

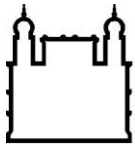
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação Medicina Tropical

Sistema de Informação Geográfica e Estatística Espacial para o
Monitoramento de Bactéria Multirresistente em Hospital: um Modelo com
complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas

PRISCILA PINHO DA SILVA

Rio de Janeiro
Julho de 2019



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

PRISCILA PINHO DA SILVA

Sistema de Informação Geográfica e Estatística Espacial para o Monitoramento de Bactéria Multirresistente em Hospital: um Modelo com complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas

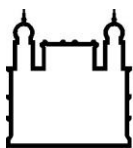
Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientador: Prof. (a) Dr. (a) Marisa Zenaide Ribeiro Gomes.

Co orientador: Prof. Dr. Christovam Barcellos.

RIO DE JANEIRO

Julho de 2019



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: PRISCILA PINHO DA SILVA

**Sistema de Informação Geográfica e Estatística Espacial
para o Monitoramento de Bactéria Multirresistente em
Hospital: Um Modelo com complexo *Klebsiella pneumoniae*
resistente a carbapenemas**

Orientador: Prof. (a) Dr. (a) Marisa Zenaide Ribeiro Gomes.

Coorientador: Prof. Dr. Christovam Barcellos.

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Presidente Martha Cecilia Suarez Mutis (FIOCRUZ)

Prof. Dr. Maria de Fatima de Pina (FIOCRUZ)

Prof. Dr. Erica Lourenco da Fonseca (FIOCRUZ)

Prof. Dr. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvea (FIOCRUZ)

Prof. Dr. Rodrigo Teixeira Amancio da Silva (FIOCRUZ)

Pinho da Silva, Priscila.

Sistema de Informação Geográfica e Estatística Espacial para o Monitoramento de Bactéria Multirresistente em Hospital: um Modelo com complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas / Priscila Pinho da Silva. - Rio de Janeiro, 2019.

133 f.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2019.

Orientadora: Marisa Zenaide Ribeiro Gomes.

Co-orientador: Christovam Barcellos.

Bibliografia: f. 88-105

1. Resistência microbiana. 2. Infecção hospitalar. 3. *Klebsiella pneumoniae*. 4. Sistema de Informação Geográfica. 5. Estatística espaço-temporal. I. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Jesus Cristo que permitiu o acontecimento de tudo isso durante a minha vida, e, não somente nestes anos como acadêmica, mas em todos os momentos. Ele é o maior mestre que alguém pode conhecer. Agradeço ao meu amor, Gabriel, por todos os dias leves e felizes; ter você em minha vida me motiva a ser cada vez mais.

Agradeço a minha família, principalmente meus pais, Nelio e Rosangela, por toda a paciência nestes anos, por terem me ajudado com tudo que puderam, sou eternamente grata a Deus por ter me dado pais maravilhosos como vocês.

Agradeço aos meus amigos de turma por toda a ajuda, em especial a Viviane, Ana Carolina, Érica e Flávia. Também agradeço a Lorrane Andrade, amiga da universidade, a qual sempre me incentivou e lutou comigo para este sonho.

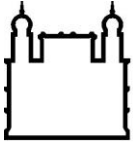
Agradeço a todos professores por me proporcionarem o conhecimento, não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação, no processo de formação profissional. A palavra mestre nunca fará justiça aos professores dedicados que terão o meu eterno agradecimento, em especial Martha Mutis, Verônica Marchon e Antônio Henrique.

Agradecimento muito especial a minha orientadora Marisa, a qual me deu a oportunidade única de iniciar em um universo totalmente diferente daquilo que me encontrava. Obrigada, pela paciência, pelo seu tempo e principalmente por me aceitar como sua aluna.

Um carinho saudosos especial ao meu melhor amigo Branco, companheiro assíduo de todos os momentos de estudo, e ao meu filho de 04 patas, Parafina.

Aos meus amigos do Núcleo de Pesquisa Hospitalar (NPH), em especial Amanda, Caroline e Elisângela. Agradeço à FIOCRUZ, Instituto de pesquisa pelo qual sou apaixonada, e que me faz amar ainda mais a minha profissão. Agradeço aos funcionários do HFSE, ao Caio do Laboratório de Bacteriologia e à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Sistema de Informação Geográfica e Estatística Espacial para o Monitoramento da Resistência Antimicrobiana em Hospital: Um Modelo com complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas

RESUMO

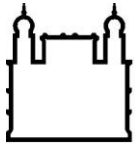
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Priscila Pinho da Silva

Introdução: A resistência aos antimicrobianos tem se tornado, nas últimas décadas, um grande desafio aos hospitais, uma vez que as opções terapêuticas para tratar infecções causadas por bactérias com múltiplos mecanismos de resistência estão muito limitadas. *Klebsiella pneumoniae* com perfil de resistência é um bom exemplo na atualidade de patógeno adquirido em hospital, que frequentemente causa colonização e infecção, com elevados índices de morbidade e mortalidade, e aumento nos custos do sistema de saúde. Objetivo: Entender a dinâmica da circulação de bactérias multirresistentes (MDR), usando membros do complexo *K. pneumoniae* como modelo, por meio de Sistema de Informação Geográfico (SIG) e estatística espacial, dentro de uma unidade hospitalar, é uma inovação que pode ajudar no aprimoramento da prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos. Métodos: Este estudo é um subprojeto de pesquisas prospectivas, em resistência antimicrobiana, que vêm sendo realizadas em um hospital federal, terciário, de aproximadamente 500 leitos, localizado no Rio de Janeiro. Todas as detecções de *K. pneumoniae*, de amostras clínicas e de vigilância, provenientes de pacientes admitidos em enfermarias intensivas e não intensivas do hospital, pelo sistema Vitek-2 (BioMérieux), durante 2014 a 2016, foram classificados de acordo com o perfil de susceptibilidade antimicrobiana em MDR, possível resistência estendida (XDR), ou possível pan-resistente (PDR). A estrutura física do hospital foi

mapeada, em corte longitudinal, em escala, por meio do *software* AutoCAD e transferido para o QGis para permitir o geoprocessamento intra-hospitalar. Posteriormente, as detecções de bactérias do complexo *K. pneumoniae* e os pacientes albergando cepas com diferentes perfis de resistência aos antimicrobianos foram georreferenciados por enfermarias e investigadas no espaço e no tempo. Para a detecção de sinais de *cluster*, teste de probabilidade por permutação espaço-temporal foi utilizado. Resultados: Do total de 759 isolados estudados, de unidades intensivas (40%, n=303) e não intensivas (60%, n=456), 62% (472/759) eram cepas MDR, sendo 30% (138/472) possível XDR e 6% (28/472) possível PDR. Um aumento significativo no perfil de resistência de complexo *K. pneumoniae* foi observado durante os anos de estudo. Dois *clusters* espaço-temporais de pacientes albergando cepas do complexo *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemas foram identificados, sendo um dos clusters afetando pacientes que se encontravam internados em enfermarias de adultos e pediatria, localizadas em diferentes andares, o qual dificilmente seria percebido pelo protocolo regular de vigilância de bactérias MDR utilizado em hospitais. Discussão: O uso desta técnica em ambiente hospitalar, onde dados de cepas e de pacientes albergando bactéria MDR podem ser demonstrados e estudados por meio de mapa digital, aumenta o entendimento da circulação de bactéria MDR e do risco de transmissão. O geoprocessamento intra-hospitalar com análise estatística espaço-temporal de bactéria MDR tem o potencial de facilitar a detecção precoce de surto e se tornar uma ferramenta para as instituições de saúde, no combate à resistência aos antimicrobianos.

Palavras chaves: Resistência microbiana, infecção hospitalar, *Klebsiella pneumoniae*, sistema de informação geográfica, estatística espaço-temporal.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Geographic Information System and Spatial Statistic for the Monitoring of
Multidrug-resistant Bacteria in Hospital: A Model Using carbapenems-resistant
Klebsiella pneumoniae complex

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

Priscila Pinho da Silva

Antimicrobial resistance has become in the last decades a challenge in hospitals as the therapeutic options for the treatment of infections caused by bacteria with multiple drug resistance mechanisms are limited. *Klebsiella pneumoniae* with antimicrobial resistance profile is currently a good example of a hospital-acquired pathogen that frequently causes colonization and infection, with high rates of morbidity and mortality, and an increase in the cost of the healthcare system. Understanding the dynamics of the circulation of multidrug-resistant (MDR) bacteria, using complex *Klebsiella pneumoniae* isolates as a model, by Geographic Information System (GIS) with spatio-temporal statistics, within a hospital unit, is an innovation that may help to improve the prevention and control of antimicrobial resistance. Methods: This study is a subproject of clinical, epidemiological and laboratory prospective research projects in antimicrobial resistance that have been carried out in a federal, tertiary hospital of approximately 500-beds, located in Rio de Janeiro. All microbiological results of complex *K. pneumoniae*, from clinical and surveillance samples of patients admitted to the intensive (ICUs) and non-intensive care wards, which were identified by Vitek-2 system (BioMérieux), during 2014 to 2016, were classified according to their antimicrobial susceptibility profiles in MDR, possible extensively drug-resistant (XDR) or pan-drug resistant (PDR). Base and longitudinal map with scale of the hospital's

physical structure were developed in AutoCAD and taken to QGIS software, providing intrahospital geoprocessing. Thereafter, isolates, without repetitions, and patients harbouring members of complex *K. pneumoniae* with different antimicrobial resistance profile were georeferenced by the hospital wards. We used space-time permutation probability test for cluster signals detection. Results: Of the total of 759 studied isolates from intensive (40%, n= 303) and non-intensive (60%, n=456) clinical areas, 62% (472/759) were MDR, with 30% (138/472) possible XDR and 6% (28/472) possible PDR. A significant increase in the resistance profiles of complex *K. pneumoniae* was observed during the years of study. Two spatiotemporal clusters of patients with carbapenem-resistant complex *K. pneumoniae* were also identified, with one cluster occurring in adult and pediatric wards, located on different floors, that could not be perceived by the protocol of regular MDR surveillance used in hospitals. Discussion: The use of this technique in a hospital setting, where strains of and patients with antimicrobial resistant bacteria can be demonstrated and studied spatially and temporally through digital hospital maps, increases the understanding of bacterial circulation and the risk of active transmission. Hospital GIS with space-time statistical analysis of MDR bacteria has the potential to facilitate early detection of hospital outbreaks and may become a new tool for health institutions in combating antimicrobial resistance.

Keywords: Antimicrobial resistance, hospital infection, *Klebsiella pneumoniae*, geographic information system, space-time statistic.

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Resistência aos Antimicrobianos.....	1
1.2 Enterobacteriaceae / <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
1.3 Resistência aos Carbapenemas e Produção de Carbapenemases em <i>K. pneumoniae</i>	7
1.4 Vigilância de <i>K. pneumoniae</i> Resistente a Carbapenemas em Unidades de Saúde.....	10
1.5 Sistema de Informação Geográfica e Estatística Espacial.....	13
1.6 Aplicabilidade do SIG e Estatística Espaço-temporal na Vigilância de Microorganismo Multirresistente no Ambiente Hospitalar	14
1.7 Justificativa e Hipótese	18
2 OBJETIVO GERAL	20
2.1 Objetivos Específicos.....	20
3 MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1 Considerações Éticas.....	21
3.2 Desenho, Local e Período do Estudo.....	21
3.3 Rotina de Coleta de Materiais Clínicos para a Investigação de Processos Infecciosos e Swabs Retais para Pesquisa de ERC nos Anos de Estudo	22
3.4 Isolamento e Identificação de <i>K. pneumoniae</i> e Testes de Susceptibilidade aos Antibióticos (TSA) Rotineiramente Empregados no Laboratório do Hospital	23
3.5 Critério de Classificação do Perfil de Resistência.....	25
3.6 Variáveis Investigadas dos Isolados e Pacientes	25
3.7 Investigação da Estrutura Física Hospitalar	26
3.8 Construção de Mapa Base, Mapas Temáticos e Georreferenciamento	26
3.9 Análises Estatísticas Gerais	28
3.10 Análises Estatísticas Espaciais.....	28
4 RESULTADOS	29
4.1 Estrutura Física do Hospital e Perfil de Atendimento	29
4.2 Mapa Temático do Hospital.....	37
4.3 Isolados de complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i>	41
4.4 Perfil de Susceptibilidade de <i>K. pneumoniae</i>	49

4.5 <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenemas	57
5. DISCUSSÃO	76
6. CONCLUSÃO	86
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
8. ANEXOS	

Anexo 1. Rotina de coleta de swab retal para vigilância de Enterobacteriaceae resistente a carbapenema, CCIH, hospital federal terciário, 2014 a 2016.....**103**

Anexo 2. Descrição dos Procedimentos de Isolamento e Identificação Microbiológica e Testes de Susceptibilidade aos Antibióticos (TSA), Conforme Padrão do Laboratório de Bacteriologia do Hospital.....**104**

9 APÊNDICES

Apêndice 1 Mapas da distribuição anual de complexo *Klebsiella pneumoniae*, de acordo com os perfis de susceptibilidade multissensível, multirresistente, extensivamente resistente/panresistente.....**110-119**

Apêndice 2 Mapas da distribuição semestral de pacientes colonizados/infectados por Complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas, considerando todos os materiais biológicos.....**120-126**

Apêndice 3 Mapas da distribuição semestral de pacientes colonizados/infectados por complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas, considerando apenas material clínico (sem swabs)**127-133**

ÍNDICE DE FIGURAS

1. INTRODUÇÃO

Figura 1.1: Fotografia de cultura de complexo *Klebsiella pneumoniae*, em placa de ágar MacConkey, identificada no laboratório do hospital de estudo (Rodrigues, CS & Silva, PP, 2017).....**5**

4. RESULTADOS

Figura 4.1: Mapa base construído em AutoCAD 2009, hospital federal terciário,

Rio de Janeiro, 2014 a 2016.....	39
Figura 4.2: Mapa base no QGIS, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016. Número da enfermaria disposto no centro da sua respectiva área física	40
Figura 4.3: Frequência de enfermarias por número de leitos, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016	41
Figura 4.4: Padrão de distribuição anual de complexo <i>K. pneumoniae</i> , independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário.....	49
Figura 4.5: Diagrama mostrando o relacionamento entre cepas detectadas de complexo <i>K. pneumoniae</i> (n=759) de perfil MS, MDR, possível XDR e possível PDR, pacientes internados, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.....	50
Figura 4.6: Padrão de distribuição anual dos isolados de complexo <i>K. pneumoniae</i> , independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, perfil de susceptibilidade XDR/PDR.....	51
Figura 4.7: Padrão de distribuição anual dos isolados de complexo <i>K. pneumoniae</i> , independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, perfil de susceptibilidade XDR/PDR.....	52
Figura 4.8: Diagrama mostrando o relacionamento entre cepas detectadas de complexo <i>K. pneumoniae</i> de perfil MS, MDR, possível XDR e possível PDR, pacientes internados em áreas não intensivas, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.....	57
Figura 4.9: Diagrama mostrando o relacionamento entre cepas detectadas de complexo <i>K. pneumoniae</i> (n=456) de perfil MS, MDR, possível XDR e possível PDR, pacientes internados em áreas não intensivas, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016	57
Figura 4.10: Série temporal de ocorrências mensais de pacientes albergando complexo <i>K. pneumoniae</i> resistentes a carbapenemas, A: independente se material clínico ou de vigilância; e B: apenas material clínico. Hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016	62
Figura 4.11: <i>Boxplot</i> semestral das ocorrências de pacientes albergando complexo <i>K. pneumoniae</i> resistentes a carbapenemas, A: independente se material clínico ou de vigilância, ($p \leq 0,001$); e B: apenas material clínico, ($p \leq 0,001$); hospital federal	

terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016	63
Figura 4.12: Análises de série temporal de ocorrências mensais de pacientes albergando complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, por enfermaria de detecção	65
Figura 4.13: Análises de série temporal de ocorrências mensais de pacientes albergando complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a carbapenemas, apenas material clínico, por enfermaria de detecção	66
Figura 4.14: Gráfico violino da distribuição mensal de pacientes albergando complexo <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenemas, independente de material clínico ou de vigilância, por leitos pediátricos ou não	67
Figura 4.15: <i>Boxplot</i> da distribuição mensal das ocorrências mensais de pacientes albergando complexo <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenema, por leitos intensivos ou não, hospital federal terciário	68
Figura 4.16: <i>Boxplot</i> da distribuição de pacientes albergando complexo <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenemas, A: por leitos cirúrgicos, clínicos e clínico-cirúrgico B: por andar, Prédio Central	69
Figura 4.17: Proporção de ocorrências de pacientes albergando complexo <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, por enfermaria individual ou não (coletiva)	70
Figura 4.18: Padrão da distribuição anual de pacientes albergando isolados de complexo <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário.....	71
Figura 4.19: Padrão da distribuição anual de pacientes albergando isolados de complexo <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenemas, material clínico, hospital federal terciário.....	72
Figura 4.20 - Cluster: Distribuição de pacientes albergando complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância	74
Figura 4.21 - Cluster: Distribuição de pacientes albergando complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância	75

Figura 4.22: Padrão de movimentação anual de pacientes: (A) antes, (B) no momento, (C) depois da detecção de complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2014 a 2016.....**76**

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO

Tabela 1.1: Resistência à *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) listados por ano de primeira identificação e localização geográfica**10**

Tabela 1.2: Estudos que investigaram transmissão de doenças infecciosas em serviços de saúde com o uso de SIG, estatística espacial e/ou de epidemiologia molecular**17**

3. MATERIAL E MÉTODOS

Tabela 3.1. Categorias e agentes antimicrobianos utilizados para testes de susceptibilidade em *K. pneumoniae* no hospital de estudo, 2014 a 2016.....**25**

4. RESULTADOS

Tabela 4.1: Distribuição de leitos e enfermarias por clínica do Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.....**32-37**

Tabela 4.2: Distribuição de materiais clínicos ou de vigilância por clínica do Prédio Central e anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016**44-47**

Tabela 4.3: Distribuição de isolados de complexo *K. pneumoniae* por perfil de susceptibilidade e por clínica de detecção, Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016**53-56**

ÍNDICE DE MAPAS

4. RESULTADOS

Mapa 4.1: Distribuição dos isolados de complexo *K. pneumoniae* (n=759), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2014 a 2016.....**46**

Mapa 4.11: Distribuição de pacientes albergando complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=518), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2014 -2016**48**

