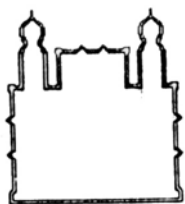


**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER**

**SURTO DE ENTEROBACTÉRIA MULTIRRESISTENTE EM UTI NEONATAL:
DESCRIÇÃO DO IMPACTO DE MEDIDAS MULTIMODAIS ADOTADAS
PARA CONTROLE**

BERNARDO DE FRANÇA PAULA

**Rio de Janeiro
Abril de 2013**



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER**

**SURTO DE DE ENTEROBACTÉRIA MULTIRRESISTENTE EM UTI
NEONATAL: DESCRIÇÃO DO IMPACTO DE MEDIDAS MULTIMODAIS
ADOTADAS PARA CONTROLE**

BERNARDO DE FRANÇA PAULA

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador:

Maria Elizabeth Lopes Moreira

Co-orientadora:

Denise Cotrim da Cunha

**Rio de Janeiro
Abril de 2013**

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo primeiramente a DEUS, minha maior inspiração e fonte de força. Aquele que foi e é peça fundamental na minha vida, que me deu condições de percorrer esta longa carreira em todas as etapas.

À minha mãe Leila, que com sua garra e coragem, sempre esteve disposta a remover todos os obstáculos para que eu pudesse trilhar minha carreira. Pela disposição em me ajudar nos momentos que mais precisei.

À minha esposa Shirley que sempre me incentivou e perseverou me motivando em todos os momentos. Pela compreensão nos momentos que estive ausente para me dedicar aos estudos. Pela força e encorajamento nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que colaboram e estiveram presentes em todas as etapas da pós-graduação

Aos familiares que acreditaram em mim e motivaram-me a continuar.

Aos professores e coordenadores que conheci durante estes dois anos, que me mostraram o caminho a percorrer e que apostaram em mim, incentivando-me à construção do conhecimento.

Aos orientadores Dr. Manoel de Carvalho, Dr^a Maria Elizabeth Lopes Moreira e Dr^a Denise Cotrim da Cunha que me conduziram na elaboração desta pesquisa, com todo o suporte e conhecimento para a conclusão da mesma.

Aos funcionários pelo apoio prestado durante vários momentos. Vocês são muito importantes para esta instituição!

Aos irmãos em Cristo que com oração e conselhos, sempre torceram por mim, demonstrando sua preocupação durante todo este período.

Aos amigos e colegas que fizeram parte desta etapa da minha vida, que jamais será esquecida.

Que darei eu ao SENHOR, por todos os benefícios que me tem feito? No caminho da sabedoria me ensinou, e por veredas de retidão me fez andar. Por elas andando não se embaraçarão os meus passos e se correr não tropeçarei. (Salmos 116:2 e Provérbios 4:11-12)

SUMÁRIO

I – INTRODUÇÃO.....	pág 14
II. REFERENCIAL TEÓRICO.....	pág 16
2.1. Enterobactérias multirresistentes.....	pág 16
2.2. Surto de infecção por enterobactérias multirresistentes em UTI neonatal.....	pág 17
2.3 Medidas multimodais para controle de surto.....	pág 18
2.4. Análise genotípica como recurso no controle de surtos.....	pág 20
III. JUSTIFICATIVA	pág 22
IV. OBJETIVOS.....	pág 24
V – ARTIGO 1: SURTO DE ENTEROBACTÉRIA MULTIRRESISTENTE EM UTI NEONATAL: DESCRIÇÃO DO IMPACTO DE MEDIDAS MULTIMODAIS ADOTADAS PARA CONTROLE.....	pág 25
VI – ARTIGO 2: ANALYSIS OF GENOTYPING OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES (ESBL) ENTEROBACTERIACEAE ISOLATED IN NEWBORN INFANTS FROM A INTENSIVE CARE UNIT.	pág 39
VII – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	pág 50
VIII – REFERÊNCIAS.....	pág 52
ANEXOS 1 APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEP/IFF-CONEP	

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Centro para Controle e Prevenção de Doenças
ESBL	<i>Extended-Spectrum Beta-Lactamase</i> – Betalactamase de Espectro Estendido
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
LAPIH	Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar
MRSA	<i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Oxacilina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> – Reação em Cadeia da Polimerase
PFGE	<i>Pulsed Field Gel Electrophoresis</i> – Eletroforese em Gel de Campo Pulsado
PICC	<i>Peripherally Inserted Central Catheter</i> – Cateter Central de Inserção Periférica
POP	Procedimento Operacional Padrão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RN	Recém Nascido
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VRE	<i>Vancomycin-Resistant Enterococci</i> – <i>Enterococcus</i> Resistente à Vancomicina

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

Gráfico 1 – Taxa de mortalidade nos componentes neonatal precoce, neonatal tardio e pós neonatal, segundo grupo de causas – Brasil, 1990/2008.....pág 22

ARTIGO 1

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos RN colonizados por ESBL.....pág 30

Tabela 2. Distribuição dos microrganismos isolados.....pág 30

Gráfico.1 – Densidade de incidência de Colonização e pacientes-dia/mês na unidade (2010-2011)pág 31

ARTIGO 2

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of infants colonized by ESBL microorganisms.....pág 43

Table 2 - Distribution of clones by type of ESBL-producing species.....pág 44

Figure 1 - Incidence density of Colonization and patients/day in the unit (2010-2011)pág 43

Figure 2 - Dendogram and PFGE showing *K.pneumoniae* strains with distinct profiles.....pág 44

Figure 3 - Distribution of *Klebsiella pneumoniae* during the outbreak period (clone A).pág 45

RESUMO

Introdução: as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de recém-nascidos (RN) tem um grande impacto na morbidade e mortalidade, além de prolongamento da internação, e aumento de custos hospitalares. Vários são os fatores de risco descritos para a ocorrência de infecção neonatal. O uso contínuo e, muitas vezes inadequado, de antimicrobianos tem favorecido a seleção de cepas de microrganismos multirresistentes. Dentre estes, as enterobactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) vem ganhando importância pela ocorrência cada vez mais frequente, principalmente em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) e pediátrica, pelo seu difícil controle e impactos na saúde decorrentes destas infecções.

Objetivo: descrever o impacto de medidas multimodais adotadas para controle de surto de colonização de enterobactérias multirresistentes em uma UTI Neonatal.

Materiais e Métodos: trata-se de estudo transversal descritivo realizado em uma unidade de tratamento intensivo neonatal com capacidade para 40 leitos, localizada em uma maternidade privada. A ocupação média mensal é de 783 pacientes-dia. O período estudado contemplou os meses de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. As características demográficas dos recém-nascidos colonizados por bactérias multirresistentes, a identificação microbiológica e a genotipagem das amostras foram coletadas nos prontuários médicos e registros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição. As amostras de *swab* foram submetidas à análise genotípica utilizando eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE – *pulsed field gel electrophoresis*) e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR – Polymerase Chain Reaction). Ao longo do surto foram tomadas diversas medidas

multimodais, agrupadas em 4 categorias: higienização das mãos, alterações na rotina de limpeza e desinfecção de superfícies e artigos médicos hospitalares, educação continuada da equipe multiprofissional e coortização dos pacientes.

Resultados: durante o período do surto, 1039 RN foram admitidos na UTI. Destes, 73 (7%) foram colonizados por microrganismos produtores de ESBL. A média de tempo entre a admissão e a colonização dos pacientes foi de 18 ± 13 dias (mediana = 18 dias) e a mediana do tempo de internação dos pacientes na unidade 28 dias. A média do peso de nascimento dos colonizados foi de 1767 gramas (± 817) e a idade gestacional de 32 semanas. O microrganismo mais prevalente foi *Klebsiella pneumoniae* (84%). Dos 73 colonizados, 34 tiveram as amostras submetidas à genotipagem onde foi detectado o mesmo clone em 47% das amostras de *Klebsiella pneumoniae*. Sugere-se que este clone tenha se estabelecido na UTI, podendo ser a possível fonte de disseminação e transmissão de genes de resistências na unidade. As medidas multimodais foram implementadas e mantidas durante todo o período do surto e o controle (erradicação) foi alcançado entre junho a setembro de 2011.

Conclusão: as medidas multimodais adotadas neste estudo tiveram um grande impacto para erradicação do surto, e devem ser tomadas simultaneamente pois não há como inferir qual foi a de maior eficácia. A genotipagem é uma ferramenta que trouxe grande contribuição para compreensão da dinâmica do surto. As medidas multimodais adotadas para controle e erradicação do surto devem ser constantemente discutidas entre os profissionais de saúde e devem fazer parte da rotina de assistência de pacientes hospitalizados.

Palavras-chave: Colonização bacteriana, Enterobactérias multirresistentes; infecção neonatal, controle de infecção

ABSTRACT

Introduction: infections related to the care of newborn infants prolong hospital stay, increase costs and have a major impact on morbidity and mortality. The frequent and sometimes unnecessary use of broad spectrum antibiotics in neonatal intensive care units (NICU) has contributed to the increasing incidence of multiresistant microorganisms, specially Extend-Spectrum β -lactamase (ESBL) producing enterobacteriaceae.

Objective: to describe the impact of multimodal measures taken to control the outbreak colonization of multiresistant Extend-Spectrum β -lactamase producing enterobacteriaceae in a neonatal ICU.

Materials and Methods: this was a cross sectional study conducted in a neonatal intensive care with a capacity of 40 beds, located in a private maternity hospital. The monthly average occupancy was 30 patient-days. The study period included the months from January 2010 to December 2011. The demographic characteristics of newborns colonized by multiresistant bacteria, microbial identification and genotyping of samples were collected from the medical records and also the records from the hospital's commission of infection control. The *swab* samples were submitted to genotypic analysis using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and Polymerase Chain Reaction (PCR). Throughout the outbreak were taken several multimodal measures grouped into 4 categories: hand hygiene, changes in routine cleaning and disinfection of surfaces, staff education and cohorting of patients.

