICVS: ___/___/___	DFCVS: ___/___/___
VM (VENTILAÇÃO MECÂNICA)	()	DIVM: ___/___/___	DFVM: ___/___/___
CNG (CATETER NASOGÁSTRICO)	()	DICNG: ___/___/___	DFCNG: ___/___/___
NUTRIÇÃO PARENTERAL	()	DINPT: ___/___/___	DFNPT: ___/___/___
DRENO ABDOMINAL	()	DIDRE: ___/___/___	DFDRE: ___/___/___
DIÁLISE PERITONIAL:	()	HEMODIALISE ()	CAPD ()
HEMOTRANSUSÃO	()	NEUTROPENIA (< 500 GRANULÓCITOS): ()	
ADMISSÃO HOSPITALAR NOS ÚLTIMOS 6 MESES ()			
ADMISSÃO CTI ÚLTIMOS 6 MESES ()			

6. DADOS RELATIVOS AO USO DE ANTIMICROBIANOS

ANTIBIÓTICO (Y OU N)	DATA DE INÍCIO	DATA DO TÉRMINO
PEN ()	DIPEN: ___/___/___	DFPEN : ___/___/___
OXA ()	DIOXA: ___/___/___	DFOXA : ___/___/___
CEF1 ()	DICEF1: ___/___/___	DFCEF1 : ___/___/___
CEF2 ()	DICEF2: ___/___/___	DFCEF2 : ___/___/___
CFTX ()	DICFTX: ___/___/___	DFCFTX : ___/___/___
CFTZ ()	DICFTZ: ___/___/___	DFCFTZ : ___/___/___
CEF4 ()	DICEF4: ___/___/___	DFCEF4 : ___/___/___
AZTRE ()	DIAZTR: ___/___/___	DFAZTR : ___/___/___
A/C ()	DIAC: ___/___/___	DFAC : ___/___/___
P/T ()	DIPT: ___/___/___	DFPT : ___/___/___
A/S ()	DIAS: ___/___/___	DFAS : ___/___/___
T/C ()	DITC: ___/___/___	DFTC : ___/___/___
GENT ()	DIGEN: ___/___/___	DFGEN : ___/___/___
AMC ()	DIAMC: ___/___/___	DFAMC : ___/___/___
BACT ()	DIST: ___/___/___	DFST : ___/___/___
IMP ()	DIIMP: ___/___/___	DFIMP : ___/___/___
VANC ()	DIVAN: ___/___/___	DFVAN : ___/___/___
AZITM ()	DIAZM: ___/___/___	DFAZM : ___/___/___
CLART ()	DICLR: ___/___/___	DFCLR : ___/___/___
CLIND ()	DICLD: ___/___/___	DFCLD : ___/___/___
METRON ()	DIMTR: ___/___/___	DFMTR: ___/___/___
ANFB ()	DIANF: ___/___/___	DFANF : ___/___/___
FLUC ()	DIFLU: ___/___/___	DFFLUC : ___/___/___
CIPRO ()	DICIP: ___/___/___	DFCIP : ___/___/___
LEVO ()	DILEV: ___/___/___	DFLEV : ___/___/___
S/P ()	DIST: ___/___/___	DFST : ___/___/___
ACICL ()	DIACV: ___/___/___	DFACV : ___/___/___
GANCL ()	DIGAN: ___/___/___	DFGAN: ___/___/___
OUTROS: _____	DIOU: ___/___/___	DFOUT: ___/___/___

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A PESQUISA

PROPOSTA E SITUAÇÃO-PROBLEMA

Dra. Ianick Souto Martins, aluna do Curso da Pós Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) em colaboração com outros pesquisadores da UFRJ estão conduzindo uma pesquisa sobre a epidemiologia da aquisição de bactérias multirresistentes no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF).

O paciente internado na Unidade de Terapia Intensiva é de alto risco para a aquisição de bactérias resistentes aos antibióticos de uso mais freqüentes, podendo levar a infecção e óbito. Portanto, a melhor compreensão da epidemiologia destes patógenos é de elevada importância para a implementação de medidas mais eficazes para evita-las e trata-las.

O presente estudo é baseado na observação e análise de dados obtidos do prontuário do paciente. Logo não haverá coleta adicional de exames, além dos previstos pela rotina assistencial da unidade. O sigilo dos dados de cada paciente será mantido, sendo divulgado apenas o conjunto de resultados, resguardando-se a individualidade de cada paciente. Cada paciente terá acesso livre aos seus respectivos dados.

CONSENTIMENTO

Se eu solicitar, receberei uma cópia deste consentimento para mantê-lo comigo.

Eu consinto em que a pesquisa proposta (protocolo de pesquisa anexo) seja conduzida. Como já foi esclarecido anteriormente, toda informação de cada paciente será mantida em sigilo, resguardando-se a individualidade .

Nome do paciente:

Assinatura do paciente ou do responsável

Nome completo

Local e data

Observação : nos próximos dias, se tiver qualquer dúvida sobre a minha participação ou a participação do paciente sob minha responsabilidade neste estudo, favor telefone para 5905422,Dra. Ianick Souto Martins.

12 – PRODUÇÃO CIENTÍFICA

MICROBIAL DRUG RESISTANCE

November 18, 2005

MDR # 603

Dr. Beatriz Meurer Moreira

Instituto de Microbiologia

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro, RJ21941-590

Brazil

Email: bmeurera@alternex.com.br

Dear Dr. Moreira,

I am happy to report that your manuscript entitled "Endemic-extended-spectrum Beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* at an intensive care unit: risk factors for colonization and infection" is now accepted for publication in *Microbial Drug Resistance*, volume 12 issue number 1 (Spring 2006). Galley proofs will be sent directly from the publisher.

Thank you for submitting this interesting manuscript to *Microbial Drug Resistance*.

With best regards,

Alexander Tomasz

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)