Mapa 4.12: Distribuição de pacientes albergando complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenemas (n= 157), material clínico, hospital federal terciário, 2014-2016	60
--	-----------

ÍNDICE DE ALGORITMO E GRÁFICO

4. RESULTADOS

Algoritmo 4.1: Isolados de complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i> , por critérios de inclusão e exclusão e setores de detecção, em hospital público, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016	43
---	-----------

Gráfico 4.1: Concentração inibitória mínima (CIM) de carbapenêmicos (meropenem e imipenem) em complexo <i>K. pneumoniae</i> isolados de pacientes internados, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016	58
---	-----------

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AFB	Ácido Fenilborônico
Ampc	Adenosina-Monofosfato-Cíclico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase Iniciada Arbitrariamente
BGN	Bacilo Gram-negativo
CC	Centro Cirúrgico
CC's	Complexos Clonais
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CETIP	Centro de Tratamento Intensivo Pediátrico
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLOXA	Cloxacilina
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
ERC	Enterobactéria resistente aos carbapenemas
ESBL	Enzimas Beta-Lactamases de Espectro Estendido
EUA	Estados Unidos da América
EUCAST	<i>European Committee Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
HFSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
ICARE	<i>Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology</i>
ICS	Infecção da Corrente Sanguínea
INICC	International Nosocomial Infection Control Consortium
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
IRAS	Infecções Relacionadas à Saúde
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase

MDR	Multirresistente
MDRAB	<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR
MDRGN	Bactérias Gram negativas MDR
MS	Multissensível
NDM	<i>New Delhi</i> Metallo-betalactamase
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXA	Oxacilinase
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PDR	Pan-resistente
REDCAP	<i>Research Electronic Data Capture</i>
repPCR	Reação em Cadeia da Polimerase Palindrômica Repetitiva
RFLP	Técnica do Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Limitação
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
ST	<i>Sequence Types</i>
UI	Unidade Intermediária
UPO	Unidade Pós-Operatório
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
WHO	<i>World Health Organization</i>
XDR	Extensivamente resistente
XDRTB	Tuberculose XDR

1 INTRODUÇÃO

1.1 Resistência aos Antimicrobianos

A descoberta de substâncias capazes de promover ação antibiótica foi de grande importância para a medicina (Davies & Davies, 2010). Alexander Fleming, em 1928, descobriu por acidente a ação antimicrobiana de uma substância encontrada em um fungo do gênero *Penicillium* (Davies & Davies, 2010). A partir do desenvolvimento e utilização médica do primeiro antibiótico chamado penicilina, o que aconteceu vários anos depois e durante a Segunda Guerra Mundial, deu-se início a uma nova era da história da medicina, denominada a Era dos Antimicrobianos. Esta utilização foi um marco na medicina, mudando totalmente o quadro de morbidade e mortalidade dos pacientes com infecções bacterianas, salvando, até hoje, milhares de vidas (Ventola, 2015). Porém, antes mesmo do uso em larga escala dos antibióticos na prática clínica, já se observava que algumas bactérias não eram susceptíveis às ações antimicrobianas das substâncias utilizadas como medicamentos antibióticos (Davies & Davies, 2010, Desai, 2016).

A emergência e disseminação da resistência aos antimicrobianos em bactérias isoladas principalmente nos hospitais ou em serviços de saúde, ocorridas nas últimas décadas, vêm sendo relacionadas à utilização de diversas classes de antibióticos em tratamento e profilaxia de infecções humanas. Além disso, o uso em animais, agricultura e em aquicultura, e o descarte inadequado, contribuem para a contaminação ambiental com antimicrobianos que promovem a seleção de cepas multirresistentes (MDR), se tornando esta prática, na atualidade, uma grande ameaça à saúde pública (Davies & Davies, 2010).

Existem alguns fatores que podem levar bactérias a serem resistentes às ações de uma ou mais classes de antibióticos. Acredita-se que a resistência bacteriana aos antibióticos é um fenômeno antigo (Barlow & Hall 2002, Hall BG & Barlow 2004, Baltz, 2008). Elementos de resistência eram abundantes e diversos já há 30 mil anos (D'Costa et al. 2011). A resistência aos antimicrobianos é o resultado de interações microbianas dinâmicas e competitivas que já ocorria anteriormente ao uso humano de antibióticos (Wright 2007, Wright 2010). Dessa forma, bactérias possuem, em seu genoma, determinantes genéticos que configuram mecanismos naturais que atuam em sua defesa contra as ações de substâncias antimicrobianas.

Além da resistência natural, cepas bacterianas podem se tornar não susceptíveis aos antibióticos para os quais eram, até então, considerados susceptíveis. Isto pode ocorrer através de transferência vertical de genes, por replicação as células filhas são exatamente iguais às células mães, formando clones, que herdaram a carga genética da progenitora (Lorenzo-Díaz et al. 2017). O uso de antibiótico é capaz de eliminar cepas sensíveis selecionando cepas mutantes e sua resistência pode vir a decorrer deste fenômeno (Thomas & Nielsen 2005, Hughes, 2014), porém a resistência aos antimicrobianos ocorre com maior frequência devido a transferência horizontal de genes de resistência através da aquisição ou compartilhamento destes pelos processos de transformação, transdução ou conjugação. A transferência horizontal de genes entre mesma ou diferentes espécies ou gêneros bacterianos, ocorre quando o ácido desoxirribonucleico (DNA) de uma célula doadora é transferido para outra célula receptora, sem ocorrer a divisão celular (Brown, 2003). Na transformação ocorre captação direta de segmentos de DNA de outras bactérias, cujos materiais genéticos se encontravam dispersos no meio externo, seja porque sofreram lise ou estavam em decomposição. Na transdução, a transferência de informação genética é mediada por bacteriófagos (Thomas & Nielsen 2005). Enquanto elementos genéticos móveis são frequentemente transferidos pelo processo de conjugação, o mais estudado processo de transferência horizontal de genes (Thomas & Nielsen 2005). Esta transferência ocorre através da conexão célula a célula, a partir de um apêndice que se apresenta na superfície da célula bacteriana, denominado *pilus* (Thomas & Nielsen 2005). Em todas essas formas de recombinação, os genes incorporados, uma vez expressados, podem levar a alterações fenotípicas responsáveis pela resistência aos antimicrobianos (Thomas & Nielsen 2005).

Os principais mecanismos de resistência bacteriana descritos são: (1) alteração da proteína alvo para a qual é direcionada a ação do antimicrobiano, interferindo na ligação com o sítio, e assim impedindo a ação do antibacteriano; (2) alteração do canal de proteína da membrana externa (porina) que o antimicrobiano requer para a entrada na célula procariota; (3) presença de bombas de efluxo na membrana plasmática bacteriana, com capacidade de expulsar substâncias que podem conter ações antimicrobianas; e, (4) produção de enzimas inativadoras que alteram ou destroem moléculas antimicrobianas (Thomas & Nielsen 2005).

A capacidade de transferir material genético amplifica o impacto negativo no tratamento, e no controle de infecções causadas por microrganismos resistentes, já que cada vez mais diferentes gêneros e espécies bacterianas compartilham diferentes genes que promovem diversos mecanismos de resistência (Davies & Davies, 2010, Livermore et al. 2012, Bonelli et al. 2014, Jain et al. 2014, Nordmann 2014).

Pelo fato de as bactérias comumente apresentarem concomitância de diferentes mecanismos de resistência, as opções terapêuticas para tratar infecções causadas por estas bactérias estão se tornando cada vez mais limitadas ou inexistentes (Livermore et al. 2012, Nordmann, 2014, Jain et al. 2014, Bonelli et al. 2014, Gomes et al. 2016).

1.2 Enterobacteriaceae / *Klebsiella pneumoniae*

A Família Enterobacteriaceae compreende um grupo grande de bactérias Gram-negativas (BGN), que podem ser encontradas na natureza, em qualquer ambiente, como solo e água, além de habitar, de forma natural, o trato gastrointestinal de seres humanos e de animais (Framer III et al. 2007, Jenkins et al. 2017). Estão entre os agentes patogênicos mais comuns que infectam os seres humanos, podendo, no entanto, representar colonização – quando existe a presença permanente ou transitória de um microrganismo em um hospedeiro sem ocasionar expressão patológica ou infecção (Brenner, 2005).

Espécies da Família Enterobacteriaceae são bastante conhecidas pela humanidade causando enfermidades, como *Yersinia pestis* responsável por diversas pandemias e milhares de mortes (Jenkins et al. 2017). Em sua grande maioria, o principal foco de infecção é o trato gastrointestinal, pois como habitantes da flora intestinal apresentam a rota fecal-oral como via clássica de infecção, sendo a ingestão de água ou alimentos contaminados, com material fecal, a mais importante fonte de infecção/colonização (Paterson, 2012). No entanto, membros dessa Família podem ser transmitidos por contato direto de pessoa para pessoa, mas também com contato indireto com animais, ambientes ou equipamentos contaminados (Jenkins et al. 2017).

Esses microrganismos são capazes de gerar infecções em hospedeiros tanto com sistema imune competente, hospedeiro considerado saudável, quanto comprometido, hospedeiro que apresenta condições pré-existentes como câncer ou síndrome de imunodeficiência adquirida, por exemplos (Paczosa e Meccas, 2016).

Jenkins et al. 2017).

Alguns gêneros e espécies de Enterobacteriaceae são reconhecidos como importantes agentes etiológicos de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA 2013). Em pacientes que se encontram internados em unidades de saúde, as bactérias dessa Família podem causar infecção por translocação bacteriana do intestino para a corrente sanguínea, ou através de dispositivos contaminados, utilizados para o seu próprio tratamento. A transmissão pelas mãos inadequadamente higienizadas dos profissionais de saúde, de microrganismos entre superfícies contaminadas e pacientes, aumenta o risco de colonização (Haverkorn e Michel 1979), e subsequente infecção por organismos entéricos. A transferência de agentes bacterianos de sítios contaminados, como a região perianal, para locais de inserção de cateteres vasculares ou sondas vesicais, durante a higienização do paciente, por exemplo, é sempre preocupante, podendo ocorrer quando as medidas de precaução não são corretamente atendidas, durante o manuseio do paciente (ANVISA 2017). Estas infecções ocorrem principalmente em unidades intensivas, onde os pacientes estão mais debilitados e submetidos a procedimentos invasivos, mas também ocorrem em leitos não intensivos ou enfermarias clínicas ou cirúrgicas, podendo acometer indivíduos de todas as faixas etárias (World Health Organization (WHO), 2014). A higienização das mãos é amplamente reconhecida como uma das principais formas de prevenção de IRAS (Pittet, 2002, Price et al. 2018).

Espécies de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemas (ERC) estão como prioridades críticas, segundo relatório de 2011 da Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO), o qual informa que as IRAS são um problema em todo o mundo, com prevalência de 8% em países ricos, e prevalências maiores nos países menos desenvolvidos (WHO 2011). Entre as mais de 210 espécies de 53 gêneros da Família Enterobacteriaceae, que continua a crescer (Jenkins et al. 2017), temos a espécie *Klebsiella pneumoniae*.

K. pneumoniae (Figura 1.1) é um bacilo Gram-negativo naturalmente encapsulado, fermentador de lactose, facultativo anaeróbio e não móvel. Foi isolado pela primeira vez de um paciente com rinoscleroma, sendo denominado posteriormente de *Klebsiella rhinoscleromatis* por Trevisan, onde *Klebsiella* foi em homenagem ao microbiologista Edwin Klebs (Koneman, 2005). Em 1887, esta

bactéria foi isolada dos pulmões de um paciente que foi a óbito por pneumonia, e assim denominado *K. pneumoniae* (Pereira, 2012).

Diversos métodos moleculares são utilizados para a identificação de cepas de *K. pneumoniae* sendo o *Multilocus sequence type* (MLST) o mais comum. Este método se baseia na variação genética em 7 loci (*mdh*, *infB*, *tonB*, *gapA*, *phoE*, *pgi* e *rpoB*), que juntos fornecem um perfil genético relativo (ST, *strain type*) onde cepas relacionadas são chamadas de complexos clonais (CCs) (Hansen et al. 2002). A introdução desta metodologia de análise molecular para identificação precisa de *K. pneumoniae* teve um impacto marcante na vigilância epidemiológica de rotina e na biologia desta população (Feil et al.2004). Cepas ST258, membro do CC258, têm sido observadas em todo o mundo (Chen et al. 2012, Pitout et al. 2015), inclusive no Brasil (Andrade et al. 2011), onde outros STs são mais prevalentes (Pereira et al. 2012).



Figura 1.1 Fotografia de cultura de complexo *Klebsiella pneumoniae*, em placa de ágar MacConkey, identificadas no laboratório do hospital de estudo (Rodrigues, CS & Silva, PP, 2017).

Há um reconhecimento que *K. pneumoniae* possui três grupos filogenéticos distintos: *K. pneumoniae*, *Klebsiella variicola* e *Klebsiella quasipneumoniae*, formando o complexo *K. pneumoniae* (Brisse e Verhoef 2001, Holt et al. 2015, Blin et al. 2017, Rodrigues et al. 2018). Pelo fato destes patógenos oportunistas serem relacionados filogeneticamente, podem ocorrer erros nos diagnósticos, quando isolados e identificados apenas por meios bioquímicos e não por métodos de genotipagem (Ochoa-Díaz et al. 2018). *K. pneumoniae*, dentre elas, é o agente considerado mais

virulento. No entanto, *K. variicola* e *K. quasipneumoniae* também são capazes de causar infecções severas, demonstrando a importância da identificação correta (Long et al. 2017). Além disso, outro ponto a se considerar é a capacidade que estes microrganismos possuem de compartilhar elementos genéticos móveis, os quais podem carrear genes de resistência a múltiplos antimicrobianos, propiciando a disseminação da resistência (Long et al. 2017). As espécies deste grupo filogenético só podem ser diferenciadas através de métodos de genotipagem. Metodologias não moleculares, como métodos bioquímicos automatizados ou não, não diferenciam a espécie *Klebsiella pneumoniae* das demais deste grupo, quando então é recomendada a denominação de complexo *Klebsiella pneumoniae* (Rodrigues et al. 2018).

K. pneumoniae é um modelo de agente bacteriano que causa colonização e infecção hospitalar (Rosen et al. 2008, Struve et al. 2008, Guh et al. 2015, Mishra et al. 2015). O fato de o homem carrear *K. pneumoniae* na flora intestinal está diretamente relacionado ao risco de infecção por *K. pneumoniae*. A colonização em geral precede a infecção (Martin et al. 2016). A colonização da orofaringe, por exemplo, aumenta o risco de pneumonia por *K. pneumoniae* (Papakonstantinou et al. 2015).

Além das vias de infecção descritas acima, existem outras vias como a infecção do trato urinário por *K. pneumoniae* que frequentemente acontece por conta da proximidade do reto com a uretra, ou a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), uma forma de pneumonia hospitalar, onde através da intubação endotraqueal, o microrganismo colonizando a orofaringe ou trato respiratório superior pode ser aspirado ou carregado para os pulmões (Iredell et al. 2016).

Manifestações clínicas como febre, taquicardia, hipotensão, ou até mesmo falência múltipla dos órgãos sugerem infecção e podem ocorrer em pacientes infectados por *K. pneumoniae*. Esses sintomas, em ambiente hospitalar, podem estar relacionados à PAV, infecções do trato urinário associados à cateter vesical, infecções da corrente sanguínea associadas ao cateter vascular, infecções do sítio cirúrgico ou de partes moles, e indicar sepse, uma síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas que leva a disfunção orgânica induzida por infecção, muito comum em unidades intensivas (Singer et al. 2016). Essas manifestações sugerem a necessidade de exames microbiológicos para o diagnóstico da etiologia de um

possível processo infeccioso, que pode ter sido causado por *K. pneumoniae*, ou outros agentes.

Devido ao aumento da resistência aos antimicrobianos, infecções causadas por *K. pneumoniae*, que antes eram consideradas simples de tratar, como a infecção urinária, vêm se tornando difíceis. Enquanto infecções da corrente sanguínea e pneumonia hospitalar causadas por *K. pneumoniae*, adquiridas no hospital, tornaram-se cada vez mais fatais (Boucher et al. 2009, Kuehn, 2013).

A gravidade e a frequência das infecções causadas por *K. pneumoniae* foram relatadas pelo Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) em 2013, com base em uma pesquisa realizada em 2011, em 183 hospitais nos Estados Unidos. As cepas de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenemas estavam associadas a 11% das infecções hospitalares por *K. pneumoniae*, equivalendo a 7.900 infecções, e resultaram em 520 mortes. A taxa de mortalidade foi significativamente mais elevada em infecções causadas por bactérias resistentes aos carbapenemas (CDC, 2013).

Concomitância de fatores de virulência e resistência em *Klebsiella* vem sendo muito investigada (Moradigaravand et al. 2017). Genes de virulência responsáveis pela presença de cápsula (Russo et al. 2011), que protege o agente de fagocitose por células do sistema imune do hospedeiro, adesinas, que atuam na aderência da bactéria aos tecidos, e sideróforos responsáveis pela absorção de ferro, essencial no metabolismo bacteriano, além de diversos outros fatores (Highsmith & Jarvis, 1985) demonstram as várias habilidades potenciais de *K. pneumoniae* para invadir os tecidos, e se manterem viáveis dentro do ambiente hospitalar (WHO 2011, Lee et al. 2012, Gomes et al. 2016, Moradigaravand et al. 2017). A associação de importantes mecanismos de resistência adquirida e virulência torna este microrganismo bem-sucedido, não somente em infecções, mas também em sua disseminação dentro de uma unidade de saúde.

1.3 Resistência aos Carbapenemas e Produção de Carbapenemases em *K. pneumoniae*

Carbapenemas, até recentemente, era a mais efetiva classe de antibióticos beta-lactâmicos contra bactérias Gram-negativas hospitalares, incluindo *K.*

pneumoniae. Os beta-lactâmicos – penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas – são as opções terapêuticas antimicrobianas mais utilizadas em todo o mundo. Essas classes de antibióticos compartilham do mesmo anel beta-lactâmico, uma estrutura física única que age inibindo a síntese da camada peptidoglicano da parede celular bacteriana ao se ligarem às proteínas ligadoras de penicilina, responsáveis pela síntese do peptidoglicano (Meletis, 2016), constituinte importante da parede celular bacteriana.