Results: during the outbreak period, 1039 newborns were admitted to the NICU. Out of these, 73 (7%) were colonized by ESBL-producing microorganisms. The average time between admission and colonization of

patients was of 18 ± 13 days. (Median = 18 days). The median length of stay was 28 days. The mean birth weight was 1767 (± 817) grams and gestational age was 32 weeks. The most prevalent organism was *Klebsiella pneumoniae* (84% of the patients). Out of the 73 patients colonized by ESBL-producing enterobacteriaceae, the samples of 34 of them were submitted to genotyping analysis which detected the same clone (clone A) in 47% of the samples of *Klebsiella pneumoniae*. The multimodal interventions for controlling the colonization outbreak was implemented and maintained throughout the entire period of the study. Control of the outbreak and its eradication was reached between June and September 2011.

Conclusion: the multimodal measures adopted in this study had a great impact on the control and eradication of the outbreak. However, since we do not know which one was the most effective, we suggest that these measures are implemented simultaneously. Genotyping analysis is a tool that brought great contribution to understand the dynamics of the outbreak. The high prevalence of the same clone in our patients suggests that this microorganism may have been a possible source of transmission and spread of resistance genes in our unit.

Keywords: Bacterial colonization, Neonatal infection, Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae; infection control.

I – INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de recém-nascidos (RN) tem um grande impacto na morbidade e mortalidade, além de prolongamento da internação e aumento de custos hospitalares¹. Tal acometimento pode provocar futuras consequências na qualidade de vida desta população.

Vários são os fatores de risco descritos para a ocorrência de infecção neonatal. Há fatores de risco relacionados ao recém-nascido (prematuridade, peso de nascimento e patologias relacionadas à prematuridade), fatores clínicos (gravidade da doença, longa permanência e alta tecnologia invasiva) e fatores relacionados à estrutura (força de trabalho, dimensionamento de pessoal e impacto da estrutura e processos)².

O uso contínuo, muitas vezes inadequado, de antimicrobianos tem favorecido a seleção de cepas de microrganismos multirresistentes. Dentre estes, as enterobactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) vem ganhando importância pela ocorrência cada vez mais frequente, principalmente em unidades de terapia intensiva neonatal e pediátrica, pelo seu difícil controle e impactos na saúde decorrente destas infecções³.

Surtos de enterobactérias produtoras de ESBL tem sido descritos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) em todo mundo, já tendo sido reportados na Itália, Reino Unido, China, Argentina, Nigéria, Hungria e Turquia⁴⁻¹¹, destacando-se a *Klebsiella pneumoniae* como o patógeno mais prevalente¹². O principal reservatório destes microrganismos é o trato gastrointestinal dos indivíduos colonizados. As mãos dos profissionais de saúde, são consideradas os principais veículos de transmissão cruzada entre pacientes¹.

O monitoramento da ocorrência de cepas produtoras de ESBL em enterobactérias de interesse clínico pode contribuir para identificar a amplitude do problema, e conhecer melhor o perfil de resistência dos microrganismos isolados nos serviços de saúde¹³. Este processo é fundamental para definir estratégias e medidas mais eficazes no controle e prevenção de colonização e infecção.

O trabalho da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) na vigilância e controle de IRAS gera indicadores de resultado, reflete a qualidade da assistência, e direciona as ações da equipe multiprofissional no controle da disseminação destes microrganismos¹⁴. Portanto, torna-se necessária a adoção de estratégias que previnam e controlem a disseminação destes patógenos. O objetivo do presente estudo é descrever o impacto de medidas multimodais adotadas para controle de surto de colonização de enterobactérias multirresistentes em uma UTI neonatal.

II. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Enterobactérias multirresistentes

As enterobactérias são bacilos Gram-negativos, oxidase-negativos, não formadores de esporos, não álcool-ácido resistentes que constituem a microbiota intestinal. Elas possuem motilidade através de flagelos e apresentam membrana citoplasmática, espaço periplasmático, peptidoglicano e membrana externa. O principal mecanismo de resistência emergente nesta classe de microrganismos é a produção de ESBL, enzimas capazes de hidrolisar todos os antimicrobianos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas de todas as gerações e monobactâmicos), reduzindo as opções terapêuticas³.

Cepas de enterobactérias multirresistentes são endêmicas em vários hospitais do mundo e causadoras de infecções nas populações adulta, pediátrica e neonatal⁴⁻¹¹.

Os microrganismos multirresistentes são responsáveis por aproximadamente 10-20% de todas as IRAS, onde se destacam o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), o *Enterococcus sp* resistente à vancomicina (VRE), os Gram-negativos não-fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, e bacilos Gram-negativos produtores de carbapenamases e de ESBL¹⁵.

À medida que os antimicrobianos β -lactâmicos foram sendo utilizados em larga escala na prática clínica, enzimas de resistência do tipo β -lactamases foram surgindo. Após o descobrimento de uma classe de medicamentos de amplo espectro, novas β -lactamases surgiram e tornaram as bactérias que as produzem resistentes a esses medicamentos¹⁶.

Outro fator preocupante está na forma da aquisição da resistência, pois muitas enterobactérias podem adquiri-la através da troca de material genético contido em plasmídeos, através de um mecanismo de reprodução chamado conjugação bacteriana. Ou seja, uma *Escherichia coli*, ao realizar conjugação com *Klebsiella pneumoniae* pode transferir o mecanismo de resistência. Esta “comunicação” entre microrganismos de diferentes gêneros e espécies configura um alto risco para o surgimento de um surto.

A colonização por bactérias multirresistentes é considerada um fator de risco para a infecção, e na ocorrência de surtos deve ser investigada inclusive em indivíduos saudáveis¹⁷. Quanto mais pacientes colonizados e/ou infectados com microrganismos multirresistentes, maior o risco de outros adquirirem estes microrganismos.

2.2. Surto de infecção por enterobactérias multirresistentes em UTI neonatal

Existem vários estudos que descrevem surtos de enterobactérias multirresistentes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatais pelo mundo¹⁸⁻²¹. A população neonatal, principalmente aquela de muito baixo peso de nascimento, é vulnerável às infecções por estes microrganismos emergentes.

Um estudo realizado por Iregbu & Anwaal na Nigéria em 2007, onde 11 RN tiveram sepse por *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL no período de um ano, foram isoladas 17 amostras de ESBL em RN e 13 no ambiente. A taxa de mortalidade geral na unidade foi de 28,9%, e na vigência de infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL aumentava para 36,4%⁴.

Abdel-Hady e colaboradores durante um ano em uma UTI neonatal, revelaram que uso de ventilação mecânica invasiva (OR: 4,2, CI: 1,6-11), peso ao nascimento <1500 g (OR: 3,2, CI: 1,2-8,3), tempo de internação >15 dias (OR: 4,1, CI: 1,2-14,4), uso de nutrição parenteral (OR: 4,9, CI: 1,1-21,7) e uso prévio de cefalosporina (OR: 4,9, CI: 1,1-21,5) são fatores de risco para infecção por *K. pneumoniae* produtora de ESBL. O mesmo estudo mostra que o risco de mortalidade é maior para recém-nascido com infecção por microrganismo produtor de ESBL (RR=3,1, CI: 1,04-9,1)²¹.

O risco de infecção pode estar associado a fatores do RN como prematuridade, longa permanência, alta tecnologia invasiva, e podendo aumentar com a influência de variáveis externas como força de trabalho, dimensionamento de pessoal, qualidade da estrutura e dos processos de assistência da equipe. Um estudo realizado por Grandi e colaboradores demonstrou que há um maior risco de morbidade e mortalidade quando a razão de número de médicos e profissionais de enfermagem *versus* número de recém-nascidos internados é baixa, não havendo diferença estatisticamente significativa ao comparar unidade públicas e privadas².

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26 de maio/2012 recomenda como requisito mínimo que para o funcionamento de uma UTI neonatal, a proporção de profissional de enfermagem/RN deve ser de um técnico de enfermagem para dois RN, e de um enfermeiro, para no máximo, dez RN.²²

2.3 Medidas Multimodais para controle de surto.

A infecção ou colonização de recém-nascidos, na maioria das vezes,

está associada a múltiplos fatores. O ambiente da UTI neonatal é um local com amplas oportunidades para colonização devido a várias intervenções e utilização de procedimentos invasivos. A partir desta concepção, torna-se necessária a adoção de diversas medidas para controle e prevenção das infecções²³.

Várias organizações como *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), Organização Mundial da Saúde (OMS) e ANVISA tem se esforçado para elaborar estratégias para combater estas infecções que ameaçam a saúde pública, por meio de campanhas como “Aliança Mundial para Segurança do Paciente”²⁴, “Higienização das mãos salva vidas”²⁵, “Campanha para prevenção da resistência microbiana na assistência a saúde”²⁶, dentre outras. Recentemente, a ANVISA lançou um guia para profissionais de saúde sobre atenção à saúde do recém-nascido, onde há um capítulo exclusivo sobre prevenção de infecção nos serviços de saúde e controle de surtos neonatais²⁷.

Não há uma definição consensual sobre medidas multimodais de controle, porém tratam-se de estratégias variadas adotadas e acompanhadas sistematicamente para controle de infecções. Estas são baseadas no conhecimento das oportunidades de colonização e infecção por microrganismos. Prospero e colaboradores descreveram um programa de medidas multimodais para controle de infecção neonatal por bactérias produtoras de ESBL que incluía apoio e envolvimento administrativo, intervenções educativas, orientações e recomendações sobre precaução de contato, introdução de álcool gel para higienização das mãos, auditoria clínica, vigilância e retorno dos resultados laboratoriais para os profissionais de saúde²⁸.

Safdar demonstrou o controle de MRSA através do reforço das medidas de precaução de contato²⁹. Cheng e colaboradores detectaram que a higienização incorreta do ambiente que cerca o paciente pode contribuir para transmissão cruzada de microrganismos multirresistentes entre pacientes³⁰. Uma revisão sistemática de Goddard & Muller, que incluiu 4 estudos controlados sobre intervenções para controle de bactérias produtoras de ESBL, demonstrou que não há pesquisas bem desenhadas capazes de informar a real eficácia das medidas deixando evidente a necessidade urgente de investigação nesta área³¹.

