

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR

FERNANDO FIGUEIRA – IMIP

SHEYLA SUELLE DOS SANTOS LEVY

**Colonização por *Klebsiella* produtora de β -lactamase de espectro
estendido em crianças internadas em unidade de terapia intensiva
pediátrica**

Recife, 2009.

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO INFANTIL

**Colonização por *Klebsiella* produtora de β -lactamase de espectro
estendido em crianças internadas em unidade de terapia intensiva
pediátrica**

**Dissertação apresentada à banca
examinadora do colegiado da Pós-
graduação em Saúde Materno
Infantil do IMIP como parte dos
requisitos para obtenção de título de
Mestre em Saúde Materno Infantil.**

**Linha de pesquisa: Epidemiologia e
Estudos Clínicos em Doenças
Infecciosas na Infância e
Adolescência**

**Mestranda: Sheyla Suelle dos Santos Levy
Orientador: Dr. Jailson de Barros Correia
Co-orientadores: Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello
Dr. Fernando Antonio Ribeiro de Gusmão, filho**

Recife, 2009

**Colonização por *Klebsiella* produtora de β -lactamase de espectro
estendido em crianças internadas em unidade de terapia intensiva
pediátrica.**

Mestranda: Sheyla Suelle dos Santos Levy
Mestranda em Saúde Materno Infantil do IMIP
Intensivista pediátrica do IMIP, Hospital Esperança e Hospital Barão de Lucena
Telefones: 81- 3274-2929/ 81- 88729428
E-mail: SHEYLALEVY@OI.COM.BR, SHEYLALEVY@HOTMAIL.COM

Orientador: Jailson Barros Correia
Doutor em Medicina, Diretor de Pesquisa do IMIP e Prof^o Adjunto da disciplina de
Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Estadual de Pernambuco
Telefones: 81- 2123-4783/ 81- 8744-6651
E-mail: JCORREIA@IMIP.ORG.BR

Co-orientadores:
Fernando Antônio Ribeiro de Gusmão, filho
Médico do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do IMIP
Doutor em Saúde Pública pelo Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Recife, PE.
Telefone: 81 – 88227050
E-mail: GUSMAO@IMIP.ORG.BR

Maria Júlia Gonçalves de Mello
Doutora em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco
Médica responsável pela CCIH do IMIP
Telefone: 81- 87393427
E-mail: jcorreiajmello@gmail.com, CCIH@IMIP.ORG.BR

Local de realização da pesquisa: Unidade de terapia intensiva pediátrica do Instituto de
Medicina Integral Professor Fernando Figueira.

Ficha catalográfica
Preparada pela Biblioteca Ana Bove
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP

- L668c Levy, Sheyla Suelle dos Santos
Colonização por *Klebsiella* de B-lactamase de espectro estendido em crianças internadas em unidade de terapia intensiva pediátrica / Sheyla Suelle dos Santos Levy. -- Recife: S. S. S. Levy, 2009.
57 f. : il.
- Dissertação (mestrado) – Programa de Pós - Graduação Stricto Sensu em Saúde Materno Infantil – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, IMIP.
Linha de Pesquisa: Epidemiologia e Estudos Clínicos em Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência.
Orientador: Dr. Jailson de Barros Correia
Co-orientadores: Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello e
Dr. Fernando Antônio Ribeiro de Gusmão Filho
1. Enterobacteriaceae. 2. Bactérias Gram - Negativas. 3. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. 4. *Klebsiella*. 5. Portador Sadio. I. Correia, Jailson de Barros, orientador. II. Mello, Maria Júlia Gonçalves de, co-orientadora. III. Gusmão Filho, Fernando Antônio Ribeiro de, co-orientador. Título.

NLM W4

Para os amores da minha vida:
Breno e Miguel.

Agradecimentos:

Quero deixar registrado meus agradecimentos a todos aqueles que junto comigo disponibilizaram do seu preciso tempo para realização deste trabalho. São eles:

Dra. Júlia Mello que com sua paciência e dedicação dá um novo sentido a palavra “orientadora” se tornando uma verdadeira amiga e cúmplice.

Dr. Jailson Correia que com seu olhar experiente de grande cientista não deixou escapar os erros.

Dr. Fernando Gusmão pela sua disponibilidade e objetividade.

Professor Natal que por horas debruçou sobre os dados e análises deste trabalho.

Quero registrar, ainda, meus agradecimentos aqueles que com compreensão me deram apoio nesta empreitada como Dra. Mônica Lins, Dra. Roberta Pinto e Dra. Maria do Carmo Duarte.

Aqueles que mesmo humildes entenderam a importância da produção científica: os pacientes representados por seus responsáveis.

E em especial quero agradecer ao meu esposo Breno que com seu amor sempre me deu total apoio para que, mesmo nos momentos de desânimo eu seguisse em frente.

Por último e não menos importante agradeço a “Deus” responsável por tornar todas as coisas possíveis.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS -----	06
LISTA DE ILUSTRAÇÕES E FIGURAS -----	07
RESUMO -----	08
SUMMARY -----	10
I – APRESENTAÇÃO -----	11
II- INTRODUÇÃO -----	12
III - JUSTIFICATIVA -----	18
IV- OBJETIVOS -----	19
V- MÉTODOS -----	20
5.1- DESENHO DO ESTUDO -----	20
5.2- LOCAL DO ESTUDO -----	20
5.3- PERÍODO DO ESTUDO -----	20
5.4- POPULAÇÃO DO ESTUDO -----	20
5.5- AMOSTRAGEM -----	21
5.5.1- PROCEDIMENTO DE AMOSTRAGEM -----	21
5.5.2- TAMANHO DA AMOSTRA -----	21
5.6- CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES -----	21
5.7- DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS -----	22
5.7.1- VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS -----	22
5.7.2- VARIÁVEIS CLÍNICAS -----	22
5.7.3- VARIÁVEL DESFECHO-----	24
5.8- PROCEDIMENTO PARA ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES -----	25
5.9- PROCEDIMENTO PARA COLETA DOS DADOS -----	25

5.9.1- INSTRUMENTO E PROCEDIMENTO DE COLETA -----	25
5.9.2- PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS COLHIDAS POR <i>SWAB</i> RETAL ----	25
5.10- PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS -----	26
5.11– LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS-----	28
VI - ASPECTOS ÉTICOS -----	30
VII- RESULTADOS-----	31
VIII- REFERÊNCIAS -----	32
IX - ARTIGO ORIGINAL -----	35
X - REFERÊNCIAS DO ARTIGO -----	49
APÊNDICES:	
APÊNDICE I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO -----	51
APÊNDICE II: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS -----	52
APÊNDICE III: FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO MICROBIOLÓGICO -----	54
ANEXOS	
ANEXO 1: <i>Clinical Classification System</i> (CCS) -----	55
ANEXO 2: ESCORE DE GRAVIDADE PEDIÁTRICO (PIM 2) -----	56
ANEXO 3: TERMO DE APROVAÇÃO NO CEP/IMIP -----	57
ANEXO 4: DOCUMENTO DE ENVIO DO MANUSCRITO -----	58

Lista de Abreviaturas e Siglas

ATB	Antibiótico
ATM	Antimicrobiano
BMR	Bactéria multirresistente
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CCS	do inglês <i>Clinical Classification System</i>
CDC	do inglês <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CIII	Cefalosporina de 3 ^a geração
CLSI	do inglês <i>Clinical and Laboratory Standard Institute</i>
ESBL	β -lactamase de espectro estendido; do inglês <i>extended spectrum beta lactamase</i>
EUA	Estados Unidos das Américas
IH	Infecção hospitalar
IMIP	Instituto Medicina Integral Professor Fernando Figueira
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
NNIS	do inglês <i>Nosocomial Infection Surveillance System</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIM 2	do inglês <i>Pediatric Index of Mortality 2</i>
SHV-1	Enzima beta-lactamase – uma das primeiras isoladas; o nome deriva de uma propriedade bioquímica dessa mesma enzima TEM porém com variável sulfidrila (Sulphydryl Variable)
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de terapia intensiva
UTIP	Unidade de terapia intensiva pediátrica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEM-1	Primeira enzima beta-lactamase isolada – o nome deriva de Temoriana uma paciente grega da qual foi isolado o primeiro microrganismo com esta enzima
TEM-2	Beta-lactamase descrita após TEM-1
TGI	Trato gastrointestinal

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Introdução

Figura 1: Fatores que facilitam o crescimento e transmissão de patógenos hospitalares. Modificado de Donskey⁶ 16

Método

Figura 2: fluxograma de acompanhamento clínico para as coletas das amostras de Swab retal 29

Artigo

Table 1: Univariate and multivariate analyses of risk factors for colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella* spp during stay in the PICU between January and May 2008 46

Table 2: Accumulated risk of becoming by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. in a cohort of children admitted to a PICU between January and May 2008. 46

Figura 1: Accumulated risk (confidence interval: dashed line) of becoming colonized by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella* spp. in a cohort of children admitted to a pediatric intensive care unit between January and may 2008. 47

RESUMO:

Objetivo: Determinar a incidência e os fatores de risco para colonização bacteriana por *Klebsiella* produtora de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) em crianças internadas em unidade de terapia intensiva (UTIP).

Método: Realizou-se estudo tipo coorte prospectivo na UTIP do Instituto Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) no período de janeiro a maio de 2008. Foram excluídos os pacientes de cuidados intermediários e/ou com permanência inferior a 24 horas. Coletaram-se coproculturas através de *swabs* retais na admissão (primeiras 24 horas) e nos segundo, quinto, sétimo e 14º dias de internamento. A identificação de cepas de *Klebsiella* produtoras de ESBL foi realizada pelo método de disco difusão (Kirby-Bauer) usando discos combinados (beta-lactâmico/inibidor de beta-lactamase) e não-combinados (do mesmo beta-lactâmico isolado). A associação entre fatores de risco e colonização foi realizada através de análise multivariada com regressão logística.

Resultados: Durante cinco meses, 186 crianças admitidas no setor foram incluídas no estudo. A idade média dos pacientes era de $4,6 \pm 4,2$ anos (mediana de 3 anos), um terço eram desnutridos, metade foi admitida por indicações clínicas (48,9%), cerca de um terço apresentavam infecção à admissão, das quais a maioria (44) de origem comunitária. Cerca de 70% (123) dos pacientes estavam usando algum esquema antimicrobiano, inclusive cefalosporina de terceira geração (CIII). A taxa de colonização por *Klebsiella* produtora de ESBL durante o internamento foi 14%, porém 13 (7%) pacientes já estavam colonizados na admissão. A mediana do tempo permanência foi de 4 dias (variando de 2 a 128 dias). Na análise multivariada, apenas o tempo de uso prévio de antimicrobianos permaneceu no modelo para os pacientes colonizados na admissão, próximo ao nível de significância ($p=0,058$). Durante a permanência na UTI, o uso de CIII ($p = 0,000$) e o tempo de permanência superior a 6

dias ($p = 0,034$) permaneceram como fatores de risco para colonização por *Klebsiella* produtora de ESBL na coorte estudada.