Entre os carbapenemas temos no Brasil: meropenem, imipenem, ertapenem e doripenem (Meletis et al. 2012, Meletis, 2016). Esses antibióticos são de amplo espectro, ativos contra bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e microrganismos anaeróbios. O uso em larga escala de antibióticos carbapenêmicos é um dos principais fatores de risco para infecção subsequente por bactérias Gram-negativas produtoras de carbapenemases (Lima et al. 2017).

Diversos mecanismos de resistência aos carbapenemas existem em *K. pneumoniae* incluindo, além da produção de carbapenemases, a presença de enzimas beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) ou de enzimas AmpC (3´5´-adenosina-monofosfato-cíclico) em combinação com mutações de porinas (Moradigaravand et al. 2017). No entanto, a resistência por produção das enzimas carbapenemases, que destroem o anel beta-lactâmico dos antibióticos carbapenêmicos, é o principal mecanismo de resistência a esses antibióticos (Livermore et al. 2012, Nordmann, 2014).

As carbapenemases são tradicionalmente classificadas conforme Ambler (1980) e Bush & Jacoby (2010). A classificação molecular de Ambler se baseia na identidade de sequência de aminoácidos e agrupa as carbapenemases em serino carbapenemases (classes A, C, D) e metalocarbapenemases (classe B). Por outro lado, a classificação de Bush & Jacoby divide as carbapenemases em categorias de 1 a 4 e subgrupos, de acordo com a função bioquímica e substrato da enzima.

Em *K. pneumoniae*, foram relatadas carbapenemases de classe A (*K. pneumoniae* carbapenemase, KPC), B (New Delhi Metalo-betalactamase, NDM) e D (OXA-48) que são produzidas por genes encontrados principalmente em plasmídeos ou outros elementos genéticos móveis, embora genes cromossomais têm sido relatados (Mathers et al. 2017). Estas enzimas não somente foram relatadas em isolados bacterianos da espécie *K. pneumoniae*, mas também em outros gêneros

bacterianos, incluindo *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, e *Salmonella* spp., entre outros (Hirsch e Tam, 2010). Além disso, foram encontrados em organismos não fermentadores da glicose como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, contribuindo assim para a ocorrência mundial de cepas resistentes a carbapenemas (Pitout et al. 2015).

O primeiro isolado de *K. pneumoniae* albergando gene de produção da enzima KPC foi detectado em 1996 (Yigit et al. 2001), em um projeto de vigilância feito em uma unidade de saúde na Carolina do Norte, nos Estados Unidos da América, (Tabela 1.1) denominado *Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology* (ICARE) (Fridkin et al. 1999). Esta enzima foi denominada KPC-1. Dois anos depois, o mesmo grupo identificou uma nova enzima KPC-2 (Yigit et al. 2003). Porém, uma correção da sequência nucleotídica de KPC-1 indicou que os genes *bla_{KPC-1}* e *bla_{KPC2}* eram idênticos (Yigit et al. 2008).

Desde sua identificação, outras variantes da enzima KPC foram encontradas causando resistência por todo o mundo, incluindo no Brasil (Peirano et al. 2009, Chen et al. 2012). O primeiro relato de KPC na América do Sul foi em *K. pneumoniae* na Colômbia em 2006 (Villegas et al. 2006). Brasil e Argentina relataram casos esporádicos e *clusters* de infecções com resistência mediada por KPC em diferentes tipos de patógenos Gram-negativos, incluindo *K. pneumoniae* (Peirano et al. 2009, Pasteran et al. 2012).

Vinte e duas variantes (KPC-1 a KPC-22) da família KPC já foram relatadas (Munitas & Arias, 2016), no entanto, a maioria dos estudos estão focados em KPC-2 e KPC-3 (Wang et al. 2014). Estes genes estão em sua maioria localizados entre as sequências de inserção de elementos genéticos transponíveis, como o transposon Tn4401. Estes elementos genéticos móveis podem ser transferidos ou compartilhados entre bactérias através de plasmídeos (Mayer, Naas et al. 2008). A transferência mediada por plasmídeo parece ser o mecanismo primário pelo qual ocorre a transmissão de genes de carbapenemases do tipo KPC, e talvez explique a disseminação mundial desta enzima (Rahal, 2009).

Gene *bla_{NDM-1}* isolado pela primeira vez em *K. pneumoniae*, em New Delhi (PAHO, 2011), na Índia, em 2009, predominantemente de origem comunitária, tem sido encontrado em bactérias Gram-negativas hospitalares, em diversas partes do globo terrestre. Surtos de enterobactérias que continham o gene NDM-1 foram relacionados ao aumento da morbidade e mortalidade hospitalar na Índia, Paquistão

e na Inglaterra (PAHO, 2011, Bonnin et al. 2012). Esta enzima também foi encontrada em outras espécies como *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, implicando em uma nova geração de bactérias MDR, devido a capacidade das bactérias compartilharem ou transferirem genes de resistência (Karthikeyan et al. 2010, Nordmann et al. 2011).

As OXA-carbapenemases são β -lactamases pertencentes à classe molecular D de Ambler (1980) e inclusas no grupo 2d da classificação de Bush & Jacoby (2010). Embora enzimas de classe D sejam principalmente prevalentes em *A. baumannii*, *bla*_{OXA-48-like} tem sido relatado em espécies clínicas de *E. coli*, *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, entre outros (Mairi et al. 2018). Dessa forma, transmissão intra e inter-espécies destes genes ocorre com sucesso.

De fato, existe um grande aumento de cepas de bactérias Gram-negativas resistentes a diversas classes de antibióticos, causando elevada morbidade e mortalidade em pacientes de unidades de saúde em todo o mundo (O'Neill, 2014). O CDC, em colaboração com investigadores de Israel, realizou a tipagem de sequências *multilocus* de *K. pneumoniae* albergando *bla*_{KPC} e identificaram o ST258 entre os isolados coletados na área de Nova York, em 2005 (Navon-Venezia et al. 2009). Com o tempo, o ST258 foi detectado em diversas regiões e, em 2009, foi relatado como o ST predominante no país, sendo responsável por 70% dos isolados de *K. pneumoniae* produtores da enzima KPC (Kitchel et al. 2009).

A taxa em que a resistência aos carbapenêmicos se disseminou globalmente em *K. pneumoniae* causa alarme na comunidade médica. Até os dias de hoje, *bla*_{KPC} foi encontrado em mais de 100 diferentes STs, mas isto é impulsionado principalmente pela disseminação de *K. pneumoniae* do complexo clonal 258 (CC258) produtor de KPC (Yigit et al. 2001). No hospital deste estudo, foram detectadas pela primeira vez em 2014-2015, cepas de *K. pneumoniae* produtor de KPC, com perfil pan-resistente, somente com provada susceptibilidade a ceftazidim-avibactam, um nova cefalosporina com inibidor de beta-lactamase, à época não disponível no Brasil, pertencentes ao ST437 (Gomes et al. 2016), o qual é disseminado no Brasil (Pereira et al. 2012).

1.4 Vigilância de *K. pneumoniae* Resistente a Carbapenemas em Unidades de Saúde

Pacientes infectados por bactérias resistentes aos carbapenemas provavelmente terão o seu tempo de internação hospitalar mais prolongado, podendo

ocasionar a diminuição de leitos disponíveis (ANVISA, 2017). Um período de internação aumentado pode gerar uma maior exposição ao ambiente hospitalar, levando ao risco de colonização por bactérias MDR e de infecções hospitalares. Por sua vez, as infecções hospitalares aumentam as chances de óbito e os custos financeiros, um ponto importante a ser considerado, principalmente quando se trata de países em desenvolvimento (Millar 2011).

Por conta disto, diversos órgãos governamentais criaram ações para que a disseminação seja monitorada e controlada, especialmente no ambiente hospitalar, onde o risco de transmissão por bactérias Gram-negativas produtoras de carbapenemases é mundialmente elevado. A OMS, em 2015, criou um plano de ação global sobre resistência antimicrobiana em que busca, entre seus objetivos, melhorar a conscientização e a compreensão sobre o assunto; fortalecer o conhecimento por meio de vigilância e pesquisa; reduzir a incidência de infecção; entre outros. A OMS, CDC, *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), ANVISA, e outros órgãos mundiais, nacionais e regionais, reportam os indicadores, a partir de resultados em vigilância epidemiológica, e dão orientações por meio de manuais e guias (OMS 2015, ANVISA 2017, UFJF, 2017). Assim, medidas de prevenção são orientadas de uma forma global, regional e local. Os agentes etiológicos de IRAS divergem não só entre regiões, mas também entre locais de saúde. Localmente as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCH) realizam a vigilância através da busca ativa e passiva de casos de infecção e colonização por bactérias MDR. Para tanto, é recomendado o monitoramento de todos os resultados laboratoriais de exames microbiológicos coletados na rotina assistencial (ANVISA, 2017). Também há orientações para a vigilância ativa por meio de coleta de swabs de sítios de colonização. A vigilância, por meio de swabs, devem ser em geral realizados de acordo com o nível endêmico e limite máximo esperado das ocorrências de infecção/colonização pela bactéria com o perfil de susceptibilidade de interesse (Nota Técnica 01/2016/CECISS/LACEN). A vigilância ativa e/ou passiva é recomendada diariamente, tanto nos setores intensivos quanto não intensivos, onde é realizada de forma sistematizada ou não. Dessa forma, mensalmente são elaborados relatórios contendo gráficos com os indicadores de densidade de incidência de infecção/colonização hospitalar por bactérias MDR, extensivamente resistentes (XDR) ou pan-resistentes (PDR), por exemplo. Esses indicadores utilizam como denominadores o total de pacientes-dia, sendo mais sistematizados em setores

intensivos. Além disso, a pressão de colonização é um indicador muito utilizado em publicações científicas (Bonten, 2012), pois mede o quanto os pacientes susceptíveis podem estar expostos a esses agentes, em um setor ou enfermaria de um hospital, por exemplo. A vigilância é normalmente indicada de acordo com o perfil do hospital e a capacidade das CCIHs, entre outros fatores. Esses resultados da vigilância de infecção/colonização hospitalar são apresentados e discutidos nos setores de forma regular, e sempre que necessário, em situações de surto, inclusive com os responsáveis nos setores administrativos.

Dados epidemiológicos demonstraram que a taxa de mortalidade por infecções da corrente sanguínea (ICS), relacionadas a cateteres vasculares, nos Estados Unidos da América, geralmente ultrapassa 10%, e dados do *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC), incluindo 43 países em desenvolvimento, apontam para 17% (Rosenthal et al. 2014). Os autores do manual da ANVISA (2017) discutem que essa diferença de mortalidade pode estar relacionada ao fato de que a etiologia da doença diverge entre os países. Por exemplo, nos EUA nenhuma espécie de BGN ocupa os quatro primeiros lugares na etiologia das ICS (ANVISA, 2017), já no Brasil, isolados de *K. pneumoniae* e de *Acinetobacter* spp. são responsáveis, respectivamente, pelo terceiro e o quarto lugar, entre as principais causas das ICS (Marra et al. 2011). Recomendações recentes têm enfatizado para a importância de que cada hospital deva adotar as precauções com base nos seus próprios indicadores (NICE, 2015; ANVISA, 2017).

Em 2017, a ANVISA publicou o manual com as medidas de prevenção de IRAS mostrando que é possível que entre amostras clínicas de hemoculturas, cerca de 40% dos isolados de *Klebsiella* spp. já sejam resistentes aos carbapenêmicos. No Brasil, ainda há poucos estudos que avaliem o impacto econômico desta infecção. No entanto, dados preliminares sugerem que varia entre 7.900 a 89.886 dólares americanos, por episódio (Salomão et al. 2006, Dal Forno et al. 2012, ANVISA 2015).

Estima-se que um percentual importante dos casos poderia ser evitado se as medidas de prevenção, como a higienização das mãos, higiene ambiental e otimização das práticas de manutenção dos dispositivos (Bushnell et al. 2008), por exemplos, fossem reforçadas, tendo como base as ocorrências de infecção e colonização por bactérias multirresistentes, por setor ou enfermaria do hospital. Isso mostrando que os esforços para a vigilância de bactérias multirresistentes não sejam em vão.

1.5 Sistema de Informação Geográfica e Estatística Espacial

Tecnologias utilizando Sistema de Informação Geográfica (SIG) já vêm sendo aplicadas em diversos estudos em saúde para analisar a geografia e condições ambientais de eventos ou doenças, e suas possíveis relações desde o monitoramento do agente biológico, físico ou químico, do processo de exposição a esses agentes, assim como do próprio desfecho (Cromley 2003). A caracterização do espaço é um avanço fundamental para oferecer melhor entendimento de interações complexas na investigação, com evidências de impactos em diversos estudos (Mennis & Yo 2018).

SIG, de fato, amplia a compreensão da dinâmica de circulação de patógenos no espaço e no tempo, e ajuda a entender as relações entre fatores patológicos (agente etiológico, vetores e hospedeiros), utilizando uma combinação de softwares, análise estatística e banco de dados, somados a mapas temáticos dos locais a serem analisados (Barcellos et al. 2005, Barcellos et al. 2007, Guajardo et al. 2009, Graham et al. 2014, Davis et al. 2014, Sarkar et al. 2017). Esta ferramenta tem como objetivo visualizar, explorar e modelar de um jeito rápido, simples e interativo, permitindo assim um mapeamento de eventos, e possibilitando a análise da informação espacial em diferentes graus (Silva, 2004), com grande aplicabilidade em saúde. Sua principal característica é a capacidade de permitir a junção da análise estatística de dados epidemiológicos, clínicos e econômicos, por exemplo, interpretados no espaço (Ricketts 2003). Através de sobreposições de camadas pode-se representar diferentes aspectos de forma concomitante (West Jr & Hess 2002).

De forma crítica, no entanto, os autores Tokarz & Novak (2018) descrevem que esta ferramenta tem sido importante para melhorar a visualização de fatos já conhecidos, mas que, por algum motivo, em sua maioria de origem financeira, poucos a adotam. Em Uganda se sabe que tem uma das maiores taxas de transmissão de malária no mundo, no entanto ainda são considerados poucos os programas que trabalham diretamente com o controle do vetor (Tokarz & Novak, 2018). O uso de modelos de auto-correlação espacial para identificar os habitats de larvas do mosquito transmissor de malária foi implementado para um programa de vigilância baseado na comunidade, e durante quatro meses foram identificados e plotados espacialmente, formando uma base diária. Como os recursos financeiros para controle de vetores eram limitados, a estatística espacial demonstrou seu valor, permitindo a identificação

dos habitats em aglomerados espaciais (*clusters*), otimizando o recurso de controle em tempo real (Tokarz & Novak, 2018).

Em outro exemplo, Batbayar et al. (2018) demonstraram o uso de SIG na utilização de manejos de bacias hidrográficas para investigar, entre outras coisas, o impacto do uso da terra na qualidade da água na Mongólia. O estudo fez a análise espacial ao longo de três estações, concluindo que a proteção florestal deve estar intimamente ligada à gestão das bacias hidrográficas.

Na maioria das vezes, SIG tem sido empregado para avaliar espaços geográficos, como bairros, cidades e regiões, porém ainda são poucos os estudos que demonstram a utilização desta técnica para georreferenciar e analisar agravos ou eventos em estruturas físicas, como prédios de unidades de saúde (Kistemann et al. 2000).

A análise estatística espacial e temporal tem se mostrado de grande valia na vigilância epidemiológica de doenças infecciosas (Tassinari et al. 2004, Tassinari et al. 2008, Choisy et al. 2012), sendo um importante método adotado na geografia médica, já que permite analisar, no espaço e no tempo, os fatores patológicos e sua relação com ambiente geográfico (Hunter, 1974, May, 1950). Sendo assim, é possível dizer que a aplicabilidade da estatística espacial por meio de ferramentas de SIG é importante para planejar estratégias de saúde e otimizar as medidas de prevenção e controle local (Higgs & Gould, 2001).

1.6 Aplicabilidade do SIG e Estatística Espaço-temporal na Vigilância de Microrganismo Multirresistente no Ambiente Hospitalar

Embora haja disseminação mundial de cepas carreadoras de genes codificadores de enzimas capazes de inibir a ação dos carbapenêmicos (Poirel et al. 2011, Livermore et al. 2012, Nordmann, 2014), fatores não bem compreendidos provavelmente contribuem para diferenças epidemiológicas regionais e locais, observadas na disseminação de ERC. Assim como no ambiente geográfico, no ambiente arquitetônico hospitalar diferenças locais também existem (Yu et al. 2005, Millar, 2011, Faires et al. 2014).

Um dos desafios relacionados à IRAS se dá ao fato de que as transmissões ativas são apenas percebidas após a ocorrência de um surto, fazendo com que o entendimento da dinâmica de transmissão seja limitado, diminuindo também as

chances de prevenção e controle (Helweg-Larsen et al. 1998). Ferramentas interdisciplinares poderiam ajudar na capacidade de identificação de situações associadas com transmissão prospectiva, para a implementação de medidas preventivas (Silva, 2004, Yu et al. 2005).

Davis et al. (2014) publicaram uma revisão sistemática de pesquisas que utilizaram análise no espaço e no tempo, para investigar doenças infecciosas transmitidas em serviços de saúde, entre janeiro de 1961 e junho de 2013. As seguintes palavras chaves, combinadas e usando operadores booleanos, foram usadas para a pesquisa das publicações indexadas: infecção (por exemplo: IRAS e infecções hospitalares), locais de cuidados de saúde (hospital, centro de terapia intensiva, etc.), e espaço e tempo (por exemplo, epidemiologia espacial e espaço-tempo). Utilizaram diversas bases de dados: BIOSIS, *Cochrane Review*, CSA, DARE, Embase, HEED, JSTOR, PubMed, *Science Direct*, *Web of Science* e *Google Scholar*. Esta revisão incluiu, ao final, 146 estudos, onde 124 foram descritivos e 22 analíticos.

Desses estudos, apenas 9% (13/146) incorporaram estatística espacial, e 3% (5/146) incorporaram estudos de epidemiologia molecular sem o uso de SIG (Tabela 1.1). Estudos com a utilização de SIG para investigar infecções associadas aos cuidados em hospitais foram apenas 3% (4/146) (Kistemann et al. 2000, Kruger e Stephen, 2002, Kho et al. 2006, Kwan et al. 2009). No entanto, dois desses estudos foram publicados apenas em anais de eventos (Kruger e Stephen, 2002 e Kwan et al. 2009), o que inviabilizou o acesso ao texto, e, portanto, às técnicas utilizadas. Entre esses, os que utilizaram SIG não aplicaram a estatística espacial (Davis et al. 2014).