2.4. Análise genotípica como recurso no controle de surtos

A análise molecular vem sendo frequentemente utilizada como uma das ferramentas para controle de surtos por microrganismos multirresistentes incluindo as bactérias produtoras de ESBL. Sua utilização trouxe grande avanço na investigação de surtos, e tem se mostrado útil para detecção de reservatórios, mecanismos de transmissão e disseminação de patógenos hospitalares³². Através desta técnica é possível compreender se a *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL pode ocorrer pela disseminação de um único clone ou ser policlonal¹⁶. Com este recurso, também é possível descobrir se há ocorrência de casos de infecção cruzada e identificar se há uma fonte comum em situações de surto. Desta forma, a genotipagem tem uma relevância clínica significativa, pois pode contribuir para a compreensão e resolução do surto, agregada a outras medidas de controle.

Duas técnicas vem sendo utilizadas em genotipagem: a eletroforese em gel de campo pulsado (*pulsed field gel electrophoresis* - PFGE) e a Reação em

Cadeia da Polimerase (polymerase chain reaction – PCR). A PFGE determina o polimorfismo genético, sendo uma das técnicas de tipagem molecular mais empregadas para o esclarecimento de surtos e de situações endêmicas. O grau de similaridade entre os tamanhos dos fragmentos obtidos demonstra a maior ou menor probabilidade de relação clonal entre os isolados analisados³³. A PCR permite a detecção das sequências gênicas codificadoras de ESBL indicando se há transmissão do mecanismo de resistência por plasmídeos.

Kristóf, em um estudo sobre caracterização de *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca* produtoras de ESBL, encontrou três padrões distintos de PFGE de *Klebsiella pneumoniae* (A, B, E) com produção de SHV-5, e dois padrões distintos de *Klebsiella oxytoca* (C, D) produzindo SHV-12⁸. A epidemiologia molecular de microrganismos produtores de ESBL em uma UTI neonatal ao longo do tempo mostra mudanças substanciais em cepas predominantes⁸. Segundo Conte, através da utilização da genotipagem molecular, é possível detectar a ocorrência de transmissão cruzada por dois genótipos diferentes⁹. Há estudos também que demonstraram que, após detecção de homologia entre as bactérias causadoras de infecção, houve controle do surto através de higienização das mãos e limpeza e desinfecção do ambiente³⁴.

III. JUSTIFICATIVA:

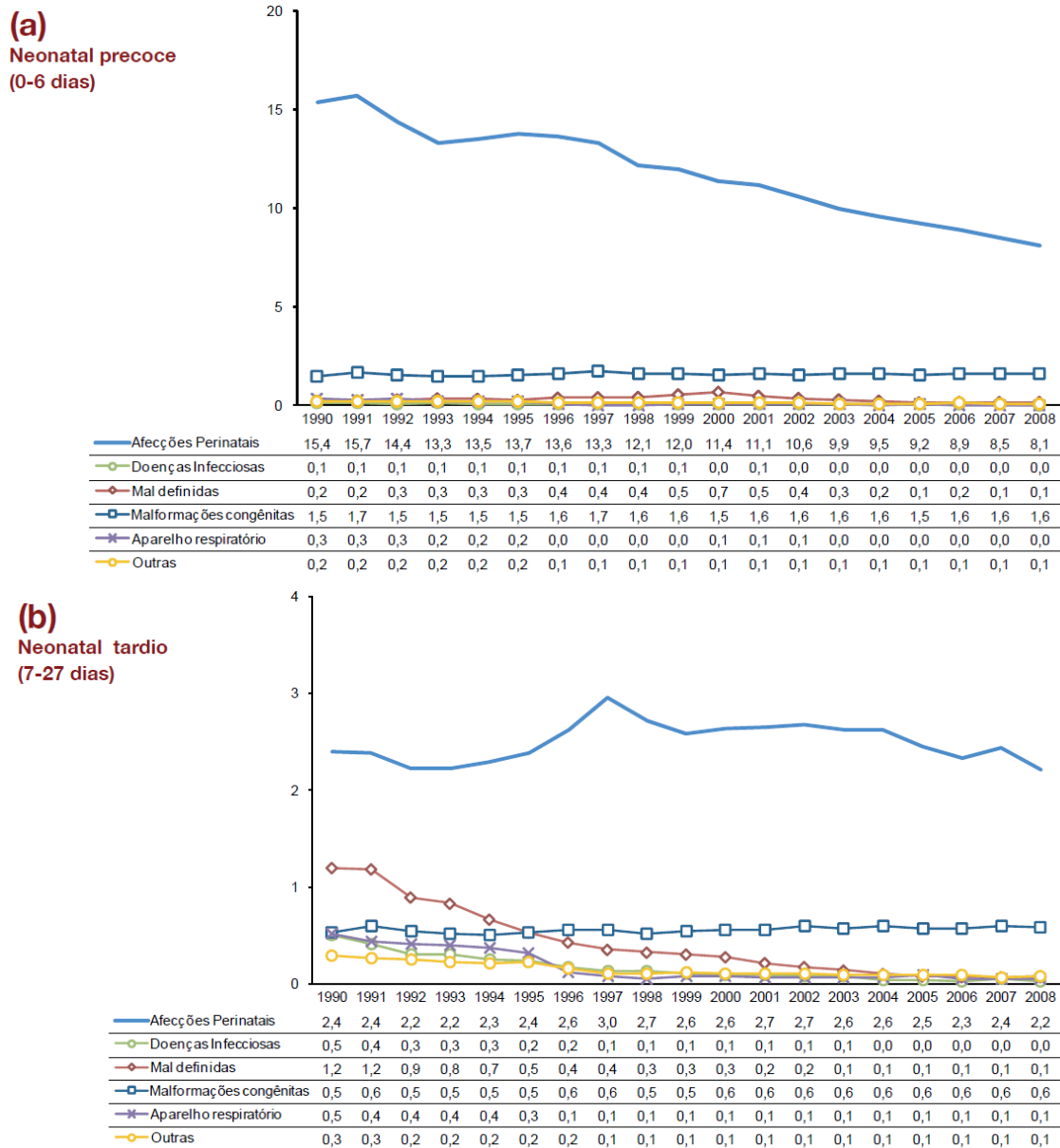
As IRAS afetam mais de 30% dos neonatos, podendo apresentar índices ainda maiores quando comparadas com a população pediátrica (cinco vezes maior)³⁵. As IRAS neonatais, juntamente com outras patologias, estão incluídas no grupo de afecções perinatais e, apesar de terem apresentado uma significativa diminuição ao longo dos anos (47% de redução 1990 até 2008)³⁶ ainda representam a maior causa de mortalidade infantil no Brasil. Neste cenário a atenção ao grupo neonatal se faz necessária, visto que 68% da mortalidade infantil no Brasil é atribuída a este grupo, tendo as afecções perinatais um peso ainda maior, tanto na população neonatal precoce quanto na tardia (gráfico 1).

Uma infecção por bactéria multirresistente em um recém-nascido pode trazer graves impactos na sua sobrevivência e na evolução da patologia de base. Em um estudo epidemiológico realizado em uma UTI de São Paulo com acompanhamento de 236 recém-nascidos, entre 2000 e 2004, a taxa de mortalidade por sepse neonatal por microrganismo produtor de ESBL foi de 43%³⁷. As infecções neonatais também são responsáveis pelo prolongamento da internação e aumento de custos relacionados com tratamento e cuidados de saúde^{38,39}, além de representar um risco de comprometimento no crescimento e desenvolvimento da criança⁴⁰.

Este problema tem sido frequentemente relatado em diversas UTI neonatais do mundo, sendo de difícil controle. A unidade estudada também vivenciou este problema de surto de microrganismos multirresistentes produtores de ESBL o que despertou o interesse pela investigação, compreensão e controle através da implementação das medidas multimodais

descritas na literatura.

Gráfico 1 – Taxa de mortalidade nos componentes neonatal precoce, neonatal tardio e pós neonatal, segundo grupo de causas – Brasil, 1990/2008



Adaptado de Relatório Nacional de Acompanhamento da Mortalidade no Brasil. 2010.

IV. OBJETIVOS

4.1. Geral:

Descrever o impacto de medidas multimodais adotadas para controle de surto de colonização de enterobactérias multirresistentes em uma UTI neonatal.

4.2. Específicos:

- Descrever as características demográficas dos recém-nascidos colonizados;
- Avaliar a densidade de incidência de colonização de microrganismos produtores de ESBL;
- Identificar o momento da colonização dos recém-nascidos após admissão na unidade;
- Identificar a cepa bacteriana envolvida na colonização destes pacientes;
- Descrever as medidas multimodais adotadas para o controle do surto;
- Descrever o impacto destas medidas na evolução do surto;
- Analisar, através de genotipagem, as cepas de enterobactérias produtoras de ESBL isoladas em pacientes colonizados durante o surto na UTI neonatal.

V – ARTIGO 1

SURTO DE COLONIZAÇÃO DE ENTEROBACTÉRIA MULTIRRESISTENTE

EM UTI NEONATAL: DESCRIÇÃO DO IMPACTO DE MEDIDAS

MULTIMODAIS ADOTADAS PARA CONTROLE

RESUMO

Introdução: as infecções em UTI Neonatal representam um grande impacto na morbidade e mortalidade, além de resultarem no prolongamento da internação e aumento dos custos hospitalares. Surtos causados por bastonetes Gram-negativos tem sido cada vez mais relatados em UTI neonatal de diversos lugares do mundo.

Objetivo: descrever o impacto de medidas multimodais adotadas para controle do surto de colonização de recém-nascidos por enterobactérias multirresistentes em uma UTI neonatal.

Materiais e Métodos: trata-se de estudo transversal descritivo realizado em uma unidade de tratamento intensivo neonatal com capacidade para 40 leitos, localizada em uma maternidade privada. O período estudado contemplou os meses de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. As características demográficas dos recém-nascidos colonizados, a identificação microbiológica e a genotipagem das amostras foram coletadas nos prontuários médicos e registros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição. Ao longo do surto foram tomadas diversas medidas multimodais, elaboradas pela CCIH e agrupadas em 4 categorias: higienização das mãos, alterações na rotina de limpeza e desinfecção de superfícies e artigos médicos hospitalares, educação continuada da equipe multiprofissional e coortização dos pacientes.