Conclusão: Permanecer mais de 6 dias e fazer uso de cefalosporina de terceira geração foram os principais fatores de risco para a colonização do trato gastrointestinal por *Klebsiella* produtoras de ESBL durante a permanência na UTIP. Culturas de vigilância para determinar quais pacientes estão colonizados podem ser úteis em unidades com alta prevalência de infecções relacionadas aos cuidados de saúde (IRAS) por estas bactérias, permitindo estabelecer medidas precoces de bloqueio epidemiológico.

Palavras-chaves: Portador sadio, *Klebsiella*, Enterobacteriaceae, unidade de terapia intensiva pediátrica.

Summary

A prospective cohort study was performed in order to study the incidence and risk factors for bacterial colonisation by extended-spectrum producing β -lactamase (ESBL) *Klebsiella* spp. in children. The study took place in a paediatric intensive care unit (PICU) in Recife, Brazil, over a five-month in 2008. Rectal swabs were collected during the first 24 h of admission and on the 2nd, 5th, 7th and 14th days of PICU stay. ESBL-producing strains of *Klebsiella* spp. were detected by Kirby-Bauer disc diffusion and confirmed by double disc synergy testing. A total 186 children were enrolled. Their median age of three years. The overall colonization with ESBL-producing *Klebsiella* spp. was 14%, but 13 (7%) children were already colonised upon admission. The incidence density of colonisation during PICU admission was 14.2 per 1000 patients-days. On multivariable analysis, the use of third generation cephalosporin ($P = 0.008$) was a risk factor for colonisation. Survival analysis revealed an increase in the accumulated risk of colonisation with the increase in length of stay in the PICU. The present study provides baseline information to guide improved practices in similar settings and direct future studies in relation to the magnitude of cross-infection and effectiveness of infection control interventions.

Keywords: Enterobacteriaceae, Extended-spectrum β -lactamase, Gram-negative, Infection, *Klebsiella* spp., Paediatric intensive care unit.

I - APRESENTAÇÃO:

A pesquisa que originou a presente dissertação de mestrado consistiu na avaliação da frequência de colonização do trato gastrointestinal (TGI) pela bactéria *Klebsiella* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) em crianças internadas em uma unidade de cuidados intensivos (UTIP), bem como na identificação de fatores relacionados à colonização no momento da admissão e de fatores de risco para colonização durante a permanência na UTIP.

A importância epidemiológica mundial das infecções relacionadas aos cuidados de saúde (IRAS) por este germe estimulou a realização desta pesquisa, uma vez que o conhecimento do padrão de colonização do TGI pacientes assim como do seu impacto para o desenvolvimento de IRAS são importantes para a adoção de medidas de controle.

Em um primeiro momento, esta pesquisa tinha como objetivo avaliar a implantação de um programa de prevenção de transmissão de bactérias Gram-negativas em pacientes internados em UTIP. Para isto seria avaliada a colonização do TGI em antes e depois da implantação do programa. Porém o curto período de coleta de dados disponível do programa de Mestrado tornaria inviável a avaliação do impacto desta intervenção. Seria possível, porém, a determinação de uma linha de base do padrão de colonização que passaria a servir como ponto de partida para estudos futuros em relação a este tema ainda tão pouco estudado em nossa região.

II- INTRODUÇÃO:

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) correspondem a um dos principais eventos adversos que acometem crianças hospitalizadas, principalmente aquelas que precisam de cuidados em unidades de terapia intensiva.¹ A ocorrência de IRAS eleva a morbimortalidade dos pacientes, prolonga o tempo de permanência hospitalar e eleva os custos associados.^{2,3} A capacidade das bactérias de adquirir resistência aos antimicrobianos disponíveis no arsenal terapêutico impõe grandes dificuldades, sobretudo no tratamento das IRAS.⁴ As *Klebsiella spp.*, bactérias Gram-negativas, responsáveis por cerca de 18% do total de infecções de corrente sanguínea em crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), comumente adquirem resistência pela produção de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL).⁵⁻⁸ A multiresistência bacteriana tornou-se um grande problema de saúde pública e a detecção dos pacientes portadores de microrganismos resistentes um dos pilares da prevenção da disseminação.⁵

Desde a descoberta da penicilina, o microbiologista Alexander Fleming já tinha alertado para a importância dos mecanismos de resistência bacteriana. Muitos avanços foram feitos para o entendimento deste grave problema.⁹ As bactérias utilizam várias estratégias para evitar a ação de antimicrobianos e a utilização conjunta de um ou mais mecanismos pode produzir resistência a uma ou mais classes de antimicrobianos (ATM), tornando-se multirresistentes (MDRO – do inglês *multi-drug resistant organism*).^{5,9} Aproximadamente 70% dos episódios de IRAS são causados por bactérias multirresistentes.^{7,10}

A resistência a ATM pode ser intrínseca ou adquirida. Para adquirir resistência, a bactéria deve ter alterado o seu material genético por mutação ou pela aquisição de novos genes de resistência, que podem ser transferidos entre bactérias de gêneros ou espécies distintos na forma de plasmídeos e transposons ou transportados por partículas virais infectantes (bacteriófagos).^{11,12}

As bactérias podem se tornar resistentes pelos seguintes mecanismos: (1) mudança do sítio de ligação do ATM, impedindo assim o seu efeito inibitório ou bactericida; (2) redução da permeabilidade da parede celular bacteriana ao ATM impedindo sua absorção; (3) efluxo do ATM por bombeamento ativo, impedindo o seu acúmulo no seu interior e (4) produção de enzimas hidrolíticas, municiando à bactéria a capacidade de inativar o ATM.^{9,11,12}

Não obstante a existência de grande variedade de mecanismos de resistência, a produção de beta-lactamases, com mais de 300 tipos laboratorialmente reconhecidos, representa a principal forma de resistência das bactérias Gram-negativas aos antimicrobianos beta-lactâmicos.¹² Estas enzimas podem estar codificadas no cromossoma bacteriano ou em elementos genéticos móveis extracromossômicos (plasmídeos ou transposons) e atuam hidrolisando ou rompendo o anel betalactâmico do antimicrobiano inativando-o.^{9,11,12} As beta-lactamases do tipo *ampC* são enzimas cromossômicas que podem ser constitutivas ou apresentam sua produção induzida pela exposição aos agentes beta-lactâmicos. De modo geral, as beta-lactamases cromossômicas são diferentes daquelas mediadas por plasmídeos onde estão incluídas as beta lactamases de espectro estendido (ESBL).^{11,12}

De forma simplificada, as ESBL são um conjunto de enzimas derivadas das beta-lactamases clássicas (TEM-1, TEM-2 e SHV-1) que são capazes de hidrolizar a cadeia presente na estrutura química dos antimicrobianos betalactâmicos incluindo os de

amplo espectro. Essas ESBL têm codificação plasmidial por isso são facilmente transferíveis entre as bactérias. A presença dessas enzimas nas bactérias tem grande importância clínica e implicações terapêuticas pela grande extensão do espectro de resistência aos antimicrobianos impondo limites a utilização de drogas da classe dos beta-lactâmicos.^{11,12}

Bactérias Gram-negativas, como as do gênero *Klebsiella spp.* são colonizantes do trato gastrintestinal (TGI) e podem fazer parte da flora do paciente ou serem adquiridas no ambiente hospitalar. Comumente adquirem resistência a múltiplos antimicrobianos pela aquisição sequencial de genes de resistência, tornando-as capazes de produzir as chamadas beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), as quais hidrolisam as cefalosporinas de 3^a (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona) e 4^a geração (cefepima), além dos monobactams (aztreonam), mas não conferem resistência às cefamicinas (cefoxitina e cefotetan) e carbapenêmicos (imipinen e meropenen).^{5-7, 13}

Já se sabe que o trato gastrintestinal (TGI) é um importante reservatório destas bactérias, além de funcionar como local propício para seleção de cepas multirresistentes (MDRO).^{5,6} Fatores relativos ao paciente, tais como idade, presença de co-morbidades, comprometimento do estado nutricional, baixa resposta imunológica, além de fatores relacionados ao ambiente hospitalar, tais como a realização de procedimentos invasivos e o uso prévio e indiscriminado de antimicrobianos, exercem uma enorme pressão seletiva para a manutenção e a ampliação da resistência bacteriana, favorecendo a colonização por MDRO.^{5,7,9,12}

No cólon humano existem 10^{12} bactérias por grama sendo mais de 100 espécies diferentes e esses germes constituem a microflora endógena que é um importante componente de defesa contra o crescimento de germes potencialmente patogênicos. Porém no ambiente hospitalar, bactérias patogênicas podem multiplicar-se em

superfícies epiteliais do hospedeiro sem que haja expressão clínica ou imunológica, caracterizando o estado de portador ou de colonização.^{12,14}

A exposição a esses germes está diretamente relacionada à gravidade do paciente bem como ao tempo de permanência na unidade, e ocorre, principalmente, pelas mãos contaminadas dos profissionais de saúde.^{6,15} Chegando ao estômago 99,9% das bactérias são eliminadas pela acidez gástrica. Em pacientes criticamente doentes, o aumento do pH gástrico decorrente do uso de medicamentos, ou através do uso de dispositivos, como sondas, esse mecanismo é perdido e os patógenos hospitalares alcançam o trato gastrointestinal. No cólon os germes exógenos encontram os germes da microflora e ocorre uma competição.⁶ Porém o uso indiscriminado de antibióticos leva ao processo de seleção com eliminação de germes endógenos sensíveis ao antibiótico.^{4,6,16} O crescimento dos germes endógenos e exógenos resistentes, tornam o TGI um importante reservatório de germes hospitalares, incluindo os Gram-negativos. Com a eliminação de fezes pode ocorrer a contaminação do ambiente, principalmente na presença de diarreia ou incontinência, e, novamente os germes ganham o ambiente contaminando as mãos ou matérias sendo carregado para outros pacientes.^{4,6}(Figura 01)