A Tabela 1.2 detalha os estudos que investigaram SIG e os estudos que investigaram a distribuição espaço-temporal de infecções, com análise molecular dos microrganismos.

Tabela 1.2 Estudos que investigaram transmissão de doenças infecciosas em serviços de saúde com o uso de SIG, estatística espacial e/ou de epidemiologia molecular.

E/T	Primeiro autor	Ano	Localidade	Microrganismo ou Objeto de estudo	Métodos Estatísticos/Moleculares	Objetivo
E/T	Rexach, CE	2005	Intra-hospitalar	<i>Clostridium difficile</i>	Análise de regressão Knox/AP-PCR	Investigar transmissão
T	Kumar, VS	2006	Intra-hospitalar	MDRGN	SatScan/N/A	Detectar clusters
T	de Celles, MD	2012	Centro Cirúrgico	MDRAB	Modelo de transmissão estocástico/repPCR	Avaliar impacto de tipagem molecular
T	Gandhi, NR	2013	Intra-hospitalar	XDRTB	Análise de rede/RFLP	Investigar transmissão
T	Nuebel, U	2013	Pediatria	MRSA	Bayesian skyline/SNP	Identificar fatores de risco
Uso de SIG						
E	Kistemann, T	2000	Intra-hospitalar	<i>Salmonella enteritidis</i>	Distribuição geográfica	Investigar surto
E	Kruger, H	2002	Múltiplos hospitais	Patógenos resistentes	Mapeamento de isolados resistentes	Mapear distribuição
E/T	Kho, A	2006	Intra-hospitalar	MRSA/VRE	Movimentação do profissional de saúde	Identificar fatores de risco
E/T	Kwan, MYW	2009	Intra-hospitalar	Doenças Infecciosas	Controle de infecção	Investigar disseminação de infecção

Fonte: Adaptado de Davis et al. 2014.

AP-PCR, reação em cadeia da polimerase iniciada arbitrariamente; E, espaço; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina; N/A, não se aplica; MDRAB, *Acinetobacter baumannii* MDR; MDRGN, Bactéria Gram Negativa MDR; MRSA/VRE, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus/Vancomycin-resistant Enterococcus*; repPCR, reação em cadeia da polimerase palindrômica repetitiva; RFLP, técnica do polimorfismo de comprimento de fragmento de limitação; SNP, Polimorfismo de nucleotídeo único; T, tempo; XDRTB, Tuberculose XDR.

1.7 Justificativa e Hipótese

A resistência aos antimicrobianos atinge, por ano, cerca de 50 mil pessoas, só na Europa e nos Estados Unidos, e centenas de milhares morrem por todo o mundo (O'Neill, 2014). Se não houver uma intervenção urgente para monitorar e conter a disseminação de resistência microbiana, acredita-se que em 2050 cerca de 10 milhões de pessoas terão morrido a cada ano desta causa, número este maior que o estimado para morte por câncer, com um custo acumulado calculado de 100 trilhões de dólares (O'Neill, 2014).

O surgimento e a expansão global de clones hipervirulentos e multirresistentes de *K. pneumoniae* têm sido cada vez mais reportados, em especial de estirpes resistentes aos carbapenemas (Munoz-Price et al. 2013, Moradigaravand et al. 2017). No hospital de estudo, resultados iniciais de nossas pesquisas observaram elevada ocorrência de *K. pneumoniae* com perfil MDR (43%, 84/196), entre 196 isolados detectados a partir de amostras clínicas. Dezesseis por cento (32/196) eram cepas pan-resistentes (PDR) (n=4) ou com resistência estendida (XDR) (n=28), correspondendo a 38% (32/84) dos isolados MDR (Gomes et al. 2016). Concentrações inibitórias mínimas (CIMs) elevadas ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ foram encontradas em 97% (29/30) das cepas de *K. pneumoniae* resistente a meropenem. Quinze por cento dos isolados de *K. pneumoniae* (17/113) apresentaram CIMs elevados para polimixina B (E-test) ou colistina (Vitek 2). As densidades de incidência de cepas MDR, XDR e PDR de isolados clínicos por 1.000 pacientes-dia foram 1,0, 0,4 e 0,05, respectivamente, no período de dezembro 2014 a agosto de 2016 (Gomes et al. 2016). Neste estudo, foram diagnosticados dois casos com infecções intratáveis causadas por cepas de *K. pneumoniae* produtora de KPC-2 de perfil PDR, sem atividade sinérgica suficiente alcançada em 4, 6, 8 e 24 h, nas concentrações alvo de meropenem $0,5 \times \text{MIC}$ plus colistina $1 \times \text{MIC}$, por análises de curvas de morte bacteriana (*Time-Kill curves*). Três cepas recuperadas de casos intratáveis comprovados pelas evidências clínico-laboratoriais e de um paciente com infecção por *K. pneumoniae* XDR, os quais tiveram internados em mesma unidade intensiva, pertenciam ao mesmo clone, evidenciando a transmissão.

Outro estudo, no mesmo hospital, realizado por Lima et al. (2017), avaliando sepse hospitalar, mostrou que *K. pneumoniae* foi a espécie mais prevalente detectada bioquimicamente, entre os membros da Família Enterobacteriaceae, com predomínio das linhagens resistentes (63%, 7/11), sobre as sensíveis (36%, 9/25).

Estes dados mostram a importância de se estudar a dinâmica de circulação de *K. pneumoniae* como modelo de bactéria multirresistente, já que este patógeno vem desafiando as medidas de prevenção e controle no hospital de estudo, e em hospitais em todo o mundo. *K. pneumoniae* produtor de carbapenemases vem se disseminando muito rapidamente, causando infecções severas como pneumonia associada à ventilação mecânica, infecções do trato urinário e da corrente sanguínea, infecções do sítio cirúrgico e de partes moles, entre outras (Moradigaravand et al. 2017). Infecções essas de alta letalidade acometendo pacientes debilitados e imunossuprimidos, mas também indivíduos jovens que se internam por doença aguda ou para realização de procedimentos cirúrgicos, e mesmo em recém-nascidos e outros pacientes pediátricos (Moradigaravand et al. 2017).

Portanto, incorporar uma metodologia de vigilância, num primeiro momento, que permita melhor visualizar a dinâmica espaço-temporal, inicialmente de isolados com o mesmo ou diferentes perfis fenotípicos, que no futuro poderá adicionar informações sobre o perfil molecular, poderá ser útil para ampliar o conhecimento sobre os processos infecciosos e sobre a dinâmica de transmissão de bactérias no ambiente hospitalar.

A nossa hipótese é de que um melhor entendimento da dinâmica de circulação de *K. pneumoniae* resistentes aos antibióticos disponíveis, pelo uso da análise espaço-temporal com SIG, em uma unidade hospitalar, poderá ajudar a identificar situações hiperendêmicas ou surtos, permitindo no futuro antevê-los, antes mesmo que eles ocorram.

Neste estudo, pretendemos implementar uma metodologia visual de investigação das ocorrências, no espaço e no tempo, de bactéria MDR em um hospital, utilizando como protótipo complexo *K. pneumoniae* isoladas em materiais clínicos e de vigilância, causando infecções ou colonizações nos pacientes assistidos, por meio do uso de ferramentas robustas de análise espaço-temporal. A técnica utilizada neste estudo poderá servir como modelo de vigilância para outros hospitais ou serviços de saúde, visando inovar as políticas de monitoramento, prevenção e controle de resistência bacteriana intra-hospitalar.

2 OBJETIVO GERAL

Implementar o uso de SIG e estatística espacial no monitoramento de bactéria MDR, utilizando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas como modelo, em um hospital público terciário do Rio de Janeiro, no período de janeiro 2014 a dezembro de 2016.

2.1 Objetivos Específicos

- i. Determinar os perfis de susceptibilidade fenotípicos de cepas de complexo *K. pneumoniae* identificadas no hospital e no período de estudo;
- ii. Construir um Sistema de Informação Geográfica (SIG) hospitalar que possibilite identificar no espaço os setores de internação em escala real;
- iii. Investigar padrões na distribuição espaço-temporal de complexo *K. pneumoniae* com diferentes perfis de susceptibilidade, por meio de SIG hospitalar e análise estatística espacial.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Considerações Éticas

Este é um subprojeto de pesquisas clínicas, epidemiológicas e laboratoriais com bactérias multirresistentes que vêm sendo realizadas prospectivamente, desde 2015, em hospital federal, terciário, localizado no Rio de Janeiro. Os projetos intitulados “Contribuição ao Monitoramento e Controle de Microrganismos Multirresistentes em Hospital da Rede Federal Brasileira” e “Diagnóstico e Tratamento de Sepses por Bacilos Gram-negativos em Centros de Tratamento Intensivo do Rio de Janeiro” se encontram aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da FIOCRUZ e do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), sob os números CAAE: 60493516.6.0000.5248 e CAAE: 39978114.5.0000.5248.

Os dados coletados dos pacientes utilizados nessa pesquisa fazem parte do processo de vigilância e controle de microrganismos multirresistentes realizados pela CCIH do hospital. Neste estudo retrospectivo, foram utilizados dados dispostos em banco de dados e registros do hospital.

3.2 Desenho, Local e Período do Estudo

Estudo retrospectivo que investigou a distribuição no espaço e no tempo de cepas de complexo *K. pneumoniae* isoladas de material clínico ou de vigilância de pacientes assistidos pelos serviços de internação de um hospital público, federal, terciário, do Rio de Janeiro. Este hospital, sentinela da ANVISA, atende mais de 50 serviços especializados (<http://www.hse.rj.saude.gov.br/hospital/hosp2.asp>). O estudo compreendeu o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

Todos os resultados microbiológicos com identificação de complexo *K. pneumoniae* em amostras clínicas e de vigilância dos pacientes internados, independentemente dos resultados dos testes fenotípicos, pelo Laboratório de Bacteriologia do hospital, foram investigados. Além dos perfis de susceptibilidade antimicrobiana, a detecção de complexo *K. pneumoniae* em amostras clínicas (sangue, urina, secreções, aspirados e outros) e de vigilância de ERC (swab retal), de pacientes adultos e pediátricos, foi analisada quanto a identificação do local de coleta,

se enfermarias clínicas, cirúrgicas, clínico-cirúrgicas ou intensivas. Foram excluídos do estudo os resultados de amostras coletadas de pacientes externos, em atendimento ambulatorial ou do Serviço de Hemodiálise por não serem pacientes que se internam para a realização deste atendimento. Além das detecções de complexo *K. pneumoniae* nos diferentes setores do hospital, foi avaliada a transferências de leitos, entre unidades de internação, de pacientes infectados/colonizados por complexo *K. pneumoniae* resistente aos carbapenemas, visando avaliar de forma preliminar a circulação do agente no ambiente hospitalar. Dessa forma, avaliou-se a distribuição espaço-temporal dos diferentes perfis fenotípicos de susceptibilidade antimicrobiana, assim como a circulação intra-hospitalar de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenemas.

3.3 Rotina de Coleta de Materiais Clínicos para a Investigação de Processos Infeciosos e Swabs Retais para Pesquisa de ERC nos Anos de Estudo

Para a coleta de amostras biológicas para exames microbiológicos, o hospital utiliza a Rotina de Coleta e Transporte de Material e Interpretação de Resultados em Investigação Microbiológica (Rotina A3), produzida por profissionais da CCIH e do Laboratório de Microbiologia do hospital, que fica disponível na pasta pública, na rede online, para acesso pelo corpo clínico do hospital.

As amostras de vigilância ativa de ERC foram coletadas nos anos de estudo, de acordo com o manual de procedimentos da CCIH do hospital, que foi idealizado com base no manual da ANVISA (ANVISA, 2013), o qual atende aos padrões internacionais de vigilância de bactérias MDR em hospitais (WHO, 2016). O Anexo 1 apresenta a rotina de coleta, com a população alvo e procedimentos rotineiramente adotados nos anos de estudo. Swab retal foi coletado durante o estudo semanalmente ou cada 15 dias em todos os pacientes internados em todas as UTIs, e sistematicamente em pacientes de áreas clínicas não intensivas (ver Anexo 1).

3.4 Isolamento e Identificação de *K. pneumoniae* e Testes de Susceptibilidade aos Antibióticos (TSA) Rotineiramente Empregados no Laboratório do Hospital

O isolamento e a identificação de *K. pneumoniae* pelos métodos microbiológicos convencionais em materiais clínicos e de vigilância epidemiológica, coletados dentro da rotina de investigação de processos infecciosos e de colonização, realizados pelos médicos assistentes e pela CCIH, em pacientes internados, durante o período de estudo, foram feitos de acordo com o protocolo vigente de atendimento e processamento de materiais biológicos, pelos profissionais do Laboratório de Microbiologia do hospital, conforme descrito no Anexo 2.

O sistema de Vitek-2 (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) foi utilizado para a identificação e o teste da susceptibilidade antibiótica de *K. pneumoniae*. Etest e método de disco difusão (Oxoid; Hampshire, Reino Unido) foram realizados sempre que indicados pelas recomendações atualizadas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2016) and *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). A Tabela 3.1. apresenta todas as categorias de antimicrobianos e os antibióticos que eram rotineiramente testados no hospital, nos anos de estudo. O rastreamento da produção de carbapenemases foi estabelecido como recomendado rotineiramente por testes fenotípicos com ácido fenilborônico e ácido tetra acético diamina etileno de acordo com as recomendações do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2014 - 2016), *European Committee Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Nota técnica N° 01/2013/ANVISA).

Tabela 3.1 Categorias e agentes antimicrobianos utilizados para testes de susceptibilidade em complexo *K. pneumoniae* no hospital de estudo, 2014 a 2016.

Categoria antimicrobiana	Agente antimicrobiano
Aminoglicosídeos	Gentamicina
	Tobramicina
	Amicacina
Cefalosporina anti MRSA	Ceftarolina
Penicilina antipseudomonas	Ticarcilina-ácido clavulânico
	Piperacilina - tazobactam
Carbapenemas	Meropenem
	Ertapenem
	Imipenem
Cefalosporina de 1 ^a e 2 ^a geração	Cefazolina
	Cefuroxima
Cefalosporina de 3 ^a e 4 ^a geração	Ceftazidima
	Cefotaxima
	Ceftriaxone
	Cefepime
	Cefoxitina
	Ciprofloxacina
Fluoroquinolonas	
Inibidores da síntese do folato	Sulfametoxazol-trimetoprim
Glicilciclinas	Tigeciclina
Penicilinas	Ampicilina ^a
Penicilina + inibidores de B lactamase	Amoxicilina + ácido clavulânico
	Ampicilina-sulbactam
Polimixinas	Colistina
	Polimixina B

^a Agente antimicrobiano cuja espécie *K. pneumoniae* é intrinsecamente resistente.

3.5 Classificação do Perfil de Resistência

Utilizamos os critérios de Magiorakos et al. (2012) para a classificação do perfil de susceptibilidade antimicrobiana, conforme se segue: (1) MDR quando havia resistência, ou não susceptibilidade, a pelo menos um antibiótico de três ou mais classes antimicrobianas que são normalmente recomendadas no tratamento de *K. pneumoniae*; (2) XDR quando não susceptível a pelo menos um antibiótico de todas as classes testadas, exceto duas ou menos classes antimicrobianas; (3) PDR quando não susceptível a todos os agentes em todas as classes antimicrobianas.

Nesse estudo, os perfis foram classificados como possível XDR ou possível PDR, atendendo as recomendações de Magiorakos et al. (2012), quando não são testados todos os antimicrobianos, dentro de todas as classes seletivas para cada grupo ou espécie bacteriana.

3.6 Variáveis Investigadas dos Isolados e Pacientes

As seguintes variáveis foram investigadas nos bancos de dados dos resultados laboratoriais, oriundos do sistema VITEK-2, com a identificação de complexo *K. pneumoniae*: data e tipo de material coletado (materiais clínicos e swabs de vigilância); número do leito, enfermaria (exemplo: enfermaria 500) e nome da clínica de internação (exemplo: cardiologia), onde a coleta do material ocorreu; e perfil de susceptibilidade antimicrobiana. Estes resultados foram todos checados através do sistema laboratorial BIOSLAB do hospital.

Para as variáveis relacionadas ao período de internação do paciente foram investigadas: data da internação, data da alta ou óbito hospitalar e movimentação dos pacientes entre leitos intensivos e não intensivos. Essas informações foram obtidas através do portal eletrônico do eSUS, além de relatórios eletrônicos de internação e alta de cada enfermaria e unidades intensivas, durante o período de estudo, junto ao setor de internação e alta do hospital.

Numa etapa seguinte, os dados obtidos foram inseridos no banco eletrônico de captura de dados, no sistema online *Research Electronic Data Capture* (REDCAP), versão 6.11.3, desenvolvido por Vanderbilt University e hospedado no IOC-FIOCRUZ, para o desenvolvimento de nossas pesquisas (<http://www.ioc.fiocruz.br/redcap>).

Para efeito desse estudo, não houve repetições, de forma que apenas um isolado de mesmo material, coletado em mesmo momento, de mesmo paciente foi computado. As ocorrências foram classificadas de acordo com o sítio ou material biológico de detecção, como: colonização, quando se originaram de sítios de vigilância (swab retal); colonização/infecção, quando se originaram de sítios não estéreis e não oriundos de vigilância (exemplos: urina, secreção traqueal, lavado bronco-alveolar, ponta de cateter vascular, swab de ferida cutânea) e; infecção, quando se originaram de sítios estéreis (exemplos: sangue, líquido, líquido de cavidades, biópsia e peças cirúrgicas), ou de processos infecciosos documentados.

3.7 Investigação da Estrutura Física Hospitalar

A investigação da estrutura física do hospital foi realizada para evidenciar a disposição nos andares e distâncias em metros entre enfermarias intensivas e não intensivas, nos anos de estudo. Esta investigação visou à construção de um mapa base com coordenadas de latitude e altitude, em escala real do hospital, onde puderam ser plotados os isolados de complexo *K. pneumoniae* detectados em amostras clínicas e de vigilância, e a movimentação, entre enfermarias, de pacientes com a detecção do microrganismo.

As estruturas físicas de internação foram classificadas por tipo de enfermaria, se clínica, clínico-cirúrgica, cirúrgica ou intensiva; se de pediatria ou de adultos, e identificadas se maternidade ou do serviço de doenças infecciosas e parasitárias (DIP). Também investigamos o número de leitos, e se leitos individualizados por estrutura física, parede e porta, para que a representação temática fosse mais fiel, podendo, em estudos futuros, explorar essas diferenças.