Resultados: durante o período do surto, 1039 recém-nascidos foram admitidos na UTI. Destes, 73 (7%) foram colonizados por microrganismos produtores de ESBL. A média de tempo entre a admissão e a colonização dos pacientes foi de 18 ± 13 dias (mediana = 18 dias) e o tempo de internação dos pacientes na unidade 28 dias (mediana). A média do peso de nascimento dos colonizados foi de 1767 gramas e a idade gestacional de 32 semanas. O microrganismo mais prevalente foi *Klebsiella pneumoniae* (84%). Dos 73 colonizados, 34 tiveram as amostras submetidas a genotipagem que detectou o mesmo clone em 47% das amostras de *Klebsiella pneumoniae*. Com a implementação das medidas multimodais, observou-se uma queda gradual da densidade de incidência de colonização dos pacientes até a erradicação do surto.

Conclusão: a erradicação de um surto de colonização ou infecção relacionada à assistência à saúde é difícil e onerosa. Não existe uma medida única capaz de erradicar o surto. As medidas multimodais adotadas durante o surto devem fazer parte da rotina de um serviço de saúde garantindo o controle e a segurança dos pacientes.

Palavras-chave: Surto; Enterobactérias multirresistentes; Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; Medidas multimodais.

INTRODUÇÃO

As IRAS na população neonatal constituem um grande problema nas unidades de terapia intensiva. Sua ocorrência causa um grande impacto na morbidade e mortalidade, além de prolongamento da internação, bem como aumento de custos hospitalares¹. Visando a segurança do paciente, diversas medidas tem sido adotadas na prevenção e controle de infecções². Os recém-

nascidos (RN) são mais vulneráveis às infecções devido a imaturidade dos mecanismos de defesa, ao contato constante com profissionais de saúde, e ao número elevado de procedimentos invasivos³.

O uso indiscriminado de antimicrobianos tem favorecido o surgimento de microrganismos multirresistentes de difícil controle. Dentre estes, as enterobactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) vem ganhando importância pela frequência cada vez maior, principalmente em UTI neonatal e pediátrica, pelo seu difícil controle e impacto no prognóstico destes pacientes⁴.

O objetivo do presente estudo é descrever o impacto de medidas multimodais adotadas para controle do surto de colonização de recém-nascidos por enterobactérias multirresistentes em uma UTI neonatal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal descritivo realizado em uma unidade de tratamento intensivo neonatal com capacidade para 40 leitos, localizada em uma maternidade privada. A ocupação média mensal é de 783 pacientes-dia. O período estudado contemplou os meses de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

As características demográficas dos recém-nascidos colonizados por bactérias multirresistentes, a identificação microbiológica e a genotipagem das amostras foram coletadas a partir de dados de prontuários médicos e registros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição. As medidas multimodais adotadas para controle do surto foram coletadas dos documentos elaborados pela CCIH, como os Procedimentos Operacionais

Padrão (POP) e planos de ação.

Descrição do surto de colonização

Entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011 ocorreu um surto de colonização por enterobactérias produtoras de ESBL na UTI neonatal. A detecção do surto ocorreu após o surgimento de uma hemocultura positiva com crescimento de bastonete Gram-negativo produtor de ESBL, o que deu origem à investigação.

A unidade estudada adotava um sistema de vigilância epidemiológica onde, uma vez identificado um RN colonizado por microrganismo produtor de ESBL, iniciava-se a vigilância microbiológica semanal. A partir daí, todo RN internado tinha amostras das fezes coletadas semanalmente através de *swab* retal. Em caso de amostra positiva, o microrganismo era identificado e o teste de sensibilidade aos antimicrobianos era realizado. A partir do momento em que era identificado um paciente colonizado, eram instituídas as medidas de precaução e as cepas eram enviadas ao Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar (LAPIH) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) para realização da análise genotípica. Esta análise foi realizada através da técnica de eletroforese de campo pulsátil (PFGE) utilizando a enzima de restrição XbaI e Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) para detecção dos genes de ESBL (CTX-M, TEM e SHV)⁵⁻⁷.

A densidade de incidência (DI) de colonização foi obtida através da seguinte fórmula:

$$DI: \frac{\text{Número de casos de colonização}}{\text{Número de pacientes-dia}} \times 1000$$

Medidas Multimodais empregadas para controle do surto

1ª grupo de medidas: higienização das mãos – O programa de vigilância de higienização das mãos da UTI foi aperfeiçoado através da implantação do Programa Multimodal da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁸. A equipe da CCIH realizava vigilância na UTI neonatal para observar se os processos estavam sendo feitos adequadamente. Foram realizadas observações diurnas de todas as equipes de profissionais de saúde em relação à técnica e aos momentos adequados para higienização das mãos. Semanalmente eram divulgados gráficos (com as estatísticas) mostrando a taxa de adesão dos diferentes profissionais (médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem).

2ª grupo de medidas: alterações na rotina de limpeza e desinfecção de superfícies e artigos médicos hospitalares – Os profissionais do serviço de higiene hospitalar receberam treinamento e orientações sobre a limpeza e desinfecção das superfícies e do ambiente da unidade neonatal. A CCIH decidiu por trocar o saneante à base de cloro por um produto à base de monopersulfato de potássio, que permite limpeza e desinfecção de superfícies em apenas uma etapa. Frequentemente foram coletadas amostras de ambiente como incubadoras, mamadeiras e torneira para higienização das mãos.

3ª grupo de medidas: educação continuada da equipe multiprofissional e controle de uso de antimicrobianos – Os profissionais foram informados semanalmente sobre a evolução do surto. O protocolo de tratamento das IRAS tardias foi alterado, com retirada das cefalosporinas de 3ª geração. Foram realizados treinamentos com as equipes multidisciplinares sobre as medidas de precaução, para evitar a disseminação do microrganismo multirresistente para outros pacientes. Os processos de limpeza, desinfecção e esterilização de

artigos médico-hospitalares foram revistos.

4º grupo de medidas: coortização dos pacientes – Os RN colonizados por microrganismo produtor de ESBL foram separados fisicamente dos outros em duas ocasiões (setembro de 2010 e janeiro de 2011). A equipe de enfermagem (técnicos e enfermeiros) envolvidos na assistência aos pacientes colonizados também foi coortizada.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira (CAAE = 05917312.4.0000.5269).

RESULTADOS

Durante o período do surto, 1039 RN foram admitidos na UTI. Destes, 73 (7%) foram colonizados por microrganismos produtores de ESBL, sendo 59% do sexo masculino. A média de tempo entre a admissão e a colonização dos pacientes foi de 18 ± 13 dias (mediana = 18 dias), e a mediana do tempo de internação dos pacientes na unidade foi de 28 dias. As características demográficas dos pacientes colonizados são mostradas na tabela 1.

Quatro microrganismos foram identificados na etiologia do surto (tabela 2), sendo a *Klebsiella pneumoniae* a mais prevalente (84%). Dos 73 RN colonizados, 34 tiveram amostras aleatoriamente submetidas à análise de genotipagem através das técnicas de PFGE e PCR.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos RN colonizados por ESBL.
N=73

Variável	Total	(%)
Dispositivos invasivos	37	52
PICC*	33	45
Cateter umbilical	15	20
Ventilação mecânica	25	34
Uso de antimicrobianos	33	45
Diagnóstico de internação		
Prematuridade e Baixo peso	57	78
Desconforto respiratório	21	38
Outros	4	6
Peso (g)**	1767 ± 817	
Idade gestacional (semanas)**	32 ± 3,9	

*PICC= Cateter Central de Inserção Periférica

**média ± DP

A PFGE detectou 15 diferentes tipos de clones distribuídos entre os 4 microrganismos. A prevalência maior foi do clone KpA presente em 47% das amostras de *Klebsiella pneumoniae*. Para os isolados de *E. aerogenes*, *E. cloacae* e *E. coli*, foi observada uma grande diversidade genética.

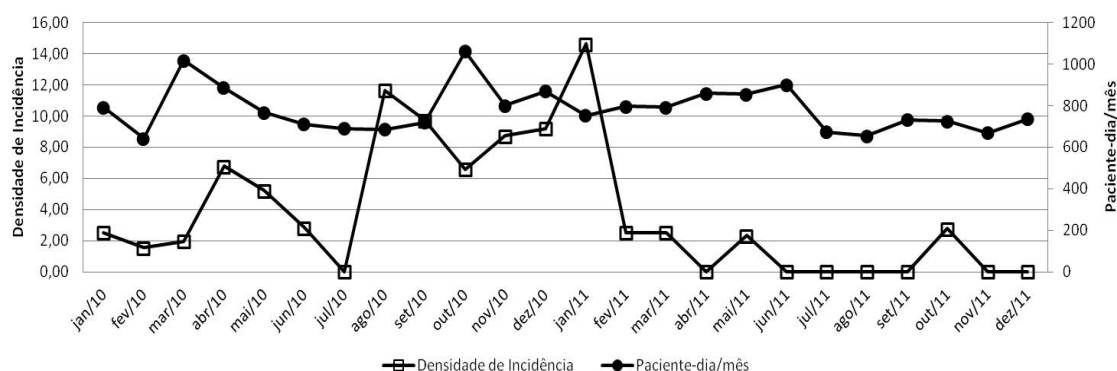
Tabela 2. Distribuição dos microrganismos isolados

Microrganismo	Número de cepas	(%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3
<i>Escherichia coli</i>	7	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	62	84

A taxa global de adesão à higienização das mãos dos profissionais da UTIN aumentou de 48% para 75% após as medidas de intervenção. Ao separar as taxas por categoria profissional encontramos 72% de adesão para médicos, 65% para os enfermeiros e 66 para os técnicos de enfermagem. A alta taxa de adesão dos médicos pode ser explicada pelo baixo número de oportunidades de higienização das mãos comparado ao da enfermagem¹⁷

A densidade de incidência (DI) de colonização oscilou ao longo dos dois anos e não apresentou correlação com a taxa de ocupação da UTI. Com a implementação das medidas multimodais, observou-se uma queda gradual da DI dos pacientes até a erradicação do surto. (Gráfico 1).