Estudos realizados a partir de surtos por *Klebsiella* produtoras de ESBL demonstraram que seu desenvolvimento é frequentemente associado ao uso de cefalosporinas de terceira geração, atuando o profissional de saúde como veículo de transmissão da bactéria entre pacientes. Portanto, são consideradas as principais medidas para controle de surtos causados por *Klebsiella* produtora de ESBL a restrição do uso de cefalosporinas de terceira geração, que pode reduzir em até 44% a infecção e colonização do TGI, principalmente em pacientes internados em unidade de cuidados

intensivos, além do fortalecimento das normas básicas de prevenção das infecções hospitalares.^{16,17}

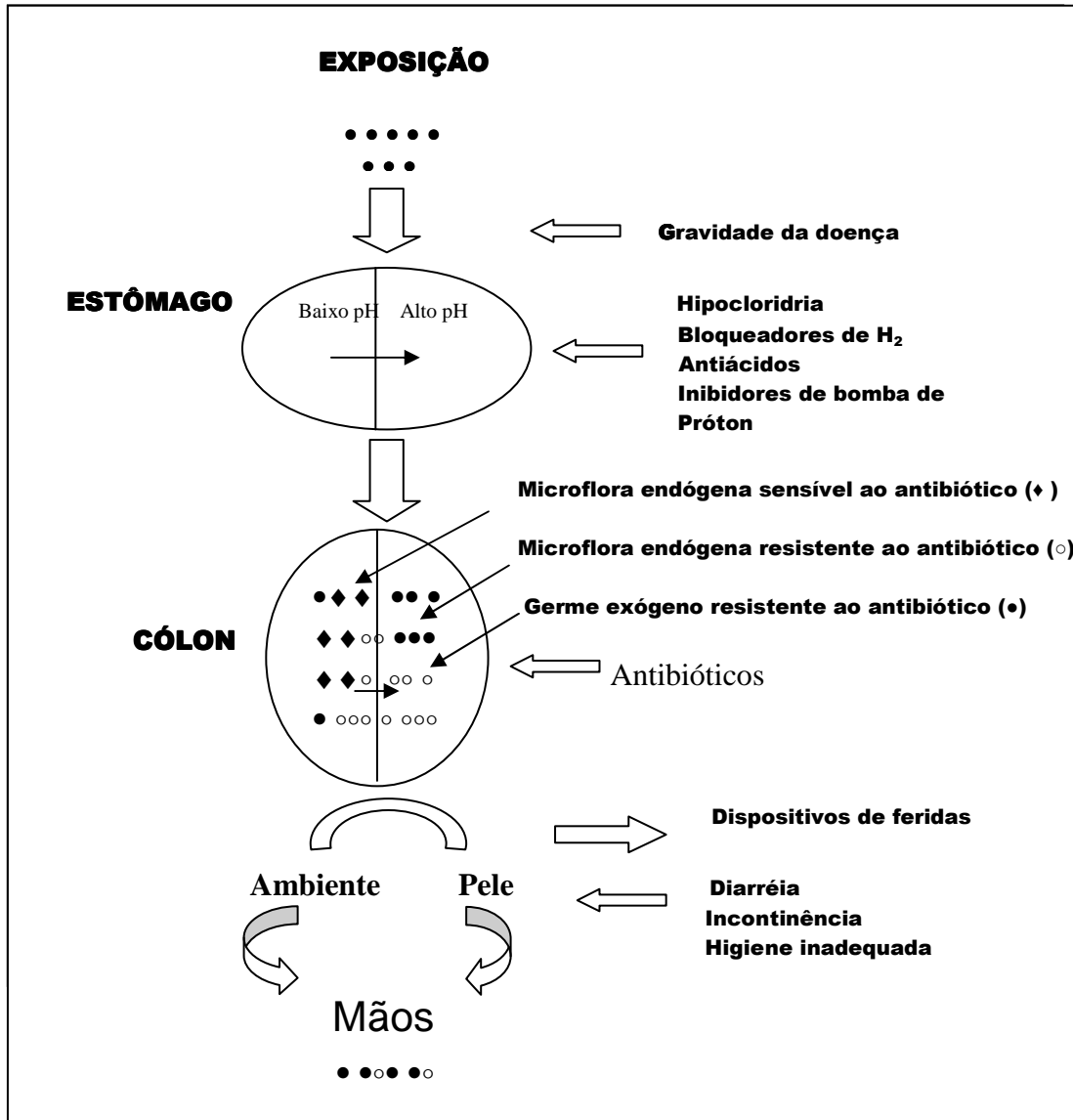


Figura 1: Fatores que facilitam o crescimento e transmissão de patógenos hospitalares. Modificado de Donskey⁶

De acordo com o Sistema Nacional de Vigilância de Infecção Hospitalar norte-americano (*NNISS - National Nosocomial Surveillance System*), em 2004, 20,6% dos isolados de *Klebsiella spp* eram resistentes a cefalosporinas de terceira geração, significando um aumento de 47,0% em relação ao período anterior de 5 anos.¹⁸

Estudo realizado em 7 países da América Latina, entre eles o Brasil, apontou a *Klebsiella pneumoniae* como o principal agente causador de infecções da corrente sanguínea e trato respiratório. No Brasil, correspondeu a 41,7% dos casos. As cepas de *Klebsiella* produtoras de ESBL estiveram presentes em 46,3% dos casos na Argentina e em 43,2% no Brasil.¹⁹

A disseminação da resistência de *Klebsiella pneumoniae* aos antimicrobianos tem causado grande preocupação desde a década de 1980, com o aparecimento de *Klebsiella pneumoniae* produtora ESBL, ocasionando surtos em unidades neonatais de terapia intensiva. A situação mostrou-se mais alarmante no Brasil após a identificação de *Klebsiella pneumoniae* com expressão concomitante de metalo-beta-lactamase IMP-1 e de beta-lactamase de espectro estendido CTX-M6, pois a produção conjunta dessas enzimas resultou em resistência da bactéria a todos os antibióticos disponíveis para tratamento, inclusive aos carbapenêmicos.²⁰

Em uma coorte realizada na UTIP do IMIP no período de janeiro de 2005 a junho de 2006, entre os 870 pacientes acompanhados durante o período de internação e até 48 horas após a saída da UTIP, ocorreram 363 episódios de IRAS em 256 admissões (29,4%) com incidência cumulativa de 41,7% e densidade de 62,9 por 1.000 pacientes-dia. Foram excluídos desta coorte os pacientes admitidos para cuidados intermediários. A infecção da corrente sanguínea foi a principal topografia (28,1%) entre os primeiros episódios de IRAS. A bactéria *Klebsiella spp* foi isolada em cerca de um quarto das hemoculturas positivas.²¹

Apesar de relevante, a colonização por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL em crianças em ambiente hospitalar é um tema ainda pouco estudado. Esta pesquisa objetiva determinar a frequência da colonização por estes germes no TGI de crianças internadas em UTIP, bem como reconhecer os fatores associados à colonização no

momento da admissão e os fatores de risco para aquisição de colonização durante a permanência na UTIP. Isto servirá como linha de base para adoção de possíveis medidas de intervenção para a prevenção da disseminação destes germes no ambiente da UTI.^{6,22,23}

III - Justificativa:

A vigilância da colonização bacteriana permite a distinção entre os pacientes portadores de *Klebsiella spp.* produtora de beta-lactamase de espectro estendido na admissão e os que as adquiriram durante a permanência na UTI. O conhecimento deste perfil permite estabelecer medidas mais objetivas para prevenção de IRAS por bactérias multirresistentes e eventuais demonstração da magnitude da transmissão cruzada. A realização de estudos sobre a colonização bacteriana por estes germes em crianças admitidas em UTIP permite prover dados de linha de base para posterior avaliação do impacto das medidas de prevenção de transmissão intra-hospitalar de *Klebsiella* produtora de beta-lactamase de espectro estendido.

IV. Objetivos

4.1. Objetivo geral:

Determinar a incidência e fatores de risco para colonização por *Klebsiella spp.* produtora de beta-lactamase de espectro estendido em crianças hospitalizadas em unidade de terapia intensiva.

4.2. Objetivos específicos:

1. Descrever o perfil epidemiológico e clínico das crianças hospitalizadas;
2. Determinar a prevalência de colonização intestinal por *Klebsiella spp.* produtora de beta-lactamase de espectro estendido à admissão, bem como os fatores associados.
3. Determinar a incidência cumulativa de colonização intestinal por *Klebsiella spp.* produtora de beta-lactamase de espectro estendido;
4. Avaliar fatores de risco para colonização por *Klebsiella spp.* produtora de beta-lactamase de espectro estendido durante hospitalização.

V – Métodos:

5.1- Desenho do estudo:

Coorte prospectivo tipo coorte aberta com grupo de comparação interna.

5.2-Local do estudo:

O estudo foi realizado no Instituto Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), hospital de referência na cidade do Recife no atendimento da população do estado de Pernambuco. O setor de estudo é a unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) que dispõe de 16 leitos clínico-cirúrgicos, dos quais quatro destinados a cuidados intermediários. Na UTIP do IMIP são admitidos em média 70 pacientes por mês.

5.3 – Período do estudo:

Os dados foram coletados no período de 01 janeiro a 31 maio de 2008.

5.4 – População do estudo:

A população atendida na UTIP do IMIP são crianças entre 0 e 18 anos de idade, usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) e proveniente principalmente da área metropolitana do Recife. O principal diagnóstico clínico na admissão está relacionado a distúrbios respiratórios, porém predominam os pacientes cirúrgicos, sobretudo os de cirurgia cardíaca (em média 12 cirurgias cardíacas por mês). Com uma taxa de ocupação média de 86,3 % e média de permanência de 5,5 dias. No ano de 2007 foi observada uma taxa média mensal de IRAS de 28%.

5.5 – Amostragem:

5.5.1- Procedimento de amostragem: Foram incluídos, consecutivamente, os pacientes admitidos na UTIP do IMIP, no período de estudo, até ser obtido o tamanho amostral calculado.

5.5.2- Tamanho da amostra: para efeito de cálculo foi utilizado o módulo Statcalc do programa Epi Info versão 3.5.²⁴ Os pressupostos utilizados para o cálculo incluíram proporção similar entre expostos e não expostos, frequência esperada de colonização de 20 % e capacidade de detecção de diferença de pelo menos duas vezes a razão de risco.²⁵ De uma amostra estimada de 182, foram acrescentados 10% sobre o total para cobrir eventuais perdas, perfazendo um total de 200 indivíduos. Os parâmetros utilizados foram os seguintes: nível de significância de 5% (erro alfa) e erro beta de 20%, com intervalo de confiança de 95%.