3.8 Construção de Mapa Base, Mapas Temáticos e Georreferenciamento

A partir da investigação da estrutura física, com a elaboração de desenhos esquemáticos em papel, feitos com a ajuda dos arquitetos do hospital, puderam ser idealizados os mapas temáticos com a disposição dos prédios, andares e alas com enfermarias intensivas e não intensivas. O mapa base foi construído usando o software AutoCAD, versão 2009, formato DWG pelo Setor de Engenharia do hospital, por uma arquiteta hospitalar. Sobre este mapa, foram desenhadas todas as unidades

de internação, a partir da sua identificação pelos pesquisadores, com a ajuda dos profissionais do hospital. No mapa, chamamos de enfermaria e identificamos seu número no centro de sua respectiva área física, independente se unidade intensiva ou não. As enfermarias que apresentam na sua área física quartos individualizados por paredes e portas representamos no mapa de forma diferenciada, para que possam ser facilmente identificadas daquelas cujo leitos são individualizados por divisória e cortina apenas. O código das enfermarias foi adicionado como variável indexadora do banco de dados sobre isolados, e demais variáveis descritivas em arquivo Excel.

O mapa base foi elaborado a partir da planta de fachada do hospital, onde se pôde obter um corte longitudinal, representando os dois edifícios de internação, com seus andares e enfermarias, com visão frontal. Além disso, cada andar foi representado com uma visão superior de forma a se identificar as enfermarias dispostas em cada lado do corredor central. Os prédios são comunicados por uma passarela que foi identificada, além das alas central, direita e esquerda do hospital. O terceiro andar apresenta uma ala anterior e uma posterior que foram também representadas esquematicamente. O mapa foi feito em escala da distância real de cada enfermaria a outra a partir de seu centro. Isto foi feito para cada andar, tanto para distância lateral, quanto para a altura. A distância frontal foi estabelecida pelo tamanho dos corredores centrais apenas.

Posteriormente, o mapa base em arquivo DWG foi convertido para arquivo DXF permitindo sua execução em programa de georreferenciamento onde este foi salvo como arquivo *shapefile* (SHP), formato de arquivo que permite sua execução em quaisquer sistemas de informação geográfica. Neste estudo, foi utilizado o software *quantum Geographical Information System* (QGIS), versão 2.18, desenvolvido pelo *Open Source Geospatial Foundation* (OSGeo), que pode ser baixado gratuitamente pelo site www.qgis.org/pt_BR/. Foram então geradas, neste software, camadas vetoriais e de polígonos sobrepostas em formato *shapefile* das áreas físicas do hospital, as quais tiveram suas atribuições (valores) determinadas e editadas uma a uma na tabela de atributos do *software*. Dessa forma, foi possível visualizar, editar, analisar dados, e mapear de forma temática, dentro da escala, as enfermarias do hospital.

As detecções de complexo *K. pneumoniae* foram então plotados no mapa e georreferenciadas de acordo com os locais de coleta da amostra biológica positiva para o agente, e de acordo com o perfil de susceptibilidade antimicrobiana sob

investigação. Do mesmo modo, os pacientes albergando o agente, de acordo com o perfil de susceptibilidade antimicrobiana de interesse, foram plotados no mapa, conforme locais de internação. Dessa forma, foi investigada a circulação dos isolados de complexo *K. pneumoniae* no espaço e no tempo, por diferentes perfis de susceptibilidade antimicrobiana.

3.9 Análises Estatísticas Gerais

Inicialmente foram feitas análises exploratórias de dados, utilizando tabelas, recursos gráficos, tais como de barra e *boxplot*, além de medidas de estatísticas descritivas para sumarizar as variáveis quantitativas e qualitativas presentes no estudo (Morettin et al. 2010). Foram utilizados testes não-paramétricos de MannWhitney e Kruskal-Wallis para as comparações entre os grupos (Gibbons & Chakraborti, 2003), levando-se em conta o total de isolados, por perfis de susceptibilidade, por mês de detecção ou pelo período de internação. Testes para igualdade de proporção entre grupos (Morettin et al. 2010) também foram utilizados, quando foram levados em consideração os dados de todo o período. As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico R (R Core Team, 2019) e foi considerado significativo o valor de $p \leq 0.05$, para os dois lados da curva.

3.10 Análises Estatísticas Espaciais

As análises estatísticas espaciais foram utilizadas com o objetivo de detectar possíveis surtos hospitalares de infecção por complexo *K. pneumoniae*, através das contagens de amostras positivas acima do valor esperado, considerando a série histórica das amostras coletadas em cada enfermaria e enfermarias próximas. Para executar a estatística espacial, investigando *clusters* no espaço e tempo, foi utilizado o programa SaTScan, um software gratuito que analisa dados espaciais, temporais e de espaço-tempo usando as estatísticas de varredura espacial, temporal ou espaço-temporal. Útil para a vigilância geográfica de doenças, detecção de aglomerados espaciais ou espaço-temporais e determinação da significância estatística (Kulldorff et al. 2005). Dois conjuntos de análises de dados foram feitos. Um visou verificar as distribuições e padrões espaciais na ocorrência de isolados de complexo *K. pneumoniae*, de pacientes internados no período de estudo, independente de material

clínico ou de vigilância, ou do perfil de susceptibilidade, de acordo com o mês que o isolado foi detectado. Outro conjunto de análises de dados foi baseado nos pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, pelo período de internação, desde a data da detecção à alta ou óbito hospitalar. As coordenadas X e Z se referem às distâncias, altura (andar) e lateral, entre os centros das enfermarias (centroides).

Como não se dispôs de dados de população em risco, para detecção de *cluster*, o número esperado de amostras positivas para cada enfermaria foi calculado usando apenas o número total de casos, considerando uma estabilidade no número de coletas de amostras e internações por ano. Ou seja, foi considerado *cluster* quando a relação de casos observados/esperados no cilindro foi maior que o observado/esperado fora do cilindro (espaço-tempo). Foi analisada a proporção de todos os casos observados que ocorreram em cada enfermaria pelo número total de casos esperados durante o mês.

A estatística de varredura (*scan*) utilizando modelo de permutação espaço temporal foi realizada por sobreposição de cilindros, cuja base representa o espaço bidimensional do hospital e a altura representa o tempo (por mês), para definir a janela de varredura. Dessa forma, o número de casos observados foi contabilizado e comparado dentro e fora do cilindro, tendo como valor esperado o total de casos do período. Deste modo, o programa demarca o conjunto de enfermarias que apresentaram um número de amostras positivas dentro do cilindro, significativamente maior que fora do cilindro. A razão máxima de verossimilhança foi usada como teste estatístico, para detectar a janela (no tempo e espaço) onde o número de casos observados foi significativamente maior que o esperado, o qual corresponde, provavelmente, ao *cluster* espaço-temporal (Kulldorf et al. 2005).

4 RESULTADOS

4.1 Estrutura Física do Hospital e Perfil de Atendimento

O complexo hospitalar está instalado em 107.000 m² de área construída, com 507 leitos de internação, identificados e incluídos no período de estudo, onde 63 leitos são intensivos, sendo 31 de adultos, 28 pediátricos e 4 de DIP, os quais ficam localizados em dois prédios, o Prédio Central e o Anexo IV.

a) Prédio Central

O Prédio Central do hospital possui 11 andares. Do 1º ao 9º andar podemos encontrar enfermarias ou unidades com características intensivas e não intensivas que atendem adultos e pediatria, inclusive uma área de atendimento materno infantil. Ocupando todo o 10º andar encontra-se o centro cirúrgico, 20 salas que não foram mapeadas, uma vez que só mapeamos as enfermarias com leitos de internação. No 11º está localizado o CTI (10 leitos) e Unidade de Pós-Operatório de adultos (9 leitos) (Tabela 4.1), que são áreas distintas fisicamente, separadas por um amplo corredor, porém atendidas pela mesma equipe médica e de enfermagem. Dessa forma, estas áreas eram consideradas à época uma mesma unidade intensiva de 19 leitos, porém, para efeito desse estudo, serão analisadas ambas as estruturas fisicamente separadas. Este prédio é conectado, pelo 4º andar, com o prédio denominado Anexo IV, por meio de uma passarela, mencionada anteriormente. O Prédio Central apresenta na ala central os elevadores e as enfermarias de número 500, 600, 700, etc., as quais em geral pertencem às clínicas da ala esquerda ou direita do hospital. As clínicas em geral se diferenciam entre as alas do hospital, no entanto, por vezes há clínicas que ocupam todo um andar ou diferentes andares.

b) Prédio Anexo IV

A estrutura física das enfermarias e leitos do Anexo IV, no período do estudo, possuía um total de 32 leitos localizados em dois andares, o 4º e o 5º andar, que atendem DIP. O 4º andar é ocupado pela clínica DIP II, enquanto o 5º andar é ocupado pela clínica DIP I. A Tabela 4.1 apresenta a quantidade de leitos por enfermaria, em todas as clínicas, de ambos os prédios de internação do hospital de estudo.

Tabela 4.1 Distribuição de leitos e enfermarias por clínica do Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PRÉDIO CENTRAL				
PISO	CLÍNICA	ENFERMARIA	NÚMERO DE LEITOS	
1º	PLANTÃO GERAL	101 ^a	6 – 20	
2º	MATERNIDADE	220 ^c	2	
	MATERNIDADE	250 ^c	14	
	UTI NEONATAL	255 ^{d, e}	8	
	UI NEONATAL	256 ^{d, e}	12	
3º (ala anterior)	PEDIATRIA	301 ^a	17	
		302 ^a	10	
		305 ^a	4	
		311 ^a	1	
3º (ala posterior)	CARDIOLOGIA	CETIP	304 ^d	8
		338 ^c	8	
		339 ^c	5	
		350 ^c	12	

Continua

Tabela 4.1 (continuação) Distribuição de leitos e enfermarias por clínica do Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PISO	CLÍNICA	ENFERMARIA	NÚMERO DE LEITOS
4º	UNIDADE CORONARIANA	351 ^d	12
	CLÍNICA MÉDICA	400 ^a	14
		416 ^a	1
		417 ^a	1
		450 ^a	14
		451 ^a	14
		415 ^{a, f}	4
5º	PROCTOLOGIA	500 ^b	16
		510 ^b	3
	OTORRINOLARINGOLOGIA	514 ^b	3
		520 ^b	3
		538 ^b	3
		CLÍNICA MÉDICA	550 ^a
6º	OFTALMOLOGIA	551 ^c	14
	ORTOPEDIA	600 ^b	10
		611 ^b	1

Continua

Tabela 4.1 (continuação) Distribuição de leitos e enfermarias por clínica do Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PISO	CLÍNICA	ENFERMARIA	NÚMERO DE LEITOS	
7º	UROLOGIA	615 ^b	1	
		621 ^b	1	
		617 ^b	1	
		651 ^b	14	
		612 ^b	6	
		614 ^b	2	
		624 ^b	1	
		628 ^b	1	
	NEUROCIRURGIA	650 ^b	14	
		700 ^b	11	
		NEUROLOGIA	710 ^a	2
			750 ^a	10
		GINECOLOGIA	714 ^a	2
			720 ^a	2
713 ^c	3			
711 ^c	2			

Continua

Tabela 4.1 (continuação) Distribuição de leitos e enfermarias por clínica do Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PISO	CLÍNICA	ENFERMARIA	NÚMERO DE LEITOS
		715 ^c	3
		721 ^c	3
		723 ^c	2
		751 ^c	14
8º	CIRURGIA PEDIATRICA	800 ^b	12
	CIRURGIA GERAL	810 ^b	2
		811 ^b	2
		815 ^b	2
		820 ^b	2
		821 ^b	3
		822 ^b	2
		823 ^b	2
		824 ^b	2
		825 ^b	1
		829 ^b	1
		850 ^b	14
		851 ^b	14

Continua

Tabela 4.1 (continuação) Distribuição de leitos e enfermarias por clínica do Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PISO	CLÍNICA	ENFERMARIA	NÚMERO DE LEITOS
		834 ^{b, f}	6
9º	CIRURGIA TORÁCICA	900 ^{b, g}	14
		910 ^b	3
		922 ^b	2
		914 ^b	3
	CIRURGIA VASCULAR	915 ^b	2
		917 ^b	1
		921 ^b	2
		911 ^b	2
		951 ^b	14
		929 ^b	1
10º	CIRURGIA PLÁSTICA	934 ^b	6
	CENTRO CIRÚRGICO	-	-
11º	CTI	100 ^{d, h}	10
	UPO	110 ^{d, h}	9

Continua

Tabela 4.1 (continuação) Distribuição de leitos e enfermarias por clínica do Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

ANEXO IV			
PISO	CLÍNICA	ENFERMARIA	NÚMERO DE LEITOS
4º	DIP II	40 ^a	10
	CTI do DIP	CTI40 ^d	4
5º	DIP I	50 ^a	13

Conclusão

Legenda: CTI, Centro de Tratamento Intensivo; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias; UI, Unidade Intermediária; UPO, Unidade de Pós-operatório; UTI, Unidade de Tratamento Intensivo.

^a Enfermaria Clínica; ^b Enfermaria Cirúrgica; ^c Enfermaria Clínico-Cirúrgica; ^d Enfermaria Intensiva; ^e UTI e UI neonatal ocupam uma mesma área física; ^f Atuam como Unidade Intermediária; ^g Enfermaria 900: Cirurgia Torácica, no período de outubro de 2015 a 2016, esta enfermaria foi ocupada pela UTI e UI Neonatal; ^h Funcionam como o CTI adulto.

4.2 Mapa Temático do Hospital

A Figura 4.1 apresenta o mapa base do hospital no formato original AutoCAD (2009), com visão da fachada, em escala bidimensional, das enfermarias e unidades intensivas, distribuídas nos 11 andares do Prédio Central e nos 2 andares de internação do Prédio Anexo IV.

Na Figura 4.2 visualiza-se o mapa do hospital convertido para o software QGis, com os números que identificam as enfermarias no centro da sua respectiva área física. Cada enfermaria possui números de leitos de acordo com o tamanho da área física ou com a necessidade de atendimento, variando de 1 a 14 leitos, embora o Plantão Geral pode eventualmente chegar a 20 atendimentos (Tabela 4.1). Os leitos intensivos tiveram os contornos representados pela linha de cor azul, os leitos clínicos por uma linha preta, os leitos cirúrgicos, representados pela linha pontilhada preta, e os clínico-cirúrgicos pela linha tracejada preta. As enfermarias que atendem pediatria estão preenchidas por pontos pretos no Prédio Central, e as enfermarias de DIP preenchidas com quadrados verde claros no Prédio Anexo IV. Os quadrados com contornos pontilhados pretos no interior das enfermarias representam leitos individualizados por parede e porta. Dessa forma, diferentemente do restante do hospital, os quartos individualizados das clínicas DIP I, DIP II, Pediatria 301, Pediatria 302, UPO (Unidade de Pós-Operatório) e Plantão Geral foram representados por estes quadrados. A Figura 4.3 apresenta a frequência de enfermarias de acordo com o número de leitos.

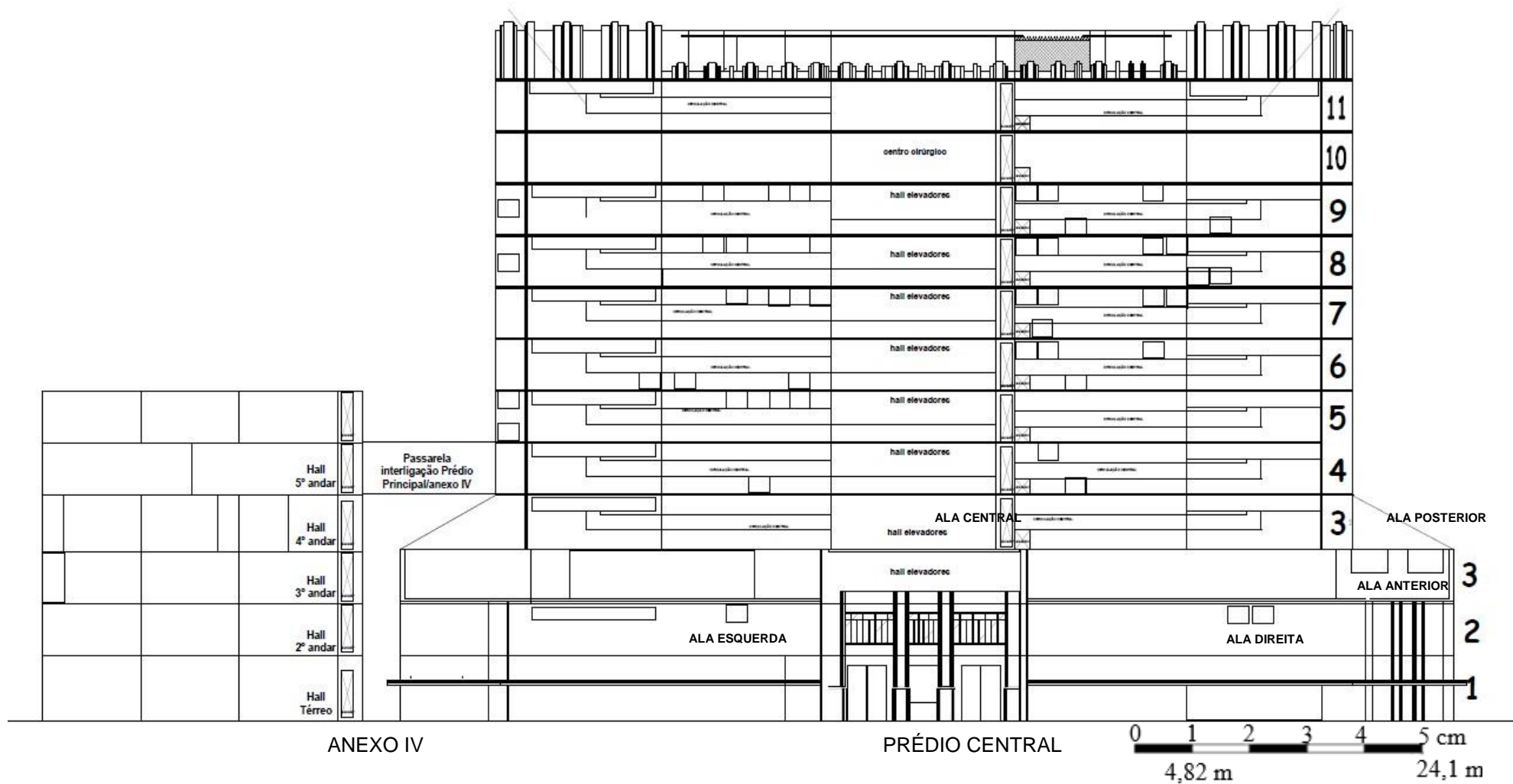


Figura 4.1. Mapa de base construído em AutoCAD 2009, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016. Visão frontal, corte longitudinal, do Prédio Central com 11 andares e o Prédio Anexo IV com 5 andares. Terceiro andar com as alas anterior e posterior; passarela de comunicação dos prédios; áreas de circulação internas nos andares; alas da direita, esquerda e central, além de hall dos elevadores representados no Prédio Central.