Gráfico.1 – Densidade de incidência de Colonização e pacientes-dia/mês na unidade (2010-2011)



por microrganismos produtores de ESBL são: uso de ventilação mecânica invasiva, baixo peso ao nascimento, tempo de internação, uso de nutrição parenteral e uso prévio de cefalosporina^{9,10}. Os recém-nascidos da UTI estudada apresentaram fatores como uso de dispositivos invasivos (52%), baixo peso ao nascimento (média de 1767g ± 817), idade gestacional baixa (32 ±4 semanas) e uso prévio de antimicrobianos (45%). Abdel-Hady e colaboradores, em estudo realizado em uma UTI neonatal, encontraram como fator de risco o uso de ventilação mecânica invasiva (OR: 4,2, CI: 1,6-11), peso ao nascimento <1500 g (OR: 3,2, CI: 1,2-8,3), tempo de internação >15 dias (OR: 4,1, CI: 1,2-14,4), uso de nutrição parenteral (OR: 4,9, CI: 1,1-21,7) e uso prévio de cefalosporina (OR: 4,9, CI: 1,1-21,5)⁹.

Dos quatro microrganismos envolvidos na etiologia do surto, a *Klebsiella pneumoniae* foi o mais prevalente, presente em 84% das amostras. Outros estudos de surtos causados por enterobactérias produtoras de ESBL também

encontraram alta prevalência da *Klebsiella pneumoniae*, variando entre 45-86%¹⁰⁻¹².

A genotipagem utilizada nas cepas de enterobactérias produtoras de ESBL permitiu uma melhor compreensão da dinâmica do surto. A detecção de um surto monoclonal pode evidenciar a existência de um reservatório comum¹³. Por se tratar de uma tecnologia de alto custo, nem todas as cepas isoladas foram enviadas ao laboratório, sendo realizada análise genotípica de 34 das 73 amostras. A alta prevalência de amostras de *Klebsiella pneumoniae* do clone KpA (46%) em nosso estudo, sugere que este clone tenha se estabelecido na UTI, podendo ser a possível fonte de disseminação e transmissão de genes de resistências na unidade.

A higienização das mãos continua sendo o método mais eficaz para redução e prevenção das infecções relacionadas à assistência à saúde¹⁴. Esta é uma medida simples, descoberta há mais de 160 anos, porém de difícil adesão. Tecnologias para aperfeiçoamento da monitorização de higienização das mãos devem ser incorporadas e utilizadas como estratégias para melhoria^{15,16}. Várias medidas devem ser tomadas para garantir a melhoria da adesão dos profissionais à esta prática.

A unidade estudada aperfeiçoou o programa de vigilância de higienização das mãos através da implementação das estratégias multimodais preconizadas pela OMS⁸. Em todo tempo os profissionais tiveram o retorno das observações, o que também contribuiu para o aumento da adesão. Tamma através de um programa de intervenções utilizadas durante um surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL em UTI neonatal, demonstrou aumento da adesão à higienização das mãos de 40 para 92%¹⁸.

A adoção de protocolos de terapia antimicrobiana pode ser considerada uma importante ferramenta no controle do surto. O uso abusivo e indiscriminado de antimicrobianos pode estar relacionado com alteração da microbiota do RN e ao desenvolvimento de resistência. É sabido que o uso prolongado de cefalosporinas de 3ª geração favorece a produção de β -lactamases de espectro estendidos por enterobactérias⁴. Em nosso estudo uma das medidas adotadas foi a substituição das cefalosporinas de 3ª geração e adoção do esquema Oxacilina com Gentamicina.

É necessário que o uso de antimicrobianos seja restrito a situações em que a infecção bacteriana é provável, descontinuando tratamento empírico quando uma infecção bacteriana não é identificada. Deve-se dar preferência aos antimicrobianos com o espectro mais estreito, com base em testes de susceptibilidade e tratando, pelo tempo necessário.

A coortização dos pacientes colonizados e dos profissionais realizada em setembro de 2010 e janeiro de 2011 foi uma medida que demonstrou forte impacto na redução e erradicação do surto com uma importante queda na incidência de colonização principalmente em janeiro de 2011. A proporção de profissionais de saúde por RN pode influenciar na transmissão horizontal de microrganismo, aumentando o risco de colonização e infecção¹⁹. Esta medida tem um grande impacto financeiro, pois demanda a presença de profissionais exclusivos para assistência apenas dos pacientes colonizados. Existem vários estudos envolvendo surto de enterobactérias produtoras de ESBL que também realizaram coortização de pacientes, obtendo êxito no controle^{13,18,20,21}.

Um elemento essencial no controle do surto é o cuidado com a limpeza e desinfecção do ambiente pois *Klebsiella* spp também são capazes de

sobreviver no ambiente²¹. Entretanto, as enterobactérias perdem a viabilidade no ambiente de forma rápida em comparação com Gram-positivos¹³. Estudos de surto por microrganismos produtores de ESBL encontraram amostras positivas extraídas de superfícies como incubadoras, circuitos de aspiração e pia para higienização das mãos^{9,22,23}. Durante o período de nosso estudo foram coletadas amostras do ambiente porém não foram isoladas enterobactérias produtoras de ESBL.

A mudança do saneante por um produto que permite a limpeza e desinfecção de superfícies em apenas uma etapa, além de otimizar o tempo para realização da técnica permite a eliminação mais eficaz dos microrganismos no ambiente.

Estudos recentes sugerem que intervenções devem ser tomadas em paralelo, com objetivo de alcançar uma maior eficácia no controle^{24,25}. A educação permanente em saúde tem um importante papel na articulação entre a teoria e a prática. Através desta estratégia, é possível avaliar as dificuldades técnicas ou estruturais encontradas pelos funcionários para realização das atividades propostas. As orientações devem ser realizadas para todos os funcionários antes de iniciar as atividades nas unidades, e devem ser continuamente reforçadas²⁶.

As medidas multimodais adotadas neste estudo tiveram um grande impacto para erradicação do surto e devem ser tomadas simultaneamente pois o caráter multifatorial da intervenção torna difícil a verificação de quais ações implementadas são mais eficazes. As estratégias devem ser, continuamente discutidas e adaptadas à realidade de cada serviço de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Polin, R. a, Denson, S. & Brady, M. T. Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics* 129, e1085–93 (2012).
2. Huskins, W. C. Quality improvement interventions to prevent healthcare-associated infections in neonates and children. *Current Opinion in Pediatrics* 24, 103–12 (2012).
3. Lam, B. C. C., Lee, J. & Lau, Y. L. Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: a multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics* 114, e565–71 (2004).
4. Lago, A., Fuentefria, S. R. & Fuentefria, D. B. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 43, 430–434 (2010).
5. Boukadida, J., Salem, N., Hannachi, N., Monastiri, K. & Snoussi, N. [Genotypic exploration of a hospital neonatal outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum-beta-lactamase]. *Archives de Pédiatrie* 9, 463–8 (2002).
6. Wachino, J. *et al.* Nosocomial spread of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains producing a novel class a beta-lactamase, GES-3, in a neonatal intensive care unit in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 1960–7 (2004).
7. Cartelle, M. *et al.* 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* 42, 4242–9 (2004).
8. Pittet, D., Allegranzi, B. & Boyce, J. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 30, 611–22 (2009).
9. Abdel-Hady, H., Hawas, S., El-Daker, M. & El-Kady, R. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology* 28, 685–90 (2008).
10. 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* 35, 339–45 (2007).
11. Millar, 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. *Journal of Clinical Microbiology* 46, 560–7 (2008).
12. Mammina, C. *et al.* Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *American Journal of Infection Control* 35, 222–30 (2007).

13. Freeman, J. T., Williamson, D. a & Anderson, D. J. When should contact precautions and active surveillance be used to manage patients with multidrug-resistant enterobacteriaceae? *Infection Control and Hospital Epidemiology* 33, 753–6 (2012).
14. Larson, E. Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches? *Clinical Infectious Diseases* 29, 1287–94 (1999).
15. Stewardson, A. & Pittet, D. Quicker, easier, and cheaper? The promise of automated hand hygiene monitoring. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 32, 1029–31 (2011).
16. Aboelela, S. W., Stone, P. W. & Larson, E. L. Effectiveness of bundled behavioural interventions to control healthcare-associated infections: a systematic review of the literature. *The Journal of Hospital Infection* 66, 101–8 (2007).
17. Erasmus, V. *et al.* Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 31, 283–94 (2010).
18. Tamma, P. D. *et al.* An outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 33, 631–4 (2012).
19. Grandi, C., González, A. & Meritano, J. [Patient volume, medical and nursing staffing and its relationship with risk-adjusted outcomes of VLBW infants in 15 Neocosur neonatal network NICUs]. *Archivos Argentinos de Pediatría* 108, 499–510 (2010).
20. Prospero, E. *et al.* Extended-spectrum beta-lactamases *Klebsiella pneumoniae*: multimodal infection control program in intensive care units. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 51, 110–5 (2010).
21. Velasco, C. *et al.* Eradication of an extensive outbreak in a neonatal unit caused by two sequential *Klebsiella pneumoniae* clones harbouring related plasmids encoding an extended-spectrum beta-lactamase. *The Journal of Hospital Infection* 73, 157–63 (2009).
22. Iregbu, K. C. & Anwaal, U. Extended spectrum Beta-Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* septicaemia outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary hospital in Nigeria. *African Journal of Medicine and Medical Sciences* 36, 225–8 (2007).
23. Krishna, B. V. S., Patil, A. B. & Chandrasekhar, M. R. Extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *Indian Journal of Pediatrics* 74, 627–30 (2007).
24. Boyce, J. M. & Pittet, D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 23, 33–40 (2002).

25. Larson, E. L., Quiros, D. & Lin, S. X. Dissemination of the CDC's Hand Hygiene Guideline and impact on infection rates. *American Journal of Infection Control* 35, 666–75 (2007).
26. Silva, L. A. A. da, Ferraz, F., Lino, M. M., Backes, V. M. S. & Schmidt, S. M. S. Educação permanente em saúde e no trabalho de enfermagem: perspectiva de uma práxis transformadora. *Revista Gaúcha de Enfermagem (Online)* 31, 557–561 (2010).