5.6– Critérios e procedimentos para a seleção dos participantes:

- **Critérios de elegibilidade:** foram incluídas todas as crianças admitidas na UTIP no período do estudo, classificadas como C, D e E pelo CCS²⁶ (Anexo 1) e que permaneceram por mais de 24 horas na UTIP.
- **Procedimentos:** Os participantes foram selecionados pelos médicos responsáveis pela pesquisa, por ocasião do internamento na UTI pediátrica do IMIP. A partir da identificação dos casos, foi solicitada aos responsáveis a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

5.7- Definição de termos e variáveis.

5.7.1 – Variáveis demográficas

- **Sexo:** variável categórica nominal dicotômica (masculino / feminino).
- **Idade:** variável numérica contínua expressa em meses, aferida à admissão pelo pesquisador, determinada a partir da data de nascimento do registro de nascimento ou cartão da criança, ou por informação do acompanhante.
- **Procedência:** variável categórica nominal policotômica obtida pelo pesquisador, expressa pelo município de residência da criança, categorizada em: Recife, Região Metropolitana do Recife, interior do estado de Pernambuco e outros estados.

5.7.2 – Variáveis clínicas

- **Estado nutricional:** variável numérica contínua obtida através dos indicadores peso/idade, altura/idade e peso/altura segundo o padrão de crescimento infantil da Organização Mundial de Saúde (OMS-2006). As medidas antropométricas de peso e altura (comprimento) foram realizadas pelos pesquisadores com o emprego de balanças eletrônicas e antropômetros, de acordo com recomendações da OMS. Foram considerados portadores de desnutrição os pacientes que apresentaram escore Z inferior a -2 para qualquer um dos três indicadores.²⁷

- **Tipo de paciente:** Variável categórica nominal dicotômica definida como a principal classe que o paciente se enquadra, classificada como clínico ou cirúrgico.
- **Origem do paciente:** Variável categórica nominal policotômica definida como: outro hospital, emergência do IMIP e enfermaria do IMIP. Obtida pelo pesquisador através do prontuário médico ou informado pelo profissional que solicitou vaga em UTIP.
- **Presença de infecção:** Variável categórica nominal dicotômica (presente/ausente): Infecção suspeita ou comprovada (cultura ou bacterioscopia positiva) causada por qualquer patógeno ou síndrome clínica associada com alta probabilidade de infecção. Evidência de infecção incluindo achados positivos no exame clínico, de imagem, ou de exames laboratoriais, por exemplo, leucócitos em líquido estéril, radiografia de tórax com pneumonia.²⁸
- **Origem da infecção:** Variável categórica nominal policotômica definida como: comunitária aquela adquirida na comunidade, ou seja, com manifestações antes de completadas as primeiras 72 horas da admissão; hospitalar como aquela adquirida em ambiente hospitalar, manifestando-se após 72 horas da admissão. Podendo ser adquirida na unidade onde se realiza o estudo (IMIP) ou em outro serviço.²⁹
- **Diagnóstico a admissão na UTIP:** Variável categórica nominal policotômica, orientada pelo código de informações de doenças (CID), sendo atribuído o

diagnóstico para cada paciente como aquele que se traduziu como causa direta para sua admissão na UTI.

- **Classificação de gravidade:** variável numérica contínua expressa em pontos. O escore de Risco Pediátrico de Mortalidade (PIM 2) foi obtido na admissão do paciente na UTI pelo médico plantonista e foi adotada a mediana (1,1) como ponte de corte para categorização desta variável. Este escore fornece informações sobre a probabilidade de morte de crianças em UTI (Anexo 2).³⁰⁻³³

5.7.3 - Variável desfecho:

Colonização por bactéria produtora de beta-lactamase de espectro estendido

- **Colonização:** Variável categórica nominal dicotômica definida como (Sim/Não). Obtida através da coleta de *swab* retal, pelo pesquisador com envio de amostra para laboratório de microbiologia do IMIP. Foi considerada presente (Sim) o crescimento em coprocultura de bactéria *Klebsiella spp.* que após identificação, antibiograma e testes de sensibilidade foi considerada como *Klebsiella spp.* produtora de beta-lactamase de espectro estendido. (ver processamento das amostras).¹¹ Foi realizada análise para estabelecer os fatores associados a estar colonizado na admissão por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL e os fatores de risco para ser colonizado durante a permanência na UTIP.

5.8 – Procedimentos para acompanhamento dos pacientes:

A aplicação do formulário, a coleta de exames, bem como a conservação e processamento das amostras seguiram o fluxograma (figura 1) proposto para a pesquisa.

5.9 – Procedimentos para coleta dos dados:

5.9.1- Instrumento e procedimento de coleta:

Foi realizado diariamente, pelos pesquisadores, o registro dos dados dos participantes envolvidos no estudo de acordo com a data de entrada, em formulário próprio para a pesquisa. As informações puderam ser obtidas no prontuário médico ou por entrevista com os responsáveis (APÊNDICE 2).

A identificação das bactérias colonizantes do TGI foi realizada por meio de coproculturas através de *swabs* retais colhidos à admissão (primeiras 24 horas) e nos segundo, quinto, sétimo e 14º dias de internamento na UTIP. Foi feito controle microbiológico e de sensibilidade aos antimicrobianos com registro dos resultados em formulário desenvolvido para a pesquisa. (APÊNDICE 3)

As amostras foram coletadas, por dois pesquisadores, com a utilização de material específico fornecido pelo laboratório de microbiologia do IMIP (estilete e tubo de ensaio), levadas imediatamente para setor de microbiologia, onde foram semeadas pelos funcionários deste setor.

5.9.2- Processamento das amostras colhidas por *swab* retal:

- As amostras foram processadas no laboratório de microbiologia do IMIP, por métodos convencionais, não automatizados, conforme o preconizado pelo *Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)*.³⁴

- As amostras foram semeadas por metodologia direta e indireta e os meios utilizados para cultivo das bactérias foram: McConkey Agar e Hektoen Enteric Agar (Himedia Laboratories, Mumbai, India). Os testes TSI (Triple Sugar Iron Agar) e SIM (Sulfide Indole Mortility) foram usados para diferenciar *Klebsiella* spp de outros enterobacilos.³⁴
- Os testes de sensibilidade foram realizados pelo método de disco difusão com cefotaxime 30 ug, ceftazidime 30 ug e ceftriaxone 30ug (Cefar Diagnostics,e São Paulo, Brasil) . Na presença de sensibilidade reduzida a algum destes antimicrobianos foi realizado teste confirmatório para este fenótipo através do teste de aproximação. Neste teste usa-se um disco de amoxicilina com clavulanato (20 ug/10g) (Sensifar Cefar[®], São Paulo, Brasil) no centro da placa e discos de cefotaxime (30 ug), ceftazidime (30 ug) e ceftriaxone (30ug) distantes, centro-centro, 20mm do primeiro. O meio utilizado é Mueller-Hinton. O resultado foi considerado positivo quando se observou um aumento no halo de inibição ou uma zona de distorção entre os discos de cefalosporinas e o disco contendo clavulanato.^{11,37}

5.10-Processamento e análise dos dados:

- **Processamento dos dados:**

Os dados foram digitados em banco de dados criado no programa Epi Info versão 3.5²⁴, em dupla entrada. Foi obtida uma listagem dos dois bancos para comparação e correção de possíveis erros através da revisão dos formulários.

- **Análise dos dados:**

Inicialmente realizou-se análise exploratória dos dados, para descrição da população do estudo, construindo-se tabelas de distribuição de frequência para as

variáveis categóricas e calculando-se medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvios-padrão e intervalos interquartil), dependendo de ser ou não as distribuições gaussianas, para as variáveis quantitativas.

Foi realizada análise para estabelecer os fatores associados a estar colonizado na admissão e os fatores de risco para ser colonizado durante a permanência na UTIP :

- para determinar a associação entre estar colonizado na admissão por *Klebsiella* produtora de ESBL foi realizada análise univariada seguida da análise multivariada utilizando as razões de prevalência.
- para a análise dos fatores de risco para colonização durante a permanência na UTIP foram excluídos os pacientes que já estavam colonizados na admissão. O tempo de permanência na UTIP foi categorizado em dois intervalos, tendo como ponto de corte uma permanência de 7 dias.

Foi aplicado o teste de qui-quadrado de associação e o teste exato de Fisher quando necessário. A comparação de variáveis numéricas entre dois grupos foi realizada pelo teste t de Student ou pelo teste U de Mann-Whitney.

Para a análise multivariada foram selecionadas as variáveis que na análise univariada apresentaram associação com desfecho ao nível de significância de 20%, ou aquelas consideradas de importante plausibilidade biológica.