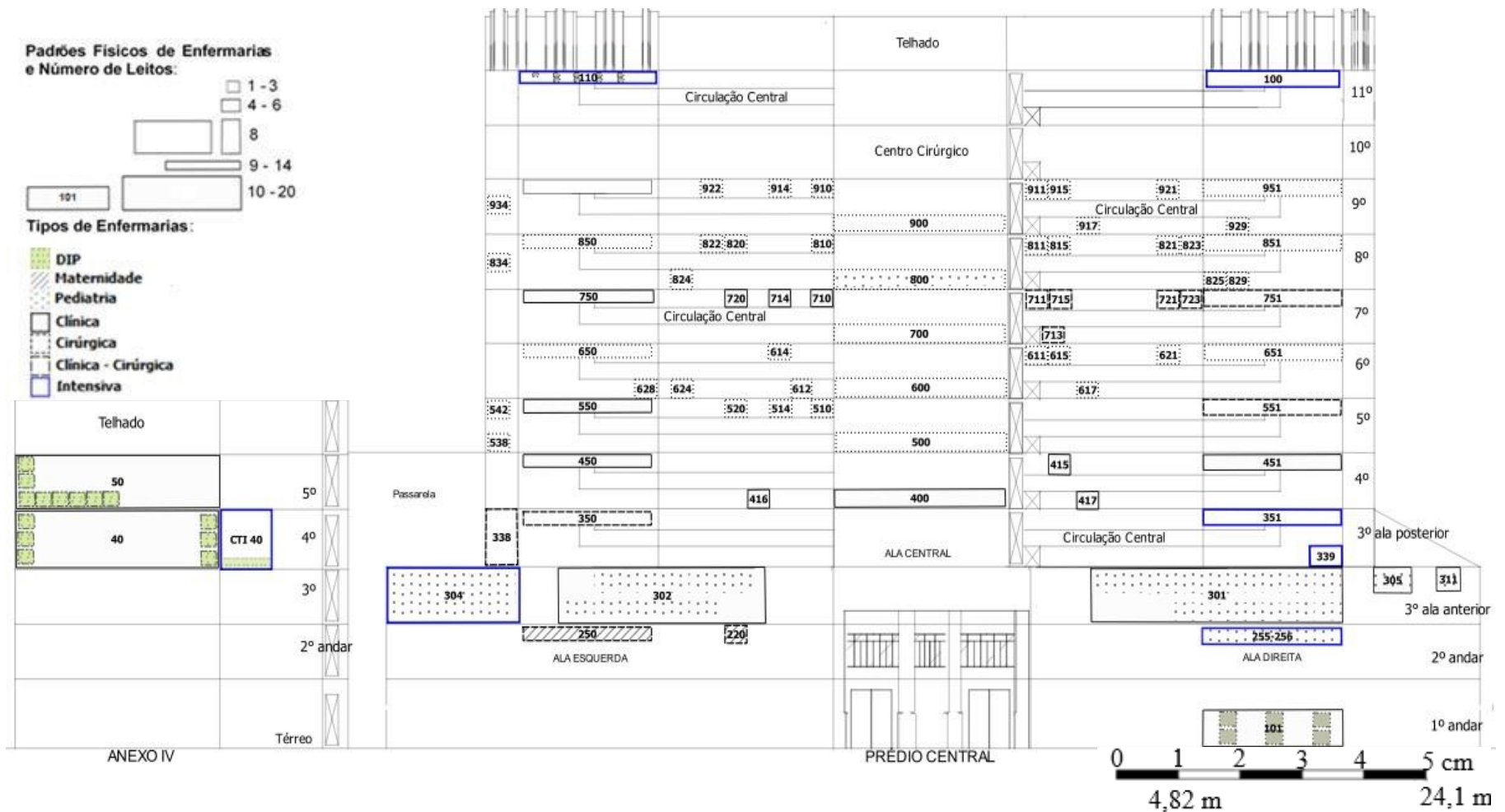


Figura 4.2. Mapa base no formato QGis, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados com contorno pontilhado no interior das enfermarias representam quartos individualizados. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.

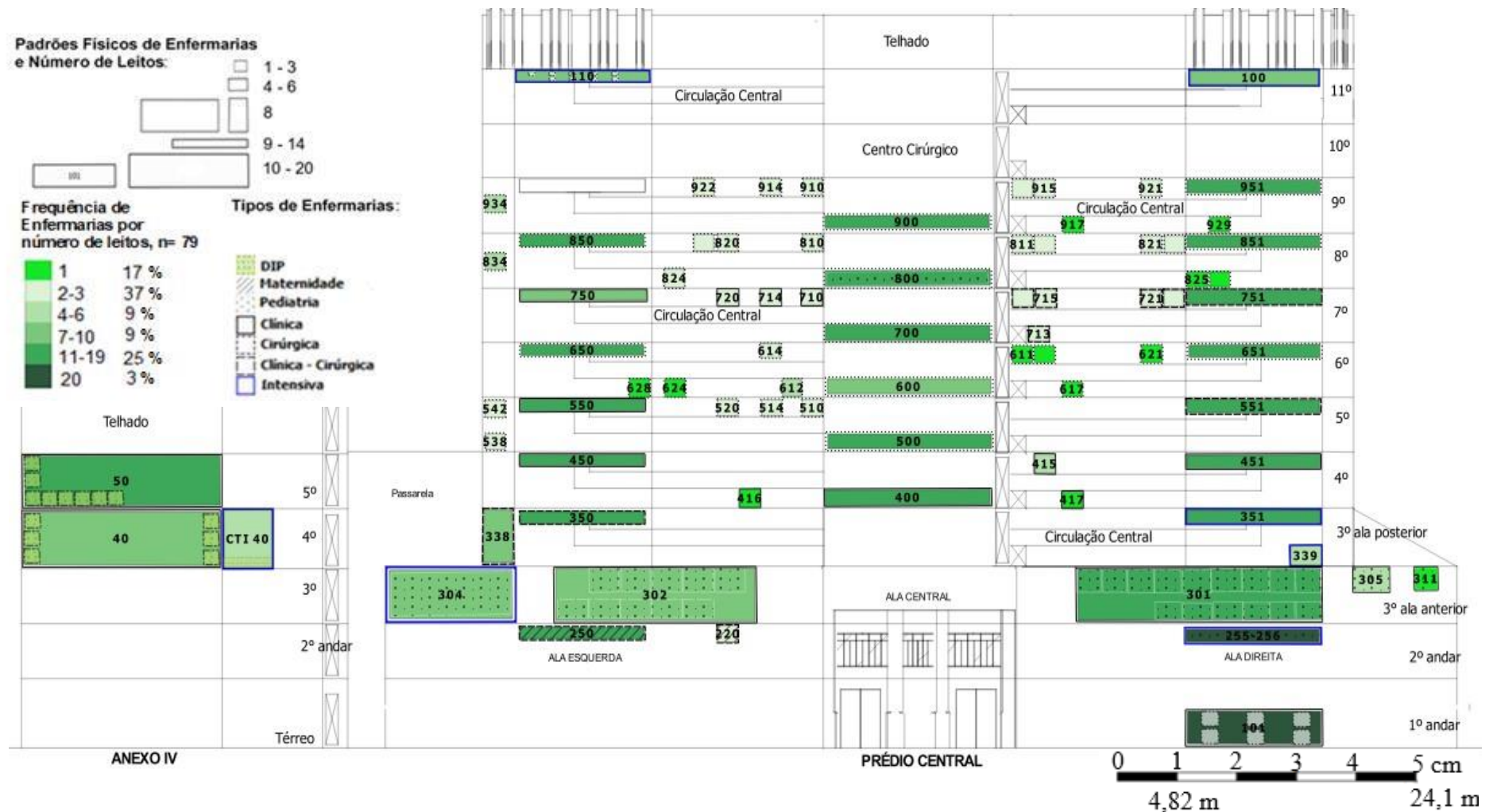


Figura 4.3. Frequência de enfermarias por número de leitos, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados com contorno pontilhado no interior das enfermarias representam quartos individualizados. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infeciosas e Parasitárias.

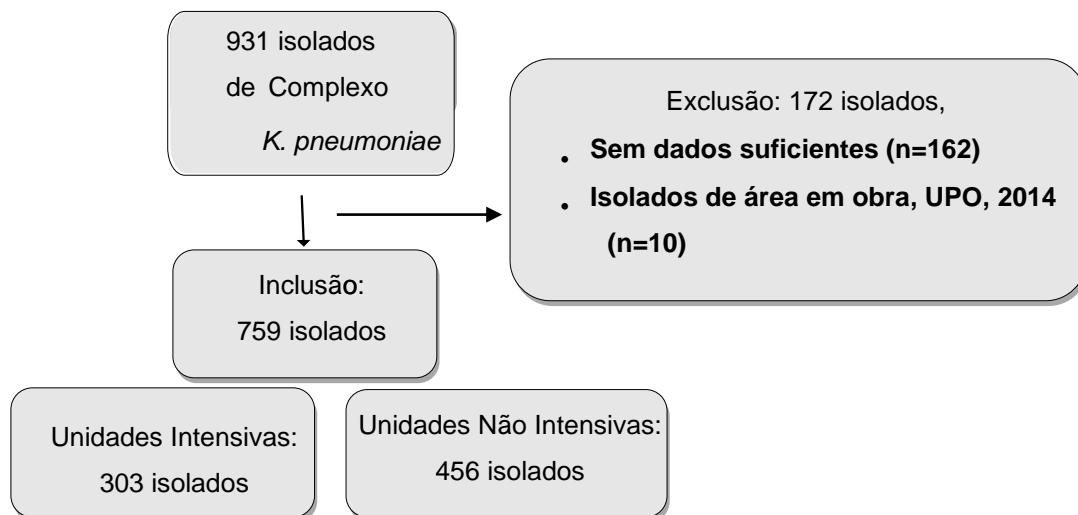
4.3 Isolados de complexo *Klebsiella pneumoniae*

O total de 931 detecções de complexo *K. pneumoniae* de pacientes internados foram identificados no banco do sistema Vitek 2, independente se material clínico ou de vigilância, sendo 162 (17%) excluídos por ausência de informações que os identifique corretamente: nome do paciente (n=104), data da coleta (n=103), local (n=44) e data de internação (n=110), data da alta ou óbito (n=97), e/ou perfil de susceptibilidade antimicrobiana (n=110). As detecções da Unidade Pós-Operatório (UPO) foi retirada da análise no ano de 2014 (n=10), pois não internava pacientes regularmente neste período, devido a obras de manutenção (Algoritmo 4.1).

Entre os 162 isolados considerados sem informações essenciais e retirados do estudo, conseguimos identificar 84 detecções com informação da clínica de internação onde houve a coleta do material. Considerando esses, embora a perda tenha sido similar entre as enfermarias de adulto (44/84, 52%) e pediatria (40/84, 48%), ela foi mais significativa nas clínicas pediátricas, correspondendo a 24% (40/168) do total de cepas oriundas de pacientes desta faixa etária, enquanto nas de adulto a perda de informação ocorreu em 7% (44/675) ($p < 0.001$). A perda na clínica UTI/UI neonatal foi de 29% (24/84), CTI adulto 18% (15/84), CETIP 14% (12/84), UCO 10% (8/84) e outras clínicas 30% (25/84). Dessa forma, as perdas predominaram nas unidades intensivas com 76% (64/84) dos isolados identificados quanto ao local de coleta, correspondendo a 17% (64/367) do total de cepas de unidades intensivas, contra 4% (20/476) das cepas de clínicas não intensivas ($p < 0.001$).

A Tabela 4.2 apresenta a distribuição por clínica e por material biológico do total dos isolados detectados e incluídos neste estudo (n=759). Enquanto o mapa 4.1 apresenta a distribuição por enfermaria de todas as cepas descritas na tabela 4.2. Entre os resultados de complexo *K. pneumoniae* incluídos, 40% (n=303) eram cepas de unidades intensivas e 60% (n=456) de outras áreas não críticas do hospital (Algoritmo 4.1 e Tabela 4.2). Quase 70% (509/759) dos isolados eram materiais clínicos como urina (46%, 232/509), sangue (29%, 146/509) e materiais do trato respiratório (9%, 48/509). Swab retal de vigilância representou 33% (250/759) do total de cepas inclusas, sendo 74% de unidades intensivas (186/250).

A Figura 4.4 apresenta a distribuição anual do total de cepas detectadas de complexo *K. pneumoniae*, onde se verifica que não houve diferença na detecção do agente por ano de estudo, correspondendo a uma proporção similar de menos de 1% do total de exames microbiológicos realizados no hospital, nos três anos consecutivos (212/32.560, 0,7% em 2014; 260/31.364, 0,8% em 2015 e 287/31.290, 0,9% em 2016).



Algoritmo 4.1. Complexo *Klebsiella pneumoniae*, por critérios de inclusão e exclusão e setores de detecção, em hospital público, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

Tabela 4.2 Distribuição de materiais clínicos ou de vigilância por clínica do Prédio Central e anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PRÉDIO CENTRAL, 94% (713/759)						
PISO	CLÍNICA	SANGUE 18% (131/713)	URINA 32% (225/713)	TRATO RESPIRATÓRIO 11% (79/713)	SWAB RETAL 33% (237/713)	OUTROS MATERIAIS 6% (41/713)
1° 3% (22/713)	PLANTÃO	7/22 (32%)	13/22 (59%)	0/22	2/22 (9%)	0/22
	GERAL 3% (22/713)					
2° 6% (44/713)	MATERNIDADE	1/13 (7%)	8/13 (62%)	0/13	4/13 (31%)	0/13
	2% (13/713)					
	UTI NEO NATAL ^a	5/13 (38%)	1/13 (8%)	0/13	6/13 (46%)	1/13 (8%)
	2% (13/713)					
	UI NEO NATAL ^a	3/18 (17%)	3/18 (17%)	0/18	12/18 (66%)	0/18
	2% (18/713)					
3° (ala anterior) 14% (103/713)	PEDIATRIA	18/71 (25%)	24/71 (34%)	7/71 (10%)	17/71 (24%)	5/71 (7%)
	10% (71/713)					
	CTI PEDIÁTRICO	6/32 (20%)	1/32 (3%)	3/32 (9%)	20/32 (62%)	2/32 (6%)
	4% (32/713)					
3° (ala posterior) 10% (70/713)	CARDIOLOGIA	5/25 (20%)	13/25 (52%)	4/25 (16%)	2/25 (8%)	1/25 (4%)
	3% (25/713)					
	UNIDADE	9/45 (20%)	11/45 (24%)	4/45 (9%)	20/45 (45%)	1/45 (2%)
	6% (45/713)					
	CORONARIANA					
	6% (45/713)					

Continua

Tabela 4.2 (continuação) Distribuição de materiais clínicos ou de vigilância por clínica do Prédio Central e anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PRÉDIO CENTRAL, 94% (713/759)						
PISO	CLÍNICA	SANGUE 18% (131/713)	URINA 32% (225/713)	TRATO RESPIRATÓRIO 11% (79/713)	SWAB RETAL 33% (237/713)	OUTROS MATERIAIS 6% (41/713)
4º 15% (110/713)	CLÍNICA MÉDICA	24/110 (22%)	55/110 (50%)	8/110 (7%)	20/110 (18%)	3/110 (3%)
	16% (110/713)					
5º 4% (26/713)	PROCTOLOGIA	3/13 (23%)	7/13 (54%)	0/13	1/13 (8%)	2/13 (15%)
	2% (13/713)					
	OTORRINO	2/5 (40%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	0/5	0/5
	1% (5/713)					
	CLÍNICA MÉDICA	1/8 (12%)	6/8 (76%)	1/8 (12%)	0/8	0/8
	1% (8/713)					
6º 3% (21/713)	ORTOPEDIA	1/7 (14%)	5/7 (72%)	0/7	1/7 (14%)	0/7
	1% (7/713)					
	UROLOGIA	0/14	7/14 (51%)	2/14 (14%)	4/14 (28%)	1/14 (7%)
	2% (14/713)					
7º 6% (44/713)	NEUROCIURGIA	1/7 (14%)	3/7 (44%)	1/7 (14%)	2/7 (28%)	0/7
	1% (7/713)					
	NEUROLOGIA	1/25 (4%)	21/25 (84%)	2/25 (8%)	1/25 (4%)	0/41
	3% (25/713)					
	GINECOLOGIA	1/12 (8%)	10/12 (83%)	1/12 (8%)	0/12	0/12
	2% (12/713)					

Continua

Tabela 4.2 (continuação) Distribuição de materiais clínicos ou de vigilância por clínica do Prédio Central e anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PRÉDIO CENTRAL, 94% (713/759)						
PISO	CLÍNICA	SANGUE 18% (131/713)	URINA 32% (225/713)	TRATO RESPIRATÓRIO 11% (79/713)	SWAB RETAL 33% (237/713)	OUTROS MATERIAIS 6% (41/713)
8º 9% (62/713)	CIRURGIA PEDIÁTRICA 1% (4/713)	0/131	3/4 (75%)	1/4 (25%)	0/4	0/4
	CIRURGIA GERAL 8% (58/713)	12/58 (21%)	14/58 (24%)	12/58 (21%)	3/58 (5%)	17/58 (29%)
9º 3,5% (25/713)	CIRURGIA TORÁCICA ^b 1% (9/713)	0/9	2/9 (22%)	1/9 (11%)	6/9 (66%)	0/9
	CIRURGIA VASCULAR 2% (12/713)	1/12 (9%)	2/12 (16%)	2/12 (16%)	2/12 (16%)	5/12 (43%)
	CIRÚRGIA PLÁSTICA 1% (4/713)	1/4 (25%)	0/4	2/4 (50%)	1/4 (25%)	0/4
11º 26% (186/713)	CTI ADULTO 22% (159/713)	22/159 (14%)	11/159 (7%)	25/159 (16%)	98/159 (61%)	3/159 (2%)
	UPO 4% (27/713)	7/27 (26%)	3/27 (11%)	2/27 (7%)	15/27 (56%)	0/27