VI – ARTIGO 2

ANALYSIS OF GENOTYPING OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES (ESBL) ENTEROBACTERIACEAE ISOLATED IN NEWBORN INFANTS FROM A INTENSIVE CARE UNIT.

Abstract:

Introduction: Infections occurring in Neonatal Intensive Care Units (NICU) have a major impact on morbidity and mortality, resulting in prolonged hospital stays and increased hospital costs. Outbreaks triggered by Gram-negative rods have been increasingly reported throughout the world.

Objective: To analyze through genotyping the strains of Extend-Spectrum β -lactamase (ESBL) producing enterobacteriaceae isolated in colonized patients during an outbreak in a neonatal ICU unit between January 2010 and December 2011.

Method: This was a cross sectional study conducted in a neonatal intensive care with a capacity of 40 beds, located in a private maternity hospital. The demographic characteristics of newborns colonized by multiresistant bacteria, microbial identification and genotyping of samples were collected from the medical records and also the records from the hospital's commission of infection control. The swab samples were submitted to genotypic analysis using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and Polymerase Chain Reaction (PCR).

Result: During the outbreak period, 1.039 infants were admitted to the NICU and, 73 (7%) were colonized by ESBL. *K. pneumoniae* was the most prevalent microorganism isolated (84% of the patients). Regarding *K. pneumoniae*, we observed the presence of 6 clonal groups, with the predominance of one clone

(KpA) found in 47% of the samples. Throughout this period several actions were taken until the multiresistant microorganism was no longer identified. The control of the outbreak (eradication) was achieved between June and September 2011.

Conclusion: The high prevalence of *K. pneumoniae* samples of kpA clone during the outbreak suggests that this clone may have been a possible source of transmission and spread of resistance genes in the NICU.

Keywords: Extended-spectrum β -lactamase; Neonatal Intensive Care Unit; Outbreak; Genotyping,

INTRODUCTION

Infections occurring in Neonatal Intensive Care Units (NICU) have a major impact on morbidity and mortality, resulting in prolonged hospital stays and increased hospital costs¹. Outbreaks triggered by Gram-negative rods have been increasingly reported in Intensive Care Units (NICU) throughout the world²⁻⁷. The frequent and sometimes unnecessary use of broad spectrum antibiotics have contributed to increasing incidence of multiresistant microorganisms³.

One of the major mechanism of antibiotic resistance is the production of Extend-Spectrum β -lactamase (ESBL)⁴. These enzymes are found in microorganisms of *Enterobacteriaceae* family and in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*⁸. The rise of ESBL microorganisms limited the therapeutic options used in the treatment of neonatal infections caused by Gram-negative rods, especially those caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*⁹.

Molecular epidemiology techniques are powerful tools that can elucidate modes of spread and reservoirs of infection in the NICU and identify effective measures to control epidemic or endemic situations. Genotyping has increasingly been used to understand the dynamics of cross-transmission of microorganisms and as a tool to control infections outbreaks⁶. The use of genotyping of ESBL-producing organisms in NICU is becoming more complex as these enterobacteriaceae affect patients in more and more hospitals around the world⁵. The purpose of this study is to analyze, through genotyping, the strains of ESBL-producing enterobacteriaceae isolated in patients colonized in an outbreak in a NICU.

MATERIAL AND METHODS:

The study was conducted in a neonatal intensive care unit of a private maternity hospital in Rio de Janeiro. The NICU has 40 beds for high-risk patients and average occupancy is 783 patients-day/month.

Description of Outbreak

Between January 2010 and December 2011 there was an outbreak of colonization by ESBL-producing enterobacteriaceae in the NICU.

Several multimodal actions were taken to control the outbreak, such as continuing education of health professionals, emphasizing hand hygiene habits, change of antimicrobial therapy (removal of 3rd generation cephalosporin from the therapy), change in the routine of cleaning up the unit, revision of care processes, strengthen of precautionary actions and creation of cohort for colonized patients.

During this period all newborn infant admitted to the unit underwent

weekly collection of rectal swab for research on multiresistant microorganisms. The local microbiology laboratory performed the identification of the bacterial samples and some of them were sent to the Laboratory for Hospital Infection Research, at Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ-LAPIH) to carry out genotypic analysis. Information concerning demographic characteristics and clinical features of the patients involved in this study were taken from the patient's record.

Determining the genetic polymorphism using the analysis technique of chromosomal DNA fragmentation profiles after Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE)

For molecular typing and epidemiological analysis, we used pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) to analyze the isolates harboring ESBL genes by using XbaI digestion¹⁰. The restriction fragments were separated by electrophoresis in the CHEF-DRIII equipment (Bio-Rad, Richmond, EUA). The following conditions were used for electrophoresis: increasing pulse 0.5-35 seconds for 16 hours at 6 V/cm at 13 °C. To analyze the results, we used the Software Gel Compar II, version 1.5 (Applied Maths). We considered belonging to the same clonal group the isolates with at least 80% of similarity, according to Dice's coefficient^{11,12}. To detect ESBL coding gene sequences, the Polymerase Chain Reaction (PCR) technique was used to amplify the ESBL genes (CTX-M, SHV and TEM). The incidence density (ID) of colonized patients was calculated according to the formula:

$$\text{ID: } \frac{\text{number of colonization cases}}{\text{number of patients-day}} \times 1000$$

The data was recorded on a standardized form and filed in a database using Epi Info version 6.04d.

This study was approved by the ethical committee of Fernandes Figueira Institute-FIOCRUZ (05917312.4.0000.5269)

RESULTS

During the study period, 1.039 infants were admitted to the ICU and 73 (7%) of them were colonized by ESBL-producing microorganism. Out of colonized infants, 67 (92%) were inborn, and 6 (8%) came from other institutions. Fifty nine percent of these patients were male. The average patient-day in the ICU ranged from 22 to 35. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the 73 colonized infants.

The average time between admission and colonization of patients was of 18 ± 13 days. (Median = 18 days). The median length of stay was 28 days.

Antibiotics were given to 45% (33) of the infants. Ampicillin and gentamicin were the most prevalent (37%), followed by amikacin (18%), oxacillin (16%), and vancomycin (10%). Other antibiotics such as meropenem, cefepime, tazobactam, cefotaxime, metronidazole and sulfamethoxazole + trimethoprim were given to 19% (n = 15) of the infants.

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of infants colonized by ESBL microorganisms.
N=73

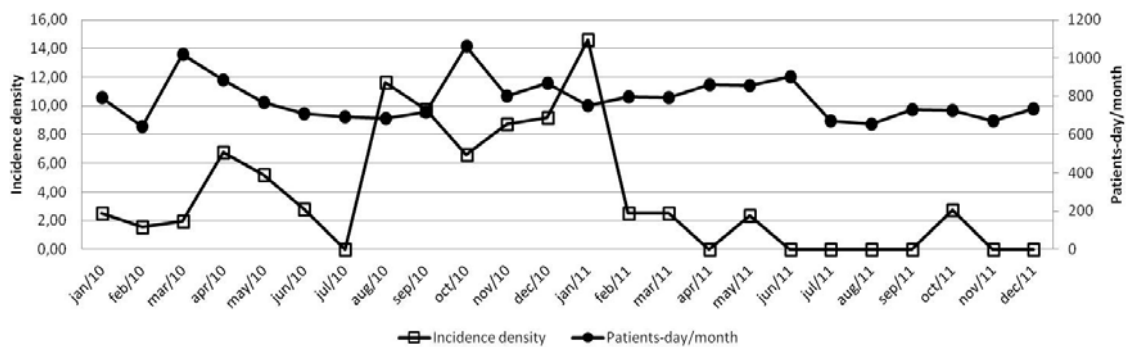
Variable	Total	(%)
Invasive devices		
PICC*	33	45
Umbilical catheter	15	20
Mechanical ventilation	25	34
Admission diagnosis		
Prematurity and Low Weight	57	78
Respiratory distress	21	38
Other	4	6
Weight (grams)**	1767 ± 817	
Gestational age (wk) **	32 ± 4	

*PICC= Peripherally Inserted Central Catheter

** Mean (standard deviation)

The incidence density of colonized patients peaked in January 2011 (15 per 1000 patients/day) and gradually decreased until colonization was no longer detected (figure 1).

Figure 1 - Incidence density of Colonization and patients/day in the unit (2010-2011)



The microorganisms involved in the etiology of the outbreak were *Enterobacter aerogenes* (n = 2), *Enterobacter cloacae* (n = 2), *Escherichia coli* (n = 7), and *Klebsiella pneumoniae* (n = 62). Out of the 73 patients colonized by ESBL-producing enterobacteriaceae, the samples of 34 of them were submitted to genotyping analysis by PFGE and PCR. The genotypic analysis of isolates of *E. aerogenes*, *E. cloacae*, and *E. coli*, showed a great diversity. However,

regarding *K. pneumoniae*, we observed the presence of 6 clonal groups, with the predominance of one clone (clone KpA) found in 16 samples (Table 2).

Species	Clone	(N)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	EaA	1
	EaB	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	EcA	1
	EcB	1
<i>Escherichia coli</i>	EcA	1
	EcB	1
	EcC	1
	EcD	1
	EcE	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KpA	16
	KpB	3
	KpC	1
	KpD	1
	KpE	3
	KpF	1

Figure 2 shows the Dendrogram with the genetic relationship of *K.pneumoniae* isolates and the PFGE, showing examples of *K.pneumoniae* strains with different profiles.