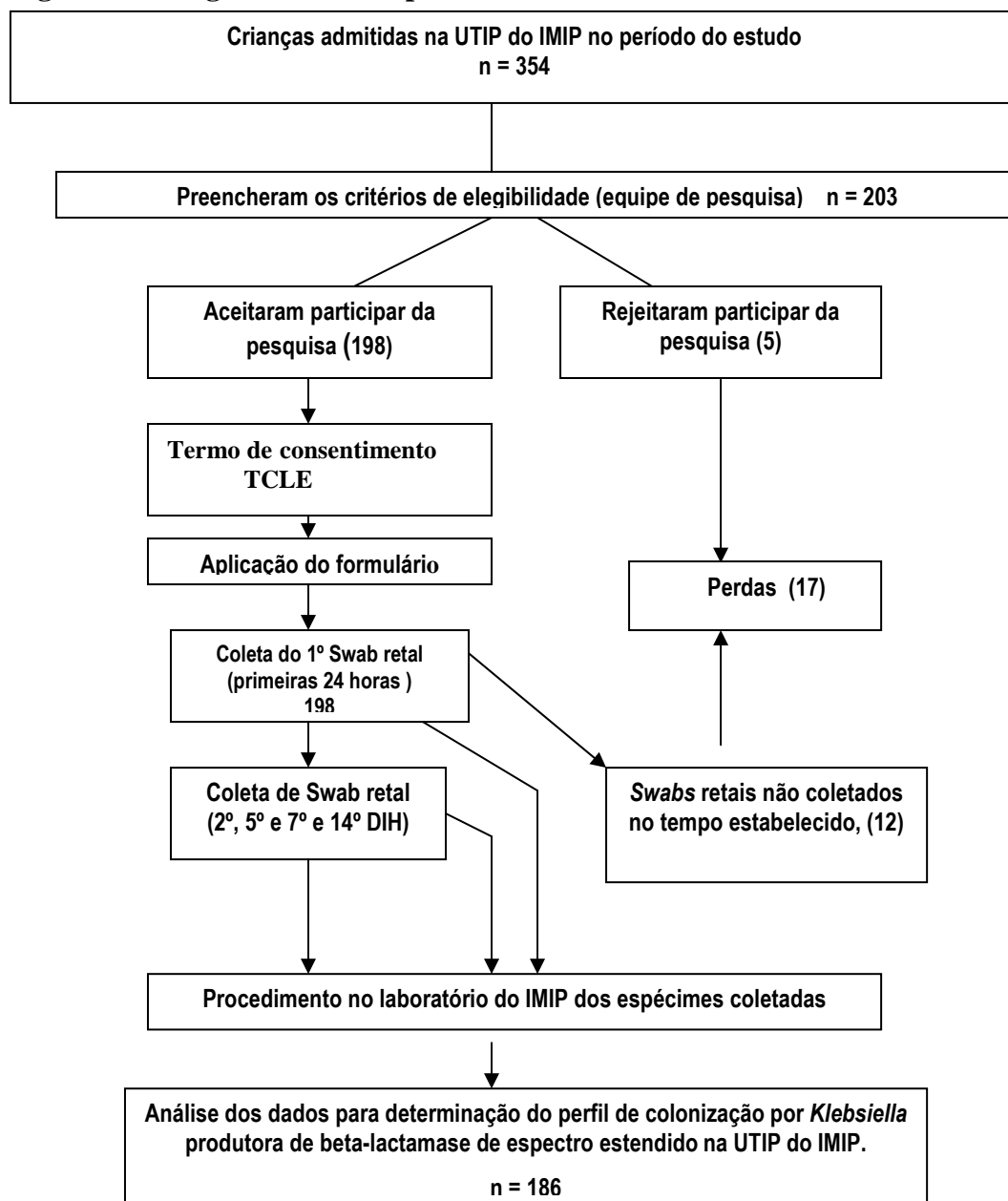
A estimativa das probabilidades das crianças terem colonização por *Klebsiella* produtora de ESBL após cada tempo t foi calculada através do método de sobrevivência usando o risco acumulado. Para a análise de sobrevida utilizou-se o programa R versão 2.6.0 (*The R Foundation for Statistical*

Computing).onde o evento considerado foi colonização até a realização da coprocultura na segunda semana de internamento na UTIP.^{35,36}

5.11 - Limitações metodológicas:

- O cálculo do tamanho da amostra teve como base uma estimativa de colonização do TGI por *Klebsiella* de 20%, porém, a flora microbiana prevalente pode ter sofrido mudanças.
- Alguns fatores de risco relacionados à colonização no momento da admissão não puderam ser investigados, como o uso de procedimentos invasivos e o tempo de internamento prévio em outros serviços de saúde ou em internamento domiciliar.
- Não foram incluídos na análise dos fatores de risco para colonização durante o internamento na UTIP o uso de bloqueadores da acidez gástrica, de corticóides ou de procedimentos invasivos, como a ventilação mecânica.
- O tamanho amostral não foi calculado para permitir a avaliação do risco do desenvolvimento de infecção a partir da colonização, o que seria uma informação complementar importante.

Figura 2: fluxograma de acompanhamento:



VI - Aspectos éticos:

Este projeto foi aprovado no CEP de Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira- IMIP sob o número 964/2007.

VII - Resultados:

Os resultados serão apresentados e discutidos na forma de artigo, o qual já foi publicado na revista *Journal of Hospital Infection* em 10 de julho de 2010.

VIII - Referências:

- 1- Miller MR, Elixhauser A, Zhan C. Patient Safety Events During Pediatric Hospitalizations. *Pediatrics*. 2003;111:1358-66.
- 2- Deep A, Ghildiyal R, Kandian S, Shinkre N. Clinical and microbiological profile of nosocomial infections in the pediatric care unit (PICU). *Indian Pediatrics*. 2004; 41: 1.238-46.
- 3- Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, Fraser VJ. Attributable Cost of Nosocomial Bloodstream Infection in Pediatric Intensive Care Unit Patients. *Pediatrics*. 2005; 115: 868-872.
- 4- Toltzis P. Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in hospitalized children. *Clin Lab Med* 2004;24:363-80
- 5- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multi-drug resistant organisms in healthcare settings, 2006. Atlanta (E.U.A.): Centers for Disease Control and Prevention. 2006.
- 6- Donskey CJ. The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39:219-26.
- 7- Foglia EE, Fraser VJ, Elward AM. Effect of nosocomial infections on length of stay and mortality in the pediatric intensive care unit. *Infect control and hosp epidemiol*. 2007; 28(3):299-306.
- 8- Pessoa-Silva CL, Moreira BM, Almeida VC, Flannery B, Lins MCA, Sampaio JLM, Teixeira LM, Miranda LEV, Riley LW, Gerberding JL. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infec* 2003; 53: 198-206.
- 9- Medeiros EAS, Stempluk, Santi LQ, Sallas J, coordenadores. Curso uso racional de antimicrobianos para prescritores. São Paulo: Organização Panamericana da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública-CGLAB/SVS/MS e Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo; 2008
- 10- Burke JP. Infection Control - A Problem For Patient Safety. *N Engl J Med* 2003; 348: 651-56
- 11- Rossi F, Andreazzi DB. Resistência bacteriana. Interpretando o antibiograma. São Paulo: Ed. Atheneu; 2005. p. 65-94.
- 12- Menezes e Silva CHP, Neufeld PM. Antibióticos e Quimioterápicos. *Bacteriologia e Micologia*. Rio de Janeiro: Ed. Revinter; 2006. p. 42-57.
- 13- Freitas ALP, Machado DP, Soares FSC, Barth AL. Extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella* spp and *Escherichia coli* obtained in a Brazilian teaching hospital: detection, prevalence and molecular typing. *Braz. J. Microbiol.* [serial on the Internet]. 2003
- 14- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar*. Brasília, 2005.
- 15- Coffin ES, Zaoutis TE. Infection Control, Hospital Epidemiology, and Patient Safety. *Infect Dis N Am* 2005;19:647-65
- 16- Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*.1998;280:1233-7.

- 17- Medeiros EAS, Stempliuk, Santi LQ, Sallas J, coordenadores. Curso Medidas de Prevenção e Controle de Resistência Microbiana e Programa de Uso Racional de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. São Paulo: Organização Panamericana da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública- CGLAB/SVS/MS e Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo; 2007.
- 18- Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 to June 2004, issued August 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470-85.
- 19- Pereira AC, Cayô R, Sader HS, Pignatari AC, Gales AC, Jones RN. Susceptibility Patterns of *Klebsiella* spp. isolated in Latin America: Results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997 – 2006). Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; JMI Laboratories, North Liberty, IA, USA.
- 20- Cassettari VC, Silveira IR, Balsamo AC, Franco F. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit linked to onychomycosis in a healthcare worker. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:313-6.
- 21- Mello MJG. Infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva pediátrica [tese doutorado]. Recife: Departamento de Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 2007
- 22- Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk Factors of Nosocomial Infection with Extended-Spectrum Beta-lactamase-Producing Bacteria in a Neonatal Intensive Care Unit in China. *Infection* 2007; 35(5): 339-45.
- 23- Sarginson RE, Taylor N, Reilly N, Baines PB, Van Saene HKF. Infection in prolonged paediatric critical unit: a prospective four-year study based on knowledge of the carrier state. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 839-47.
- 24- EpiInfo, version 3.5. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 2008.
- 25- Toltiz P, Yamashita T, Vilt L, Blumer J. Colonization with antibiotic-resistant Gram-negative organisms in a pediatric intensive care unit. *Critical Care Med* 1997;25:538-44.
- 26- Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, et al: Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974; 2:57-60
- 27- World Health Organization [homepage na Internet]
- 28- Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. *Pediatric Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
- 29- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar*. Brasília, 2005.
- 30- Aragão RCF. Escores Preditivos em UTIP. In: Duarte MVB, Pessoa ZFC, Amorim AMR, Mello MJGM, Lins MM. Rio de Janeiro: Medbook, 2008.3-9.
- 31- F. Shann et al. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med*.1997;23:201-7.
- 32- G.A. Pearson et al. Calibration of the paediatric index of mortality in UK paediatric intensive care units. *Arch Dis Child*. 2001;84:125-128.

- 33- Slater et al. PIM 2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003;29:278-85.
- 34- Clinical Laboratory Standardization Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Wayne, Pennsylvania: NCCLS, 2003.
- 35- Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005.
- 36- Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. *Cad Saúde Pública* 2002; 18:579-94.
- 37- Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. *J Infection* 2003;47: 273-295

IX – ARTIGO ORIGINAL

Title:

**Colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella spp.* in a
pediatric intensive care unit**

Running title:

ESBL-producing *Klebsiella* colonization

Authors:

Sheyla S. S. Levy ¹

Maria-Júlia G. Mello, ^{1,2}

Fernando A. R. Gusmão-filho, ^{1,3}

Jailson B. Correia, ^{1,3*}

Affiliations:

¹Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira,

²Pernambuco School of Health FBV-IMIP,

³Faculty of Medical Sciences, University of Pernambuco, Recife, Brazil.

*Corresponding author: Dr Jailson de Barros Correia. Research Department, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300 – Boa Vista – Recife – PE – CEP 50070-550, Brazil. Tel: + 55 81 21224702 – Fax: + 55 81 21224783 – E-mail: jcorreia@imip.org.br

Summary

A prospective cohort study was performed in order to study the incidence and risk factors for bacterial colonisation by extended-spectrum producing β -lactamase (ESBL) *Klebsiella* spp. in children. The study took place in a paediatric intensive care unit (PICU) in Recife, Brazil, over a five-month period in 2008. Rectal swabs were collected during the first 24 h of admission and on the 2nd, 5th, 7th and 14th days of PICU stay. ESBL-producing strains of *Klebsiella* spp. were detected by Kirby-Bauer disc diffusion and confirmed by double disc synergy testing. A total 186 children were enrolled. Their median age was three years. The overall colonisation with ESBL-producing *Klebsiella* spp. was 14%, but 13 (7%) children were already colonised upon admission. The incidence density of colonisation during PICU admission was 14.2 per 1000 patient-days. On multivariable analysis, the use of third generation cephalosporin ($P = 0.008$) was a risk factor for colonisation. Survival analysis revealed an increase in the accumulated risk of colonisation with the increase in length of stay in the PICU. The present study provides baseline information to guide improved practices in similar settings and direct future studies in relation to the magnitude of cross-infection and effectiveness of infection control interventions.