Continua

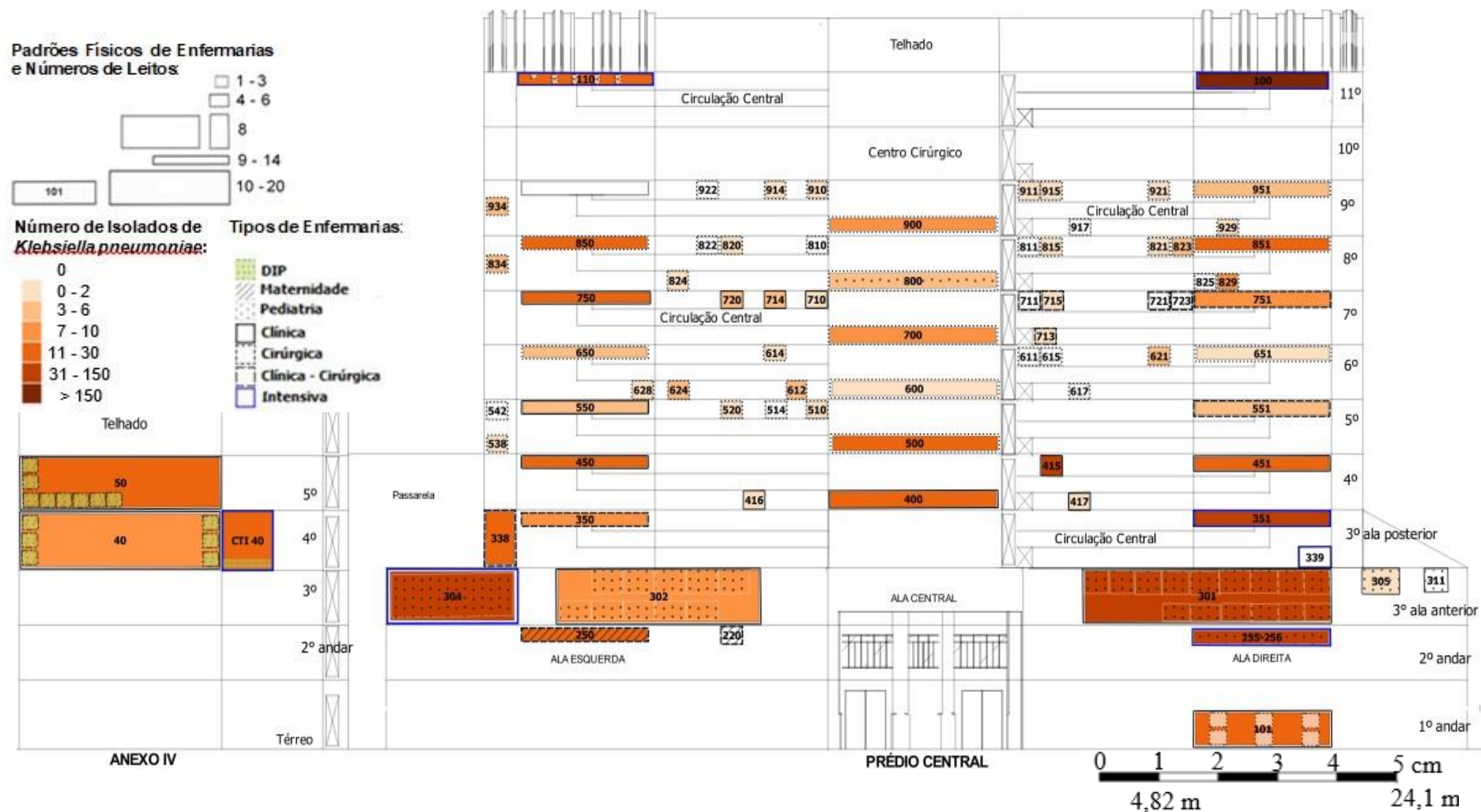
Tabela 4.2 (continuação) Distribuição de materiais clínicos ou de vigilância por clínica do Prédio Central e anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

ANEXO IV, 6% (46/759)						
ANDAR	CLÍNICA	SANGUE 16, (35%)	URINA 7, (15%)	TRATO RESPIRATÓRIO 9, (20%)	SWAB RETAL 12, (26%)	OUTROS MATERIAIS 2, (4%)
4º 56% (26/46)	DIP II 20% (9/46)	6/9 (67%)	0/9	2/9 (22%)	1/9 (11%)	0/9
	CTI DIP II 37% (17/46)	3/17 (18%)	1/17 (6%)	4/17 (23%)	9/17 (53%)	0/17
5º 44% (20/46)	DIP I 43% (20/46)	7/20 (35%)	6/20 (30%)	3/20 (15%)	2/20 (10%)	2/20 (10%)

Conclusão

Legenda: CTI, Centro de Tratamento Intensivo; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias; OUTROS, outros materiais; TRATO R, Trato respiratório; UI, Unidade Intermediária; UPO, Unidade de Pós-operatório; UTI, Unidade de Tratamento Intensivo.

^a UTI e UI neonatal ocupam uma mesma área física; ^b Cirurgia Torácica, no período de outubro de 2015 a 2016, esta enfermaria foi ocupada pela UTI e UI Neonatal.



Mapa 4.1. Distribuição dos isolados de *K.* (n=759), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2014 a 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.

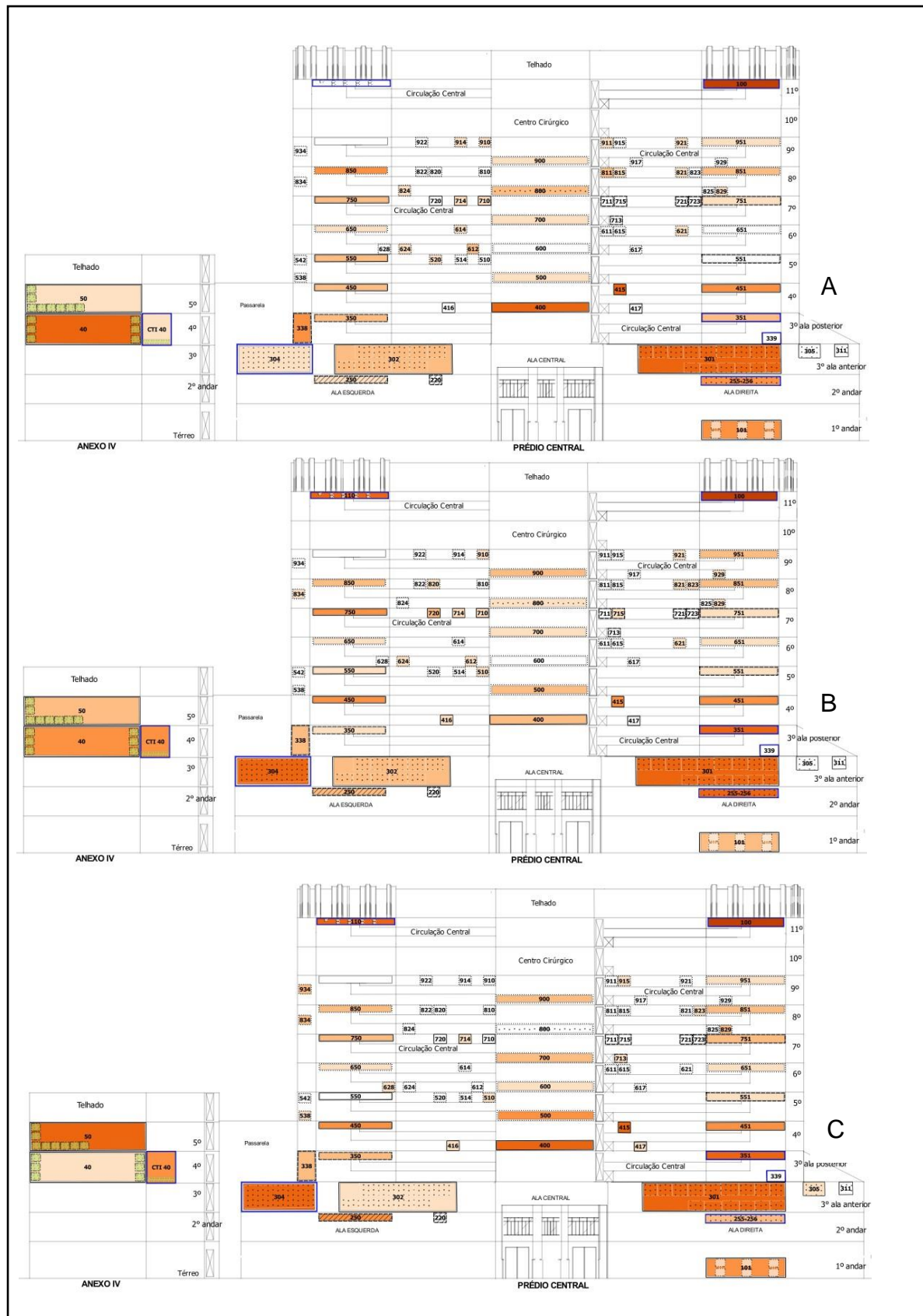


Figura 4.4. Padrão de distribuição anual de complexo *K. pneumoniae*, independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, (A), 2014 (n=212); (B), 2015 (n=260); (C), 2016 (n=287); [p=5.272e-05]. Quanto mais escuro o tom laranja maior é a ocorrência de complexo *K. pneumoniae*.

4.4 Perfil de Susceptibilidade de *K. pneumoniae*

Embora a proporção de isolados de complexo *K. pneumoniae* tenha se mantido constante nos anos de estudo, houve um aumento significativo ($p=2.2e-16$) no número de ocorrências de cepas MDR, XDR/PDR ao longo dos três anos, facilmente visto nas Figuras 4.5 e 4.6. Os Mapas 4.2 a 4.10, no Anexo 4, apresentam a distribuição dos perfis de susceptibilidade MS, MDR, XDR ou PDR, por enfermaria e pelos anos de detecção, onde facilmente se observa que há uma variabilidade de detecção em algumas enfermarias nos períodos anuais estudados.

Verifica-se que as enfermarias localizadas no lado direito do Prédio Central apresentam uma detecção maior de todos os perfis de complexo *K. pneumoniae* que aquelas localizadas do lado esquerdo. O perfil MDR prevaleceu nas enfermarias de adultos comparativamente às pediátricas, onde a detecção de cepas MS predominou.

Detectamos 62% (472/759) de cepas MDR, sendo 29% (138/472) possível XDR e 6% (28/472) possível PDR (Figuras 4.4 e 4.5, 4.7 e Mapas 4.5 – 4.10 do Anexo 4). Dessa forma, 38% (287/759) de cepas eram não MDR, ou com perfil considerado multissensível (MS) (Mapas 4.2 – 4.4, do Anexo 4). A Tabela 4.3 apresenta o perfil de susceptibilidade por clínica de internação dos isolados estudados.

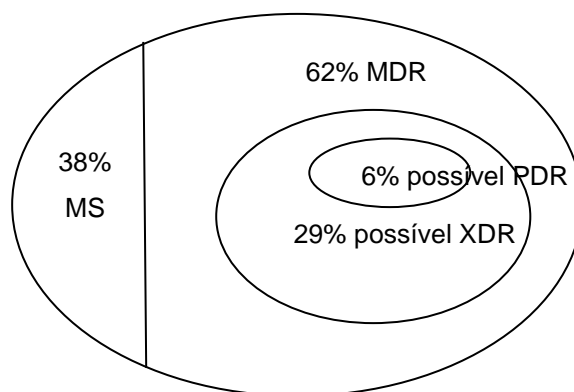


Figura 4.5. Diagrama mostrando o relacionamento entre cepas detectadas de complexo *K. pneumoniae* ($n=759$) de perfil MS, MDR, possível XDR e possível PDR, pacientes internados, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016. MS, multissensível; MDR, Multirresistente; PDR, pan-resistente; XDR, extensivamente resistente.

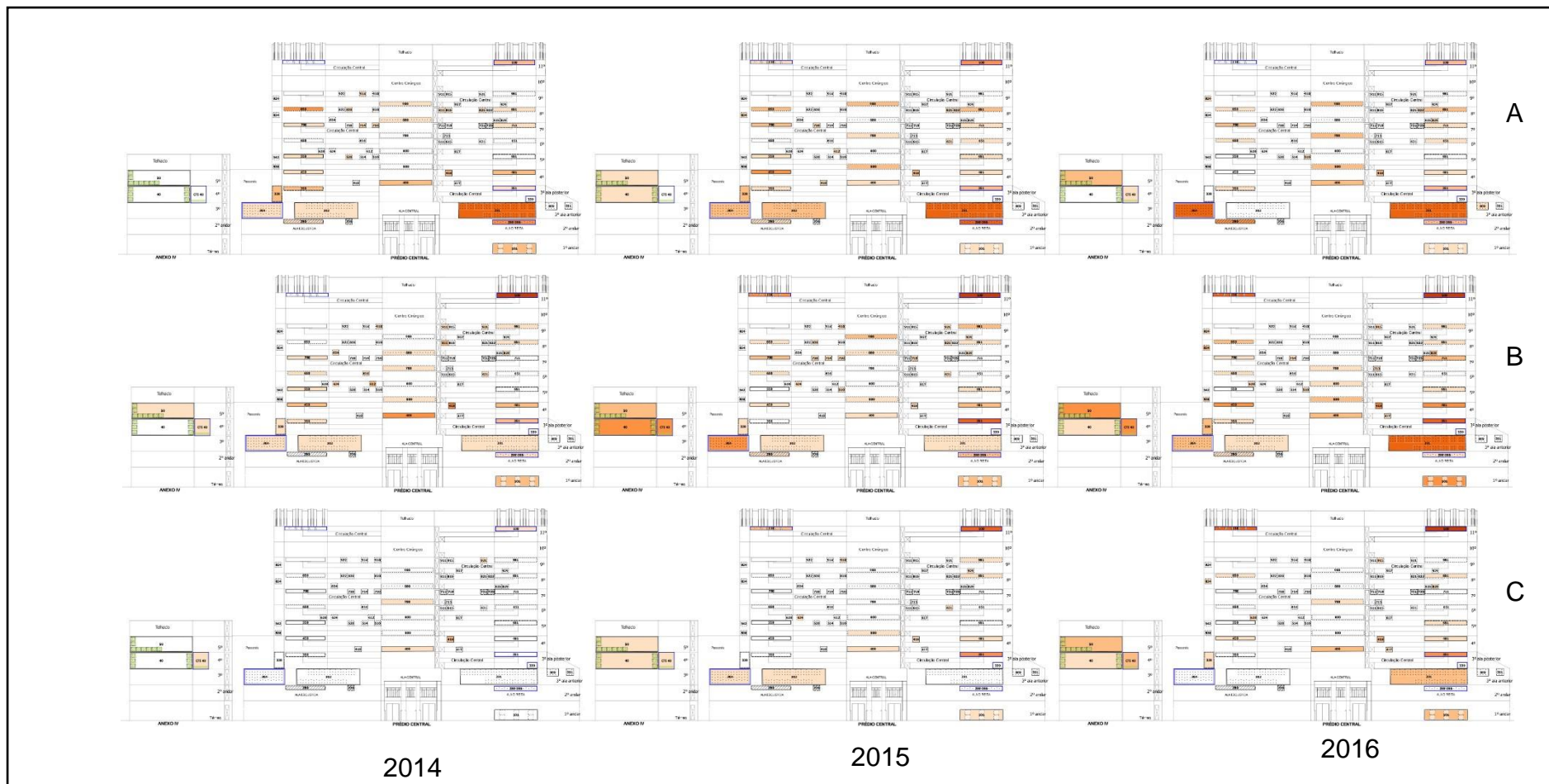


Figura 4.6 Padrão de distribuição anual de complexo *K. pneumoniae* conforme perfil de susceptibilidade, independente se material clínico ou de vigilância: (A) Perfil MS (n= 287), [p=0.5168]; (B) Perfil MDR (n=472), [p=0,006]; (C) Perfil possíveis XDR/PDR (n=166) [p=2.2e-16], hospital federal terciário. MS, Multissensível; MDR, Multirresistente; XDR, Extensivamente resistente; PDR; Pan-resistente. Quanto mais escuro o tom laranja maior é a ocorrência de complexo *K. pneumoniae*.

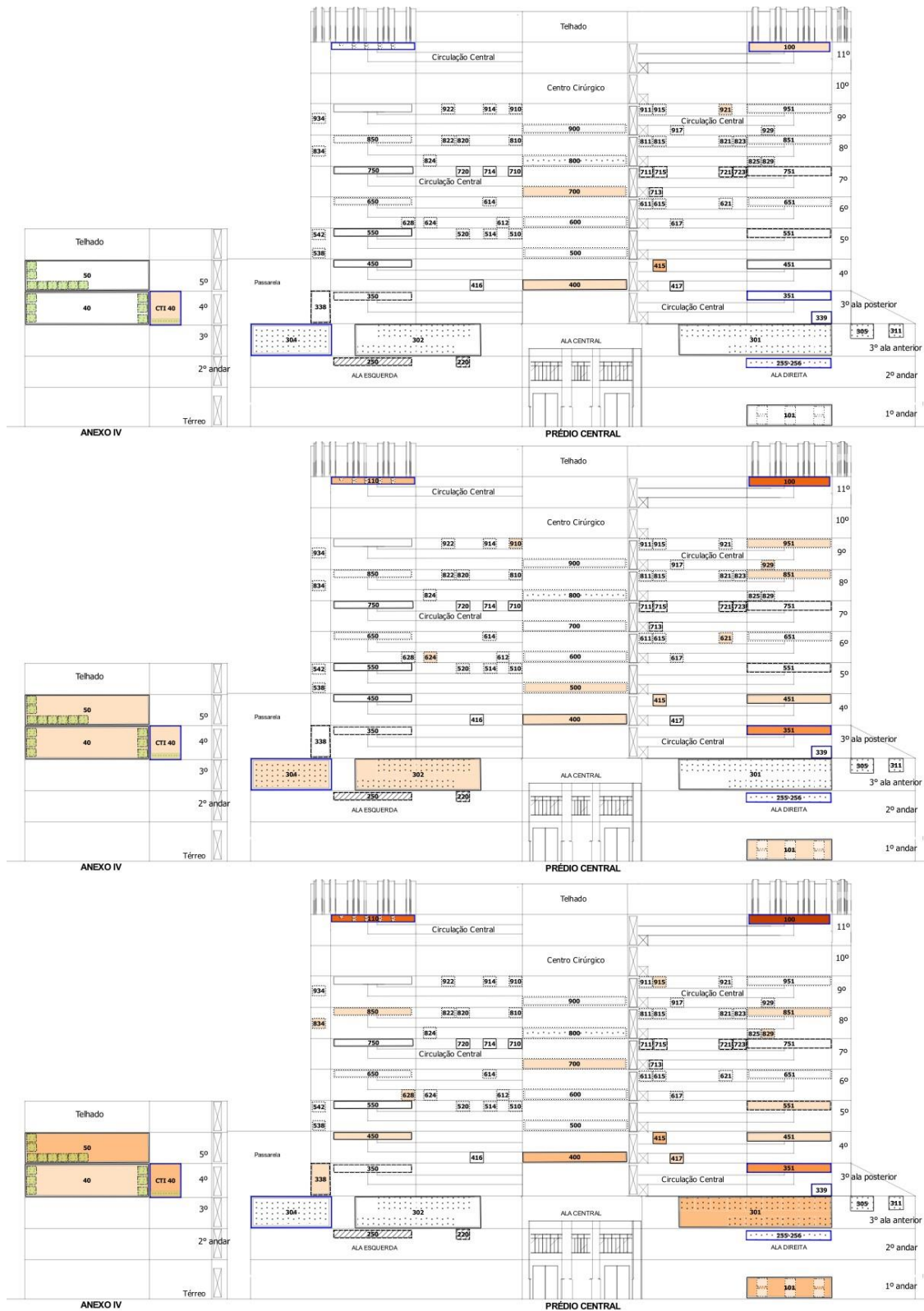


Figura 4.7 Padrão de distribuição anual dos isolados do complexo *K. pneumoniae*, independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, perfil de susceptibilidade XDR/PDR; (A), 2014 (n=10); (B), 2015 (n=63); (C), 2016 (n=93); [p=2.2e-16]. Quanto mais escuro o tom laranja maior é a ocorrência de complexo *K. pneumoniae*.