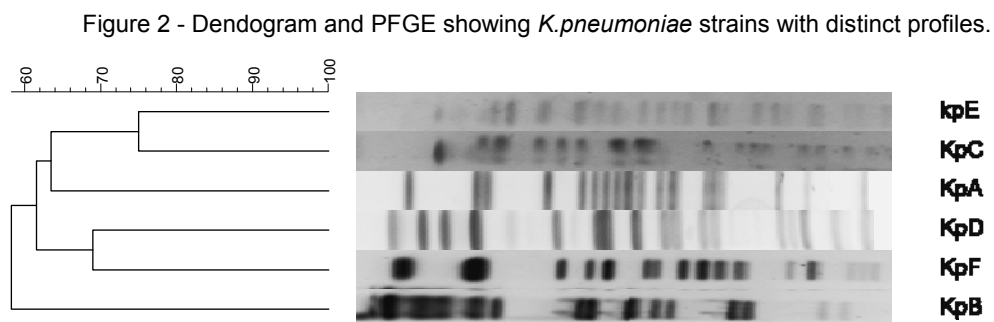
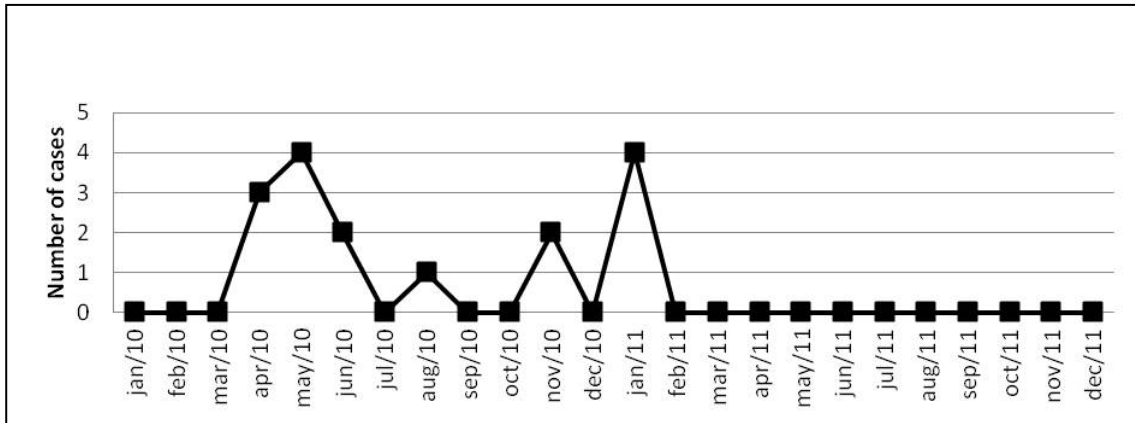


Figure 3 shows the distribution, over the study period, of the most prevalent clone, *K. pneumoniae* (clone KpA), found in 47% (16) of the strains.

Figure 3 - Distribution of *Klebsiella pneumoniae* during the outbreak period (clone A).



The PCR technique showed that 26 strains (76%) were positive for CTX-M, 12 (35%) for TEM, and 12 (35%) for SHV. Among the 16 strains of clone A *Klebsiella pneumoniae*, 13 were positive for CTX-M, 6 for TEM, and for SHV.

DISCUSSION

In our study, the *K. pneumoniae* accounted for 84% of the samples collected from infants colonized by ESBL-producing Gram-negative rods. This is the species in which the ESBL production occurs frequently^{1-5,13-15}. ESBL-producing *K. pneumoniae* has become increasingly more involved in neonatal infections⁵. This may be related to its high prevalence in the intestine, and its wide variety of fimbriae involved in the mechanisms of adhesion to host cells¹⁶.

Although several studies of outbreaks caused by ESBL-producing *K. pneumoniae* describe one single originator strain, different strains may be identified^{10-12,17}. The genetic variability found in our study may be related to the admission of infants from other institutions where multiresistant strains are common. Another possible cause may be related to the fact that healthy professionals in our NICU also work in other institutions where the incidence of multiresistant microorganisms are common. There is also the possibility of

colonized mothers, transmitting these microorganisms to their babies during childbirth and breastfeeding^{5,13}.

Factors such as prematurity, long hospital stay and use of invasive technology also contribute to colonization and infection of the high risk newborn infant⁹. In our study, although 73 infants were colonized with multiresistant strains, only 2 patients developed infection by ESBL-producing microorganisms and none died.

Molecular analysis of multiresistant microorganism has been used in the investigation of infections and led of outbreaks clonal spread of specific pathogens⁸. It has also been used for detection of reservoirs, transmission mechanisms, dissemination of nosocomial pathogens and cross infection¹². It is a technology of high cost, so not all the isolates were sent to the laboratory for genotyping. The observation of high prevalence *K. pneumoniae* samples of kpA clone during the outbreak in our study suggests that this clone may have been a possible source of transmission and spread of resistance genes in the NICU. Furthermore the predominance of this clone KpA in 47% of the samples suggests that health professionals may have been an important vehicle carrier of these microorganisms.

The eradication of an infection outbreak in a NICU is difficult, costly and involves several actions. Genotypic identification of microorganisms may be an additional tool for understanding and controlling outbreaks of hospital infections.

REFERENCES

1. Abdel-Hady, H., Hawas, S., El-Daker, M. & El-Kady, R. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology* 28, 685–90 (2008).

2. Rastogi, V., Nirwan, P. S., Jain, S. & Kapil, A. Nosocomial outbreak of septicaemia in neonatal intensive care unit due to extended spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* showing multiple mechanisms of drug resistance. *Indian Journal of Medical Microbiology* 28, 380–4 (2010)
3. Iregbu, K. C. & Anwaal, U. Extended spectrum Beta-Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* septicaemia outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary hospital in Nigeria. *African Journal of Medicine and Medical Sciences* 36, 225–8 (2007).
4. 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* 35, 339–45 (2007).
5. Kristóf, K. *et al.* Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. in a neonatal intensive care unit: risk factors for the infection and the dynamics of the molecular epidemiology. *European Journal of Clinical Microbiology & infectious Diseases* 26, 563–70 (2007).
6. Paterson, D. L. *et al.* International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Annals of Internal Medicine* 140, 26–32 (2004).
7. Mammina, C. *et al.* Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *American Journal of Infection Control* 35, 222–30 (2007).
8. Dropa, M. Caracterização genotípica de cepas da família Enterobacteriaceae produtoras de β -lactamases de espectro estendido, isoladas de pacientes de um hospital da rede pública da cidade de São Paulo. Dissertação de Mestrado. *São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP* (2006).
9. Grandi, C., González, A. & Meritano, J. [Patient volume, medical and nursing staffing and its relationship with risk-adjusted outcomes of VLBW infants in 15 Neocosur neonatal network NICUs]. *Archivos Argentinos de Pediatría* 108, 499–510 (2010).
10. Boukadida, J., Salem, N., Hannachi, N., Monastiri, K. & Snoussi, N. [Genotypic exploration of a hospital neonatal outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum-betalactamase]. *Archives de Pédiatrie* 9, 463–8 (2002).
11. Wachino, J. *et al.* Nosocomial spread of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains producing a novel class a beta-lactamase, GES-3, in a neonatal intensive care unit in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 1960–7 (2004).
12. Cartelle, M. *et al.* 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* 42, 4242–9 (2004).
13. Rettedal, S. *et al.* First outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica* 120, 612–21 (2012).
 14. Tamma, P. D. *et al.* An outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 33, 631–4 (2012).
 15. González R, A. C. *et al.* [Outbreak of multiresistant and extended spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a high risk neonatal unit]. *Revista Chilena de Infectología* 28, 28–34 (2011).
 16. Chiaratto V. C. Fatores de risco para colonização de recém-nascidos durante surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro estendido em unidade neonatal de risco intermediário. Dissertação de Mestrado. São Paulo. Faculdade de Medicina da USP (2009).
 17. Lebessi, E. *et al.* Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit in the high-prevalence area of Athens, Greece. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 799–804 (2002).

VII – CONSIDERAÇÕES FINAIS

As infecções relacionadas à assistência à saúde podem causar sérios prejuízos aos recém-nascidos, com impacto principalmente na mortalidade e morbidade. Esta população além da vulnerabilidade clínica, muitas vezes é submetida à várias intervenções que comprometem a sua segurança, podendo deixar sequelas para o resto da vida.

A presença de microrganismos multirresistentes como as enterobactérias produtoras de ESBL tem se tornado cada vez mais frequente no ambiente da UTI neonatal, o que exige um preparo maior dos profissionais que nela atuam. Estratégias para melhoria da segurança do paciente tem recebido crescente atenção sendo um dos primeiros objetivos da Aliança Mundial para Segurança do Paciente e Organização Mundial da Saúde. Para alcançar estes objetivos adesão a higienização das mãos é de suma importância. Descoberta há cerca de 160 anos continua sendo uma medida simples mas de grande impacto na prevenção da transmissão cruzada porém a garantia da adesão dos profissionais demanda um esforço enorme.

As medidas multimodais adotadas neste estudo tiveram um grande impacto para erradicação do surto e devem ser tomadas simultaneamente pois não há como inferir qual foi a de maior eficácia devido a característica multifatorial das intervenções.

A genotipagem é uma ferramenta que trouxe grande contribuição para compreensão da dinâmica do surto. A relação custo-benefício com sua utilização é alta, porém ainda não está disponível em muitos serviços de saúde.

O controle e prevenção de surtos demanda um comprometimento muito grande, tanto dos gestores, quanto dos profissionais que assistem diretamente

aos pacientes. As estratégias devem ser em todo tempo discutida e adaptadas à realidade de cada serviço de saúde.

VIII – REFERÊNCIAS


1. Polin, R. a, Denson, S. & Brady, M. T. Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics* **129**, e1085–93 (2012).
2. Grandi, C., González, A. & Meritano, J. [Patient volume, medical and nursing staffing and its relationship with risk-adjusted outcomes of VLBW infants in 15 Neocosur neonatal network NICUs]. *Archivos argentinos de pediatría* **108**, 499–510 (2010).
3. Lago, A., Fuentefria, S. R. & Fuentefria, D. B. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **43**, 430–434 (2010).
4. Iregbu, K. C. & Anwaal, U. Extended spectrum Beta-Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* septicaemia outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary hospital in Nigeria. *African journal of medicine and medical sciences* **36**, 225–8 (2007).
5. Millar, 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. *Journal of clinical microbiology* **46**, 560–7 (2008).
6. Roy, S., Mukherjee, S., Singh, A. K. & Basu, S. CTX-M-9 group extended-spectrum β -lactamases in neonatal stool isolates: emergence in India. *Indian journal of medical microbiology* **29**, 305–8 (2011).
7. 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* **35**, 339–45 (2007).
8. Kristóf, K. *et al.* Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. in a neonatal intensive care unit: risk factors for the infection and the dynamics of the molecular epidemiology. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* **26**, 563–70 (2007).
9. Conte, M. P. *et al.* Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreaks during a third generation cephalosporin restriction policy. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* **17**, 66–73 (2005).
10. Gundes, S. *et al.* An outbreak of SHV-5 producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit; meropenem failed to avoid fecal colonization. *The new microbiologica* **28**, 231–6 (2005).
11. Desimoni, M. C., Esquivel, G. P. & Merino, L. A. Colonización fecal por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en una Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* **22**, 507–511 (2004).