Keywords: Enterobacteriaceae, Extended-spectrum β -lactamase, Gram-negative, Infection, *Klebsiella* spp., Paediatric intensive care unit.

INTRODUCTION

Healthcare-associated infections (HAIs) are one of the main adverse events affecting hospitalised children, especially those admitted to intensive care units.¹ HAIs lengthen hospital stay and increase morbidity and mortality rates as well as treatment costs.^{2,3} While approximately one in every four HAI episodes is caused by multidrug-resistant organisms (MDR) organisms, an increasingly larger proportion of these are due to extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing bacteria.^{4,9}

Studies on bloodstream infections in children hospitalised in paediatric intensive care units (PICU) show that *Klebsiella* spp. are among the main causes of HAI, accounting for 18% of the total number of isolates.⁴ Moreover, there is evidence that community or hospital-acquired gastrointestinal colonisation by ESBL-producing bacteria, such as *Klebsiella* spp., may lead to invasive infections.^{3,10-13}

The risk of becoming colonised by MDR organisms has been shown to be associated with patient-related factors such as age, comorbidities, impaired nutritional status and poor immune responses. In addition, health care associated factors, such as invasive procedures and previous use of antimicrobial agents, favour colonisation.¹⁰ While the identification of patients at risk of or becoming colonised with ESBL-producing bacteria could potentially contribute toward the prevention and control of HAI, there are surprisingly few studies addressing this issue in children within hospital settings.¹²

METHOD

A prospective cohort study was carried out at the PICU of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), a large teaching hospital located in Recife (population 1.5 million), Northeast Brazil. Patients admitted to the PICU aged

□18 years were enrolled consecutively between January and May 2008. Children were followed up on a daily basis. Patients who remained less than 24 hours in the PICU and those admitted for intermediate care were excluded. Colonisation with ESBL-producing *Klebsiella* spp., defined as a positive rectal swab, was the primary outcome. The study was approved by the local Ethics Committee. Patients were enrolled after parents/guardians had signed consent forms.

Data were recorded onto a standardised form and included information on age, gender, nutritional status, length of stay in hospital and in PICU, whether the patient had been transferred from another hospital, evidence of infection upon admission, previous use of antibiotics and reason for admission (either a surgical or medical condition). Severity was assessed by the Paediatric Mortality Index 2 (PIM 2).

Rectal swabs were collected upon admission (first 24 h) as well as on the 2nd, 5th, 7th and 14th days of stay in the PICU. Specimens were immediately taken to the hospital microbiology laboratory and plated on to MacConkey and Hektoen Enteric Agar (Himedia Laboratories, Mumbai, India). Isolates with the appropriate colonial morphology were subcultured and confirmed to be oxidase-negative Gram-negative bacilli. TSI (Triple Sugar Iron Agar) and SIM (Sulfide Indole Motility) tests were used to differentiate *Klebsiella* spp. from other enteric bacilli.¹⁴ Isolates were screened by disc diffusion with cefotaxime 30 µg, ceftazidime 30 µg and ceftriaxone 30 µg discs (Cefar Diagnostics, Sao Paulo, Brazil). In the presence of a reduced susceptibility to any of these, a phenotypic confirmatory test (double disc approximation test) was performed. This consisted of inoculating on to a Mueller-Hinton agar plate and placing a commercially available amoxicillin-clavulanic acid (20 µg/10 µg) (Sensifar Cefar®, Sao Paulo, Brazil) in its centre. Discs containing ceftazidime (30 µg), cefoperazone (30 µg) and cefotaxime (30 µg) were applied 20 mm apart centre to centre. The test was

considered positive in the presence of an enhancement or distortion of the zone of inhibition between either of the cephalosporin discs and the clavulanate containing discs.¹⁵

Epi Info software version 3.5 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) was used for sample size calculation and data analysis. A sample of 182 children was found to be adequate for a level of significance of 5% and a β -error of 20%, assuming the power to detect a difference of at least two-fold in the risk ratio. The expected frequency of colonisation (20%) was assumed from a recent cohort study performed at the same PICU.¹⁶ To anticipate possible exclusions, we aimed to enrol 200 individuals. After double data entry, univariate analysis was performed to select variables showing an association with the acquisition of ESBL-producing *Klebsiella* spp. during PICU stay. Variables showing associations with $P \leq 0.2$ were selected for inclusion in the multivariate model. For these analyses, patients who were already colonized upon admission were excluded. The R software version 2.6.0 was used for survival analysis (The R Foundation for Statistical Computing). The accumulated risk was used to estimate the likelihood of acquisition of an ESBL-producing *Klebsiella* after each time t in the PICU.^{17,18}

RESULTS

Throughout the study period, 203 of the 354 children admitted to the PICU fulfilled the eligibility criteria. Seventeen were excluded (9%), five due to failure to obtain informed consent and 12 patients due to inadequate rectal *swab* specimens. Hence, 186 children were enrolled in the cohort. Their median age was three years (ranging from nine days to 16 years). There was a slight predominance of males (52%) and about one-third (34%) had malnutrition (a z-score of less than -2 on the weight-for-

age curve). Nearly half of the patients (49%) were admitted to the PICU for medical conditions and 7% were transferred from other hospitals. The patients were followed up for a median of four days.

Fifty-nine had a confirmed or suspected infection on admission. Forty-four were community-acquired, including viral (dengue fever), bacterial (pneumonia, peritonitis, meningococcal infection, pertussis) and parasitic diseases (kala-azar). Fifteen cases had hospital-acquired infections, but none was due to *Klebsiella* spp.

Nearly 70% (123) of the patients were on some type of antimicrobial regimen, including third-generation cephalosporins, as the commonest reason for antimicrobial use was as prophylaxis for surgical procedures. ESBL-producing *Klebsiella* spp. were isolated in 26 patients (14%), but 13 patients (7%) were already colonised upon admission and were excluded from further analysis. The incidence density of colonisation was 14.2 per 1000 patients-days. In the univariate analysis of risk factors for colonisation during stay in PICU, the following variables were selected for inclusion in the multivariable model ($P < 0.2$): presence of infection upon admission ($p = 0.010$); transfer from another hospital ($P = 0.038$); use of any antimicrobial agent ($p = 0.094$); receipt of third-generation cephalosporin ($P < 0.001$); time of use of this class of antimicrobial agent in the PICU until the onset of colonisation ($P < 0.001$). Patients who became colonised had a higher mean stay in the PICU (19 days) than those who remained uncolonised (mean = 6.2 days; $P = 0.009$) (Table 1).

The multivariate logistic regression analysis showed that the use of a third-generation cephalosporin remained significantly associated with colonisation by ESBL-producing *Klebsiella* spp. ($P = 0.008$). Length of stay in the PICU greater than seven days showed a trend, although this was not significant ($P = 0.054$). The survival analysis revealed an increase in the accumulated risk of colonisation by ESBL-

producing *Klebsiella* spp. with the increase in length of stay in the PICU (Figure 1 and Table II).

DISCUSSION

In the present study, the rate of colonisation by ESBL-producing *Klebsiella* spp., including patients already colonised upon admission and those colonised during their stay in the PICU, was 14% (26/186). This finding is comparable to that described by Kader *et al.*, who found a general colonisation rate of 13% (17/128) in children in Saudi Arabia, and that by Toltzis *et al.*, who found an overall prevalence of 20% of Gram-negative colonisation in a PICU in the USA.^{19, 20} However, Mammina *et al.* found a higher rate of ESBL-producing *Klebsiella* spp. in a neonatal ICU (55.2%).²¹ Similarly in a study carried out in a neonatal ICU in Brazil, Pessoa-Silva *et al.* found a β -lactamase-producing *Klebsiella* spp. colonisation rate of 54.8% and a mean length of stay in the ICU prior to colonisation of nine days.⁷ Based on the analysis of the patients with infection and the results of the surveillance cultures, the authors found that nearly all infected patients (92%) had been previously colonised. On average, five days were needed for the infection to be diagnosed after the detection of the colonisation.

Here we report that 7% of the patients were colonised by ESBL-producing *Klebsiella* spp. on admission to PICU. Whether this colonisation had been acquired in the community or in the wards is unknown. The initial swabs were collected in the first 24 h of PICU admission and this may explain the lower frequency of colonisation when compared to other studies. Mammina *et al.* found that 24% of children were already colonised prior to the first specimen collection, which occurred on average more than four days after admission.²¹

In the present study, the length of stay in the PICU was three times higher in colonised than in non-colonised children. Moreover, staying in the PICU for more than seven days showed a trend, although not significant ($P = 0.054$), as a risk factor for colonization with ESBL-producing *Klebsiella* in the multivariate analysis. Furthermore, the survival analysis revealed an increase in the accumulated risk of colonisation by ESBL-producing *Klebsiella* spp. with the increase in length of stay in the PICU. Despite the possible role of confounding, these findings are in agreement with other studies. In a case-control study in an adult ICU in Germany, Wendt *et al.* also found an association between length of stay in the ICU and the risk of colonisation by Enterobacteriaceae resistant to third-generation cephalosporin; mean length of stay in the ICU was 9.61 and 7.05 days for the cases and controls, respectively.²² In a study carried out at two neonatal units in England, Millar *et al.* found a colonisation rate with *E. coli* of 27% and with *Klebsiella* spp. of 45.2% in patients with more than two weeks of hospitalisation.⁶ The proportion of multidrug resistance of these strains was 80% and 41%, respectively. Toltzis *et al.* found that colonised patients had remained in the PICU an average of 13.7 days, whereas non-colonised individuals had remained in the PICU for 4.9 days.²⁰ Mammina *et al.* also identified length of stay in the ICU as an important risk factor for patients colonised by more than one type of bacterium.²¹

In the present study, the use of third-generation cephalosporin remained an independent risk factor for colonisation by ESBL-producing *Klebsiella*. The use of antimicrobial agents is a well recognised risk factor for the development of antimicrobial resistance.^{12,24} Wendt *et al.* found an association between the previous use of antibiotics and colonisation by MDR organisms.²² In a study carried out in a neonatal unit, the principal risk factors associated to infection by MDR were very low birth weight and previous use of antimicrobial agent.²³ In the present study, the previous use

of antibiotics of any class was not identified as a risk factor. However, the use of third-generation cephalosporin was an independent risk factor when compared to those that had not used this drug or had used another class of antimicrobial agent. The time of use of third-generation cephalosporin was also analysed, but did not remain in the final multivariate analysis model. Mammina *et al.* found that the time of exposure to antimicrobial agents in newborns colonised with MDR organisms was longer (8 days) than in babies colonised by other Gram-negative bacteria (2.3 days) or those not colonised (5.5days), suggesting that longer exposures may exert a higher selective pressure for MDR organisms.²¹ In the same study, among the 21 newborns who received third-generation cephalosporin, 81% were infected by MDR organisms.²¹ Toltzis *et al.* found no statistical significance in the multivariate analysis between exposure to antimicrobial agents and colonisation by MDR organisms in a PICU.²⁰

A number of factors, acting either alone or jointly, may contribute towards colonization of the gastrointestinal tract by ESBL-producing *Klebsiella* spp. A few years after the introduction of third-generation cephalosporins, enzymes that hydrolyze these and other beta-lactamic agents were described.²⁵ Furthermore, an increase has been observed in the frequency of colonisation and infection by ESBL-producing *Klebsiella* spp., which suggests an important association between these two phenomena.^{26,27} It is important to clarify whether this is colonisation by new strains in the hospital setting during admission in an ICU and to determine whether the length of stay in the unit may be considered an important risk factor for colonisation. Sargisson *et al.* carried out a descriptive study to determine the frequency and aetiology of HAI in PICUs in England and showed that about two-thirds of the episodes of HAI in children were due to micro-organisms found in their flora on admission.¹³

The present study had some limitations. It was not possible to investigate adequately risk factors related to colonisation upon admission or to assess the risk of developing infection in colonised children, which would have been important complementary information. Nevertheless, the present study is the first to describe the incidence and risk factors for colonisation by ESBL-producing *Klebsiella* spp. in a PICU in northeast Brazil. It provides baseline information to guide improved practices in similar settings and direct future studies relating to the magnitude of cross-infection and effectiveness of infection control interventions.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to acknowledge the contributions of Ms A. P. Lopes, Mr J. N. Figueirôa, Mr A.T. de Sá and Mrs W. Barbosa Calábria for their help with data collection, statistical procedure and bacteriology methods.

Table 1: Univariate and multivariate analyses of risk factors for colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella* spp during stay in the PICU between January and May 2008 .

Variables	Colonised 13(7,5)	Non-colonised 160 (92,5)	RR (95%CI)	P-value
Univariate analysis				
Male gender	7 (7.9)	82 (92.1)	1.10 (0.38 – 3.14)	0.850
Age (mean in months)	62	55.4	–	0.660
Malnutrition (weight/age z score < - 2)	5 (8.5)	54 (91.5)	1.20 (0.40-3.50)	0,74
Clinical indication for admission	8 (9.6)	75 (90.4)	1.73 (0.59 - 5.1)	0.300
Transference from other hospital	3 (27.3)	8 (72.7)	4.41 (1.41 - 13.8)	0.039
Infection upon admission	8 (15.4)	44 (84.6)	3.72 (1.27 – 10.84)	0.010
Use of AM** in PICU	12 (10.1)	115 (90.6)	5.44 (0.72 – 40.82)	0.094
Days of AM use in PICU greater than 2	7 (7.3)	89 (92.7)	0.93 (0.33 – 2.67)	0.900
Use of CIII**** in PICU	5 (27.8)	13 (72.2)	5.38 (1.97 – 14.7)	< 0,001
Use of CIII in PICU for more than 2 days	4 (30.8)	9 (69.2)	5.47 (1.94 – 15.4)	< 0,001
PIM 2**** > 1.1	6 (7.5)	74 (92.5)	0.99 (0.35 – 2.84)	0.990
Stay in PICU (mean in days)	19	6.2	–	0.009
Multivariate analysis			OR (95% CI)	P-value
Use of CIII			5,73 (1.57 – 20.95)	0.008
Stay in PICU \geq 7dias			3.25 (0.98 – 10.8)	0.054

Table 2: Accumulated risk of becoming by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. in a cohort of children admitted to a PICU between January and May 2008

LOS in PICU (days)	No. of patients at risk	No. of events	Accumulated risk	95 % CI
2	173	6	0.035	0.007-0.064
5	97	2	0.056	0.016-0.097
7	56	4	0.130	0.047-0.213
14	19	1	0.184	0,050-0.319

LOS in PICU, Length of stay in paediatric intensive care unit; CI, confidence interval

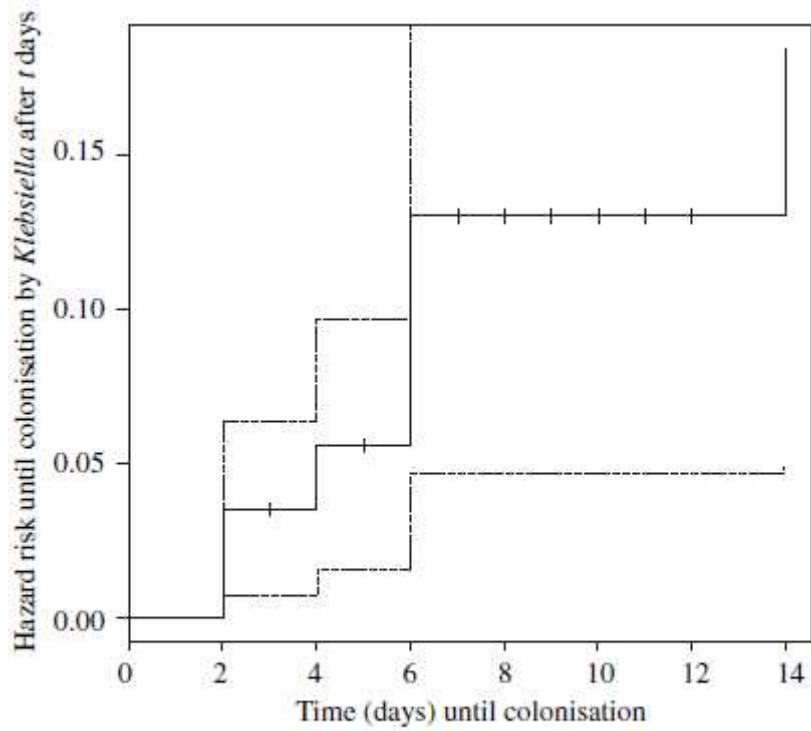


Figure 1. Accumulated risk (confidence interval: dashed line) of becoming colonised by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella* spp. in a cohort of children admitted to a paediatric intensive care unit between January and May 2008.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Do total de crianças admitidas gravemente na UTIP do IMIP, 14% sofreram colonização por cepas de *Klebsiella* produtoras de beta-lactamase de espectro estendido, agente potencialmente causador de IRAS. Metade dessas crianças já estava colonizadas por esse germe no momento da admissão. A permanência por mais de 7 dias e o uso de cefalosporina de terceira geração foram os principais fatores de risco relacionados à colonização do TGI. Culturas de vigilância para identificar os pacientes colonizados por *Klebsiella* produtoras de ESBL podem ser úteis em unidades com alta prevalência de IRAS por estas bactérias, permitindo estabelecer medidas precoces de bloqueio epidemiológico.

REFERENCES

- 1- Miller MR, Elixhauser A, Zhan C. Patient safety events during pediatric hospitalizations. *Pediatrics*. 2003;**111**:1358-1366.
- 2- Deep A, Ghildiyal R, Kandian S, Shinkre N. Clinical and microbiological profile of nosocomial infections in the pediatric care unit (PICU). *Indian Pediatr*. 2004; **41**: 1238-1246.
- 3- Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, Fraser VJ. Attributable cost of nosocomial bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2005; **115**: 868-872.
- 4- Foglia EE, Fraser VJ, Elward AM. Effect of nosocomial infections on length of stay and mortality in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; **28**:299-306.
- 5- Burke JP. Infection Control - A problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; **348**: 651-656
- 6- Millar M, Philpott A, Wilks M, *et al*. Colonization and persistence of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae strains in infants nursed in two neonatal intensive care units in East London, United Kingdom. *J. Clin. Microbiol*. **2008**; 46: 560-567.
- 7- Pessoa-Silva CL, Moreira BM, Almeida VC, *et al*. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infec* 2003; **53**: 198-206.
- 8- Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection* 2007; **35**: 339-345.
- 9- Toltzis P. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized children. *Clin Lab Med* 2004;**24**:363-380.
- 10- Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infec Dis* 2004;**39**:219-226.
- 11- Lakshmi KS, Jayashree M, Singhi S, Ray P. Study nosocomial primary bloodstream infection in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2006; **53**: 87-92.
- 12- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multi-drug resistant organisms in healthcare settings, 2006. Atlanta (E.U.A.): Centers for Disease Control and Prevention. 2006.
- 13- Sarginson RE, Taylor N, Reilly N, Baines PB, Van Saene HKF. Infection in prolonged paediatric critical unit: a prospective four-year study based on knowledge of the carrier state. *Crit Care Med* 2004; **32**: 839-847.
- 14- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard*. Wayne: PA. NCCLS ; 2003.
- 15- Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. *J Infection* 2003;**47**: 273-295
- 16- Mello MJG, Albuquerque MFPM, Lacerda HR, Barbosa MTS, Ximenes RAA. Healthcare-associated infection in a pediatric intensive care unit- a prospective study. *Pediatr Crit Care Med* 2010;**11**: 246-252
- 17- Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005.

- 18- Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad Saúde Pública* 2002; **18**:579-594 [In Portuguese].
- 19- Kader AA, Kumar A, Kamath KA. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients and asymptomatic healthy individuals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**:1114-1116
- 20- Toltiz P, Yamashita T, Vilt L, Blumer J. Colonization with antibiotic-resistant Gram-negative organisms in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1997; **25**:538-544.
- 21- Mammina C, Carlo P, Cipolla D, et al. Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *Am J Infection Control* 2007; **35**:222-230.
- 22- Wendt C, Lin D, von Baum H. Risk factors for colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae. *Infection* 2005, **33**: 327-332.
- 23- Singh N, Patel AM, Leger MM, et al. Risk of resistant infections with Enterobacteriaceae in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2002, **21**: 1029-1033.
- 24- Kola A, Holst M, Chaberny I.F, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. *J Hosp Infect* 2007; **66**: 46-51.
- 25- Bisson G, Fishman ON, Patel JB, Edeltsein PH, Laubenbach E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; **23**: 254-60.