12. Paterson, D. L. *et al.* International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Annals of internal medicine* **140**, 26–32 (2004).
13. Luzzaro, F. *et al.* Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey. *Journal of clinical microbiology* **44**, 1659–64 (2006).
14. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Neonatologia: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. *Brasília: Ministério da Saúde* (2008).
15. Research Committee of the Society of Healthcare Epidemiology of America Enhancing patient safety by reducing healthcare-associated infections: the role of discovery and dissemination. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* **31**, 118–23 (2010).
16. Abreu, T. Colonização por *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido em crianças admitidas na Unidade de Pacientes Internos do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – UFRJ – 2001 a 2002 [Tese de doutorado] – UFRJ. *Faculdade de Medicina/ Programa de Pós graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias* (2006).
17. Dropa, M. Caracterização genotípica de cepas da família Enterobacteriaceae produtoras de β -lactamases de espectro estendido , isoladas de pacientes de um hospital da rede pública da cidade de São Paulo. *São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP* (2006).
18. Linkin, D. R., Fishman, N. O., Patel, J. B., Merrill, J. D. & Lautenbach, E. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* **25**, 781–3 (2004).
19. Venezia, R. A. *et al.* Molecular epidemiology of an SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in enterobacteriaceae isolated from infants in a neonatal intensive care unit. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **21**, 915–23 (1995).
20. Villari, P., Iacuzio, L., Torre, I. & Scarcella, A. Molecular epidemiology as an effective tool in the surveillance of infections in the neonatal intensive care unit. *The Journal of infection* **37**, 274–81 (1998).
21. Abdel-Hady, H., Hawas, S., El-Daker, M. & El-Kady, R. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* **28**, 685–90 (2008).

22. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária RDC nº 26, de 11 de maio de 2012. Altera a Resolução RDC nº. 07, de 24 de fevereiro de 2010 que dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de unidades de terapia intensiva e dá outras providências. 72 (2012).
23. Pessoa-Silva, C. L. *et al.* Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* **25**, 772–7 (2004).
24. World Alliance for Patient Safety The Global Patient Safety Challenge 2005–2006 “Clean Care is Safer Care”. *World Health Organization* (2005).
25. Pittet, D., Allegranzi, B. & Boyce, J. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* **30**, 611–22 (2009).
26. Centers for Disease Control and Prevention. 12-Step Program to Prevent Antimicrobial Resistance in Health Care Settings. *Centers for Disease Control and Prevention*.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. *Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – Brasília* (2011).
28. Prospero, E. *et al.* Extended-spectrum beta-lactamases *Klebsiella pneumoniae*: multimodal infection control program in intensive care units. *Journal of preventive medicine and hygiene* **51**, 110–5 (2010).
29. Safdar, N., Marx, J., Meyer, N. a & Maki, D. G. Effectiveness of preemptive barrier precautions in controlling nosocomial colonization and infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit. *American journal of infection control* **34**, 476–83 (2006).
30. Cheng, K. L., Boost, M. V. & Chung, J. W. Y. Study on the effectiveness of disinfection with wipes against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and implications for hospital hygiene. *American journal of infection control* **39**, 577–80 (2011).
31. Goddard, S. & Muller, M. P. The efficacy of infection control interventions in reducing the incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the nonoutbreak setting: A systematic review. *American journal of infection control* **39**, 599–601 (2011).
32. Cartelle, M. *et al.* 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* **42**, 4242–9 (2004).

33. Chiaratto, V. C. Fatores de risco para colonização de recém-nascidos durante surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro estendido em unidade neonatal de risco intermediário. (2009).
34. Li, G.-P. *et al.* [A case of *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a newborn intensive care unit]. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae* **30**, 540–2 (2008).
35. Srivastava, S. & Shetty, N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *The Journal of hospital infection* **65**, 292–306 (2007).
36. Brasil, M. da S. Relatório Nacional de Acompanhamento da Mortalidade no Brasil. *Brasil, Ministério da Saúde* (2007).
37. Tragante, C. R. *et al.* Prevalência de sepse por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. *Revista Paulista de Pediatria* **26**, 59–63 (2008).
38. Brady, M. T. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *American journal of infection control* **33**, 268–75 (2005).
39. Mahieu, L. M., Buitenweg, N., Beutels, P. & De Dooy, J. J. Additional hospital stay and charges due to hospital-acquired infections in a neonatal intensive care unit. *The Journal of hospital infection* **47**, 223–9 (2001).
40. Schlapbach, L. J. *et al.* Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* **128**, e348–57 (2011).

ANEXOS



Perinatal

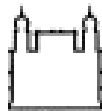
Autorização

Autorizo o Sr. Bernardo de França Paula coletar dados dos prontuários médicos da Perinatal para realização de sua tese de mestrado.

Rio de Janeiro, 28 de junho de 2012.



Manoel de Carvalho
Diretor



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DE FERNANDO DE AZEVEDO
FERNANDES ROLEIRA

REGISTRO DE PROJETO

Informamos que o projeto "Surto de enterobactéria multiresistente em UTI Neonatal: análise de efetividade das medidas multimodais adotadas para controle" desenvolvido por Bernardo de França Paula, sob a orientação de Maria Elizabeth Lopes Moreira, foi devidamente protocolado neste Departamento sob o nº 1209/Dpq/2012.

O projeto de pesquisa só poderá ser desenvolvido após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Rio de Janeiro, 18 de julho de 2012.

Dr^a. Kátia Sydronio
Vice-Diretora de Pesquisa

Dr^a Enf^a Kátia Sydronio
Vice-Diretora de Pesquisa
Tel. 462765

Avenida Rui Barbosa, 716 – Flamengo – Rio de Janeiro – RJ - CEP. 22250-020
Tel.: (21) 2554-1863 – <http://www.iff.fiocruz.br>

PROJETO DE PESQUISA

Título: SURTO DE ENTEROBACTÉRIA MULTIRRESISTENTE EM UTI NEONATAL: ANÁLISE DE EFETIVIDADE DAS MEDIDAS MULTIMODAIS ADOTADAS PARA CONTROLE

Área Temática:

Pesquisador: maria elisabeth lopes moreira

Versão: 1

Instituição: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

CAAE: 05917312.4.0000.5269

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
Elaborado pela Instituição Coparticipante**

Número do Parecer: 77581

Data da Relatoria: 20/08/2012

Apresentação do Projeto:

As infecções relacionadas à assistência à saúde neonatal tem um grande impacto na morbidade e mortalidade, além de prolongamento da internação, bem como aumento de gastos hospitalares¹. Tal acometimento pode provocar futuras consequências na qualidade de vida dessa população. O uso indiscriminado de antimicrobianos tem favorecido o surgimento de microrganismos multirresistentes de difícil controle. Dentre esses, as enterobactérias produtoras de enzima betalactamase de espectro estendido (ESBL) vem ganhando importância pela frequência cada vez maior, principalmente em unidades de terapia intensiva neonatal e pediátrica, pelo seu difícil controle e impactos na saúde decorrente destas infecções³. O objetivo do presente estudo é analisar a efetividade das medidas multimodais adotadas para controle do surto de enterobactérias multirresistentes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal.

Trata-se de estudo transversal descritivo que em uma UTI neonatal de uma maternidade privada com capacidade para 40 leitos e média de 30 pacientes-dia com perfil de alto risco. O período estudado contempla os meses de janeiro de 2010 a agosto de 2011 com RN submetidos à vigilância microbiológica para pesquisa de microrganismos multirresistentes por meio de swab retal.

As características do surto de colonização por bactéria multirresistente, análise demográfica dos pacientes, identificação microbiológica e por genotipagem das amostras serão coletados dos prontuários médicos e registros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da Instituição. As medidas multimodais de intervenção serão colhidas dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP) e planos de ação da CCIH. A Instituição proponente (IFF) já teve o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IFF em 31 de julho de 2012.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a efetividade das medidas multimodais adotadas para controle do surto de enterobactérias multirresistentes na UTI neonatal.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características demográficas dos RN colonizados;
- Identificar o momento da colonização após admissão na unidade;
- Identificar a cepa bacteriana envolvida na colonização dos recém nascidos;
- Descrever as medidas multimodais adotadas para o controle do surto;
- Descrever o impacto dessas medidas na evolução do surto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de um estudo retrospectivo com coleta de dados de prontuário e de documentos da CCIH do hospital onde a pesquisa será realizada. A genotipagem das cepas bacterianas envolvidas no surto de infecção hospitalar foi analisada no Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar (LAPIH) do Instituto Oswaldo Cruz. Nessa pesquisa não haverá contato com sujeitos da pesquisa, não havendo, portanto, riscos e a confidencialidade dos dados será resguardada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de relevância e traz informações importantes a respeito das medidas multimodais adotadas para o controle do surto de enterobactérias multirresistentes na UTI neonatal estudada.

Pesquisa de base documental (prontuários e documentos da CCIH) que inclui análise laboratorial de cepas bacterianas colhidas à época do surto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos e termos de apresentação obrigatória foram anexados ao projeto.

Recomendações:

Qualquer modificação ou emenda ao projeto de pesquisa em pauta deve ser submetida à apreciação do CEP FIOCRUZ-IOC.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise do projeto pelo colegiado de membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz/IOC deliberou-se pela aprovação do estudo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

É responsabilidade indelegável do Pesquisador Principal: Apresentar relatórios parciais e anuais, e relatório final do projeto de pesquisa.

RIO DE JANEIRO, 20 de Agosto de 2012

Assinado por:

José Henrique da Silva Pilotto