Apêndice 01

Termo de consentimento

Eu, _____
, _____ (grau de parentesco) e responsável pelo (pela) menor
_____ paciente que se encontra
hospitalizado (hospitalizada) na UTI Pediátrica do _____, com o registro
_____, declaro que fui devidamente informado (informada) pela entrevistadora
_____ sobre a pesquisa “colonização por *Klebsiella*
produtora de β -lactamase de espectro estendido em crianças internadas em unidade de terapia intensiva”

Eu entendi que:

1. Meu filho (minha filha) continuará a ser atendido (atendida) no _____, com toda a atenção e cuidados que precisa, mesmo se eu não deixar que ele (ela) faça parte da pesquisa.
2. O atendimento médico não vai ser mudado por causa da pesquisa.
3. A pesquisa não traz nenhum risco para meu (minha) filho (filha).
4. Que a pesquisa dura o tempo que a criança fica na UTI e até dois dias após a saída da UTI.
5. Que responderei a um questionário e só quem vai saber a minha identidade são as pessoas responsáveis pelo estudo.
6. Que posso ter informações sobre as etapas da pesquisa, quando eu precisar.
7. Que posso recusar em qualquer momento a continuar participando da pesquisa sem que isso mude a atenção e os cuidados que meu filho (minha filha) vai receber no IMIP.
8. O resultado da pesquisa e a publicação vão ser feitos sem o meu nome e o (a) do meu filho (minha filha) e entre os profissionais que estudam o assunto.

Fui convidado (convidada) a deixar que meu filho (minha filha) faça parte da pesquisa, e declaro que concordo, sem para que para isso tenha sido forçado (forçada) ou obrigado (obrigada).

Recife, de de

Assinatura ou impressão datiloscópica

Nome legível

Assinatura do responsável pelo estudo

Nome legível

Pesquisador:

12) Indicação de UTIP	1) Problemas Cardiocirculatórios () 2) Problemas Hematológicos () 3) Pós-operatório () 4) Problemas Gastrointestinais () 5) Problemas Metabólicos ()	6) Problemas Neurológicos () 7) Problemas Respiratórios () 8) Causas externas () 9) Outros diagnósticos ()
13) Classificação de gravidade do paciente	CCS 1) C () 2) D () 3) E ()	

PIM 2 (Paediatric Index of Mortality) Parte superior do formulário

Variáveis	Valores (1= sim, 0=outros)
Admissão eletiva	SIM () NÃO ()
Recuperação pós procedimento	SIM () NÃO ()
Bypass cardíaco	SIM () NÃO ()
Diagnóstico de alto risco	0• NENHUMA DAS ABAIXO () 1• parada cardíaca fora do hospital () 2• imune deficiência severa combinada () 3• leucemia / linfoma após primeira indução () 4• hemorragia cerebral () 5• cardiomiopatia ou miocardite () 6• síndrome ventrículo esquerdo hipoplásico () 7• infecção por HIV () 8• insuficiência hepática é a causa da admissão () 9• doença neuro degenerativa ()
Diagnóstico de baixo risco	0• NENHUMA DAS ABAIXO () 1• asma – principal causa da admissão () 2• bronquiolite – principal causa da admissão () 3• crupe – principal causa da admissão () 4• apnéia obstrutiva do sono () 5• cetoacidose diabética ()
Nenhuma resposta das pupilas à luz (> 3 mm e ambas fixas)	> 3 mm e ambas fixas () outra () desconhecida ()
Ventilação mecânica (qualquer duração durante primeira hora na UTI)	SIM () NÃO ()
PA sistólica (mmHg) - SBP	_____ Desconhecida ()
BE (mmHg) (arterial or sangue capilar)	_____ Desconhecida ()
FiO2*100/ PaO2 (mmHg)	_____ Desconhecida ()

Antibióticos usados:

Antimicrobiano	Início	Término

Saída:

Data: ____/____/____

Tipo: () Alta
() Óbito
() Transferência

Apêndice 03

Formulário 2 - CONTROLE MICROBIOLÓGICO E SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Data da coleta:								
Hora da coleta								
Tipo de cultura								
DIAS DO INTERNAMENTO								
BACTÉRIA ISOLADA S - sensível R - resistente 0- não testado								
1. <i>Ácido nalidixico</i>								
2. <i>amicacina</i>								
3. <i>amoxa + clavulanato</i>								
4. <i>amoxa + sulbactam</i>								
5. <i>ampi + sulbactam</i>								
6. <i>ampicilina</i>								
7. <i>cefalotina</i>								
8. <i>cefepime</i>								
9. <i>cefotaxime</i>								
10. <i>cefoxitina</i>								
11. <i>ceftazidimen</i>								
12. <i>ceftriaxona</i>								
13. <i>ciprofloxacina</i>								
14. <i>cloranfenicol</i>								
15. <i>eritromicina</i>								
16. <i>gentamicina</i>								
17. <i>clindamicina</i>								
18. <i>meropenen</i>								
19. <i>nitrofurantoina</i>								
20. <i>norfloxacina</i>								
21. <i>oxacilina</i>								
22. <i>penicilina</i>								
23. <i>piperacilina + tazoba</i>								
24. <i>sulfa-trimetropim</i>								
25. <i>tetraciclina</i>								
26. <i>ticarcilina + ac. clavula</i>								
27. <i>vancomicina</i>								

Anexo 01:

CCS - SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

A . Paciente em pós- operatório, necessitando de observação de rotina, mas não de cuidados médicos ou de enfermagem intensivos. Esses pacientes geralmente recebem alta da UTI em 48 horas; alguns desses pacientes podem ter sido manipulados em sala de recuperação;

B . Pacientes fisiologicamente estáveis, requerendo observação integral profilática, sem necessidade de cuidados médicos ou de enfermagem intensivos (cuidados médicos equivalentes ao paciente de rotina pós-operatório). Exemplo desses pacientes são aqueles para excluir um infarto do miocárdio e pacientes que estão estáveis, mas ingeriram drogas.

C . Pacientes fisiologicamente estáveis, requerendo monitoramento e enfermagem intensivos (exemplo: paciente estável, em coma ou com falência renal crônica).

D . Pacientes fisiologicamente instáveis, exigindo cuidados intensivos médicos e de enfermagem, com necessidade de freqüentes reavaliações e ajustes de terapia (exemplo: pacientes com arritmias cardíacas, cetoacidose diabética sem coma, choque séptico, coagulação intravascular disseminada).

E . Pacientes fisiologicamente instáveis, que estão em coma ou choque ($PA \leq 90$ por 3 horas ou necessitando de terapia com drogas vasoativas) ou necessitando de ressuscitação cardiopulmonar e cuidados intensivos médicos e de enfermagem para freqüentes reavaliações.

Anexo 02:

PIM 2 (Pediatric Index of Mortality)

Variáveis	Valores (1= sim, 0=outros)
Admissão eletiva	SIM () NÃO ()
Recuperação pós procedimento	SIM () NÃO ()
Bypass cardíaco	SIM () NÃO ()
Diagnóstico de alto risco	0• NENHUMA DAS ABAIXO () 1• parada cardíaca fora do hospital () 2• imune deficiência severa combinada () 3• leucemia / linfoma após primeira indução () 4• hemorragia cerebral () 5• cardiomiopatia ou miocardite () 6• síndrome ventrículo esquerdo hipoplásico () 7• infecção por HIV () 8• insuficiência hepática é a causa da admissão () 9• doença neuro degenerativa ()
Diagnóstico de baixo risco	0• NENHUMA DAS ABAIXO () 1• asma – principal causa da admissão () 2• bronquiolite – principal causa da admissão () 3• crupe – principal causa da admissão () 4• apnéia obstrutiva do sono () 5• cetoacidose diabética ()
Nenhuma resposta das pupilas à luz (> 3 mm e ambas fixas)	> 3 mm e ambas fixas () outra () desconhecida ()
Ventilação mecânica (qualquer duração durante primeira hora na UTI)	SIM () NÃO ()
PA sistólica (mmHg) - SBP	_____ Desconhecida ()
BE (mmHg) (arterial or sangue capilar)	_____ Desconhecida ()
FiO2*100/ PaO2 (mmHg)	_____ Desconhecida ()

Anexo 03: Termo de aprovação no CEP/IMIP

Instituto Materno Infantil
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica




C Ó P I A

DECLARAÇÃO

Declaro que o Projeto de pesquisa nº 964, intitulado **“Avaliação da implantação de um programa de prevenção de transmissão de bactérias gram negativas multirresistentes em pacientes internados em duas unidades de terapia intensiva pediátricas”**, apresentado pelo Pesquisador **Fernando Antônio Ribeiro de Gusmão Filho**, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, em Reunião Ordinária de 10 de maio de 2007.

Recife, 11 de maio de 2007.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

Anexo 04: Documento de envio do manuscrito

Editorial Manager(tm) for Journal of Hospital Infection
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella* spp. in a pediatric intensive care unit

Article Type: Original Article

Corresponding Author: Dr. Jailson Barros Correia, M.D., Ph.D.

Corresponding Author's Institution: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

First Author: Sheyla S Levy, M.D.

Order of Authors: Sheyla S Levy, M.D.; Maria-Júlia G Mello, M.D., Ph.D.; Fernando A Gusmão-filho, M.D., Ph.D.; Jailson Barros Correia, M.D., Ph.D.

Manuscript Region of Origin: Central/South America

Abstract: This study aimed to determine the incidence and risk factors for bacterial colonization by extended-spectrum producing beta-lactamase (ESBL) *Klebsiella* spp. in children in a pediatric intensive care unit (PICU). A prospective cohort study was carried out in Recife, Brazil, between January and May 2008. Rectal swabs were collected in the first 24 hours of admission and on second, fifth, seventh and 14th days of PICU stay. ESBL-producing strains of *Klebsiella* were identified by Kirby-Bauer disc diffusion. A total 186 children were followed. Their mean age was 4.6 years; one third were malnourished; half were admitted due to clinical conditions; one third had infections upon admission (most community-acquired). Approximately 70% of the patients were on antimicrobials, including third-generation cephalosporins (CIII). The overall colonization rate of ESBL-producing *Klebsiella* was 14%, but 13 (7%) were already colonized upon admission. Median length of stay in the PICU was four days. The use of CIII ($p = 0.000$) and a stay of more than seven days in the PICU ($p = 0.034$) were risk factors for colonization by ESBL-producing *Klebsiella*. Future surveillance and intervention studies are warranted.

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](#)