Tabela 4.3 Distribuição de isolados do complexo *K. pneumoniae* por perfil de susceptibilidade e por clínica de detecção, Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PRÉDIO CENTRAL n= 713/759, 94%					
PISO	CLÍNICA	MS 39% (279/713)	MDR 61% (434/713)	XDR 19% (138/713)	PDR 4% (28/713)
1° 3% (22/713)	PLANTÃO GERAL 3% (22/713)	8/22 (36%)	14/22 (64%)	4/22 (18%)	0/22
2° 6% (44/713)	MATERNIDADE 2% (13/713)	11/13 (85%)	2/13 (15%)	0/13	0/13
	UTI NEO-NATAL ^a 2% (13/713)	10/13 (77%)	3/13 (23%)	0/13	0/13
	UI NEO-NATAL ^a 2% (18/713)	12/18 (67%)	6/18 (33%)	0/18	0/18
3° (ala anterior) 14% (103/713)	PEDIATRIA 10% (71/713)	50/71 (70%)	21/71 (30%)	4/71 (6%)	0/71
	CTI PEDIÁTRICO 4% (32/713)	16/32 (50%)	16/32 (50%)	2/32 (6%)	0/32
3° (ala posterior) 10% (70/713)	CARDIOLOGIA 3% (25/713)	16/25 (64%)	9/25 (36%)	2/25 (8%)	0/25
	UNIDADE CORONARIANA 6% (45/713)	13/45 (29%)	32/45 (71%)	17/45 (38%)	0/45

Continua

Tabela 4.3 (continuação) Distribuição de isolados do complexo *K. pneumoniae* por perfil de susceptibilidade e por clínica de detecção, Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PRÉDIO CENTRAL n= 713/759, 94%					
PISO	CLÍNICA	MS 39% (279/713)	MDR 61% (434/713)	XDR 19% (138/713)	PDR 4% (28/713)
4º 15% (110/713)	CLÍNICA MÉDICA	39/110 (35%)	71/110 (65%)	18/110 (16%)	5/110 (5%)
	16% (110/713)				
5º 4% (26/713)	PROCTOLOGIA	6/13 (46%)	7/13 (54%)	0/13	1/13 (7%)
	2% (13/713)				
	OTORRINO	3/5 (60%)	2/5 (40%)	0/5	0/5
	1% (5/713)				
4º 15% (110/713)	CLÍNICA MÉDICA	4/8 (50%)	4/8 (50%)	1/8 (12%)	0/8
	1% (8/713)				
	CLÍNICA MÉDICA	39/110 (35%)	71/110 (65%)	18/110 (16%)	5/110 (5%)
	16% (110/713)				
5º 4% (26/713)	PROCTOLOGIA	6/13 (46%)	7/13 (54%)	0/13	1/13 (7%)
	2% (13/713)				
	OTORRINO	3/5 (60%)	2/5 (40%)	0/5	0/5
	1% (5/713)				
6º 3% (21/713)	CLÍNICA MÉDICA	4/8 (50%)	4/8 (50%)	1/8 (12%)	0/8
	1% (8/713)				
	ORTOPEDIA	3/7 (43%)	4/7 (57%)	0/7	1/7 (14%)
	1% (7/713)				

Continua

Tabela 4.3 (continuação) Distribuição de isolados do complexo *K. pneumoniae* por perfil de susceptibilidade e por clínica de detecção, Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PRÉDIO CENTRAL n= 713/759, 94%					
PISO	CLÍNICA	MS 39% (279/713)	MDR 61% (434/713)	XDR 19% (138/713)	PDR 4% (28/713)
7º 6% (44/713)	UROLOGIA 2% (14/713)	2/14 (14%)	12/14 (86%)	2/14 (14%)	1/14 (7%)
	NEUROCIRURGIA 1% (7/713)	4/7 (57%)	3/7(43%)	2/7 (29%)	0/28
	NEUROLOGIA 3% (25/713)	13/25 (52%)	12/25 (48%)	0/25	0/25
	GINECOLOGIA % (12/713)	6/12 (50%)	6/12 (50%)	0/12	0/12
8º 9% (62/713)	CIRURGIA 1% (4/713)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	0/4	0/4
	PEDIÁTRICA CIRURGIA GERAL 8% (58/713)	31/58 (53%)	28/58 (47%)	6/58 (10%)	1/58 (2%)
9º 3,5% (25/713)	CIRURGIA TORÁCICA ^b 1% (9/713)	8/9 (89%)	1/9 (11%)	1/9 (11%)	0/9
	CIRURGIA VASCULAR 2% (12/713)	0/12	12/12 (100%)	4/12 (33%)	1/12 (8%)

Continua

Tabela 4.3 (continuação) Distribuição de isolados do complexo *K. pneumoniae* por perfil de susceptibilidade e por clínica de detecção, Prédio Central e Anexo IV, hospital federal, terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

PRÉDIO CENTRAL n= 713/759, 94%					
PISO	CLÍNICA	MS	MDR	XDR	PDR
		39% (279/713)	61% (434/713)	19% (138/713)	4% (28/713)
10º	CENTRO	-	-	-	-
	CIRÚRGICO				
11º	CTI ADULTO	19/159 (12%)	140/159 (88%)	54/159 (34%)	12/159 (8%)
26% (186/713)	22% (159/713)				
	UPO	1/27 (4%)	26/27 (96%)	12/27 (44%)	3/27 (11%)
	4% (27/713)				
ANEXO IV 6% (46/759)					
ANDAR	CLÍNICA	MS	MDR	XDR	PDR
		17% (8/46)	83% (38/46)	19% (9/46)	6% (3/46)
4º	DIP II	2/9 (22%)	7/9 (78%)	0/9	1/9 (11%)
56% (26/46)	20% (9/46)				
	CTI DIP II	1/17 (6%)	16/17 (94%)	6/17 (35%)	1/17 (6%)
	37% (17/46)				
5º	DIP I	5/20 (25%)	15/20 (75%)	3/20 (15%)	1/20 (5%)
44% (20/46)	43% (20/46)				

Conclusão

Legenda: CTI, Centro de Tratamento Intensivo; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias; MS, Multissensível; MDR, Multirresistente; PDR, pan-resistente; UI, Unidade Intermediária; UPO, Unidade de Pós-operatório; UTI, Unidade de Tratamento Intensivo; XDR, extensivamente resistente. ^a UTI e UI neonatal ocupam uma mesma área física; ^b Cirurgia Torácica, no período de outubro de 2015 a 2016, esta enfermaria foi ocupada pela UTI e UI Neonatal.

Entre as 303 cepas de unidades intensivas identificadas (Figura 4.8, enfermarias contornadas em azul nos Mapas 4.2 – 4.10, no Anexo 4), correspondendo a 40% (303/759) do total dos isolados inclusos, 45% (101/227) eram cepas possível XDR (38% 86/227) ou possível PDR (7%, 15/227), entre 75% (227/303) de cepas MDR. Portanto, apenas 25% (76/303) de complexo *K. pneumoniae* detectado em unidades intensivas eram não MDR.

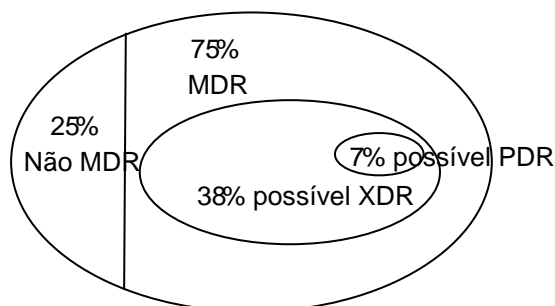


Figura 4.8. Diagrama mostrando o relacionamento entre cepas detectadas de complexo *K. pneumoniae* (n=303) de perfil MS, MDR, possível XDR e possível PDR, pacientes internados em áreas intensivas, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016. MS, Multissensível; MDR, Multirresistente; PDR, Pan-Resistente; XDR, Extensivamente Resistente.

Enquanto entre os 456 (60%) isolados de áreas não intensivas, 26% (64/245) eram cepas possível XDR (21%, 51/245) ou possível PDR (5%, 13/245), entre 54% (245/456) de cepas MDR (Figura 4.9, Mapas 4.2 – 4.10 do Anexo 4). Portanto, quase a metade (46%, 211/456) dos isolados eram não MDR.

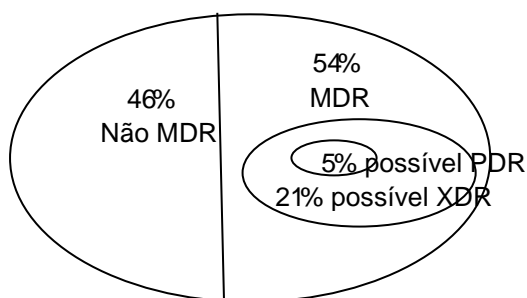


Figura 4.9. Diagrama mostrando o relacionamento entre cepas detectadas do complexo *K. pneumoniae* (n=456) de perfil MS, MDR, possível XDR e possível PDR, pacientes internados em áreas não intensivas, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016. MS, multissensível; MDR, Multirresistente; PDR, Pan-resistente; XDR, extensivamente resistente.

4.5 Complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas

Entre o total de cepas investigadas, 35% (n=265) promoviam resistência a algum carbapenêmico (meropenem, imipenem e/ou ertapenem) (Mapa 4.11). Essas cepas corresponderam a 56% (265/472) das cepas MDR. Entre as cepas possíveis XDR/PDR a resistência aos carbapenemas foi de 99% (164/166). A resistência ao meropenem foi detectada em 99% (213/214) dos isolados detectados com CIM $\geq 16\mu\text{g/ml}$ em 88% das cepas testadas (187/213). Já para imipenem, 61% (107/175) do complexo *K. pneumoniae* testado apresentava CIM $\geq 16\mu\text{g/ml}$ (Gráfico 4.1). O Mapa 4.12 apresenta a distribuição de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenema apenas de material clínico no período do estudo.

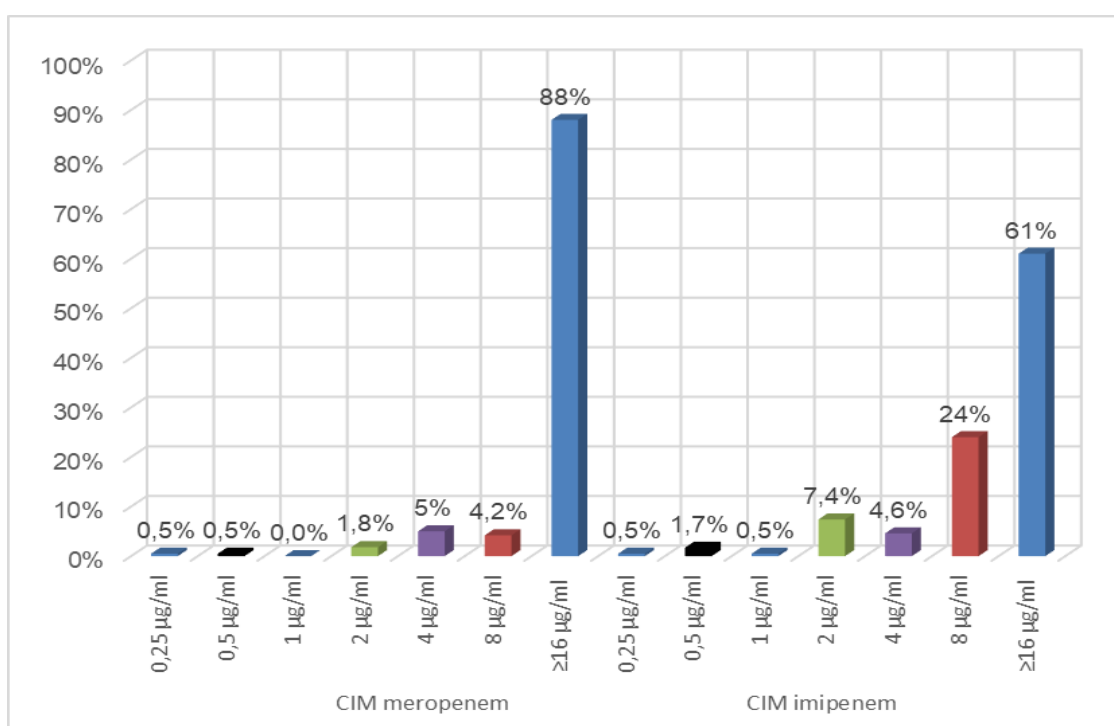
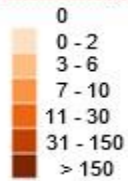


Gráfico 4.1. Concentração inibitória mínima (CIM) de carbapenêmicos (meropenem, n=213; e imipenem, n=175) em complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas detectado de pacientes internados, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

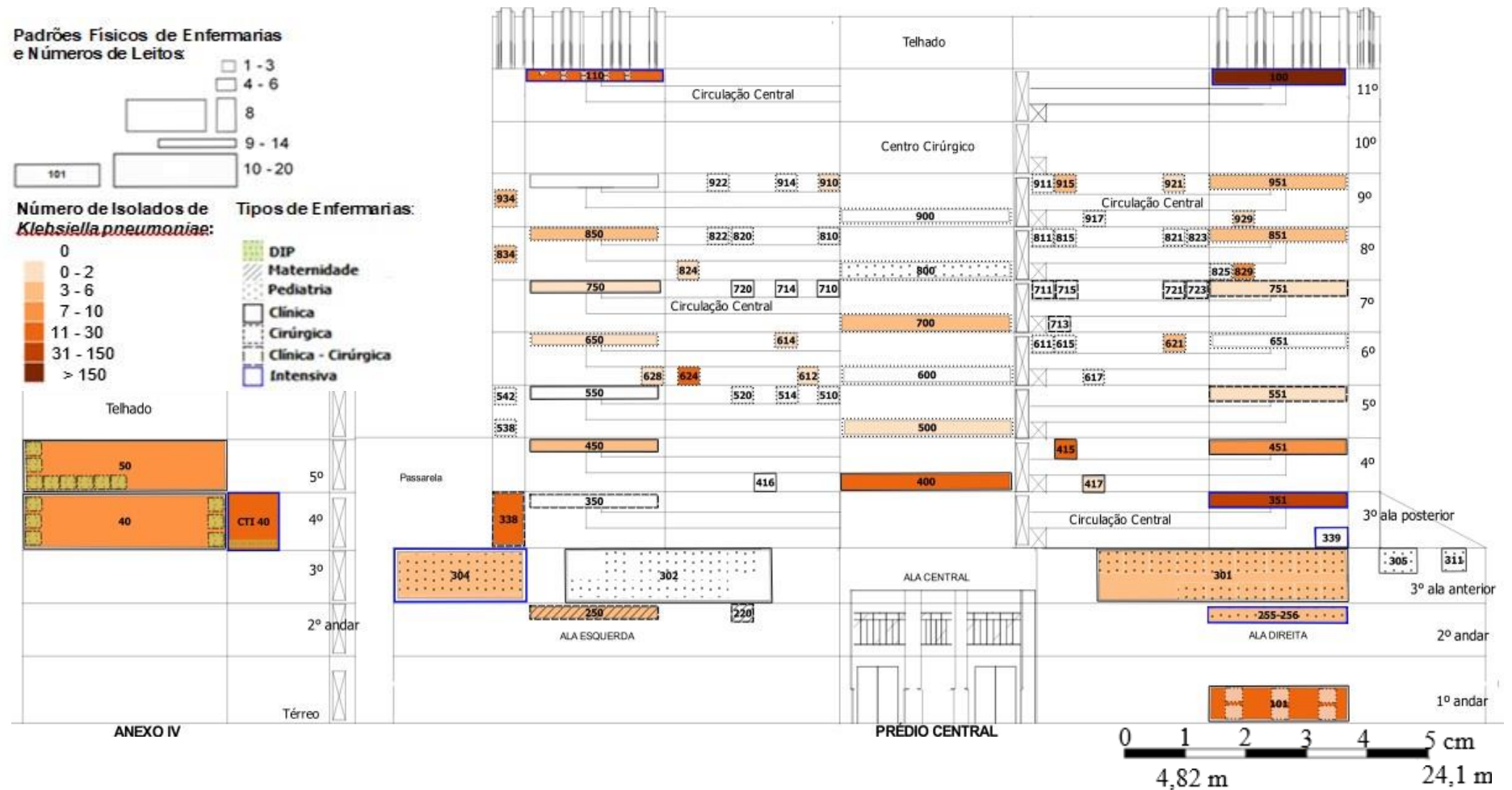
Padrões Físicos de Enfermarias e Números de Leitos:



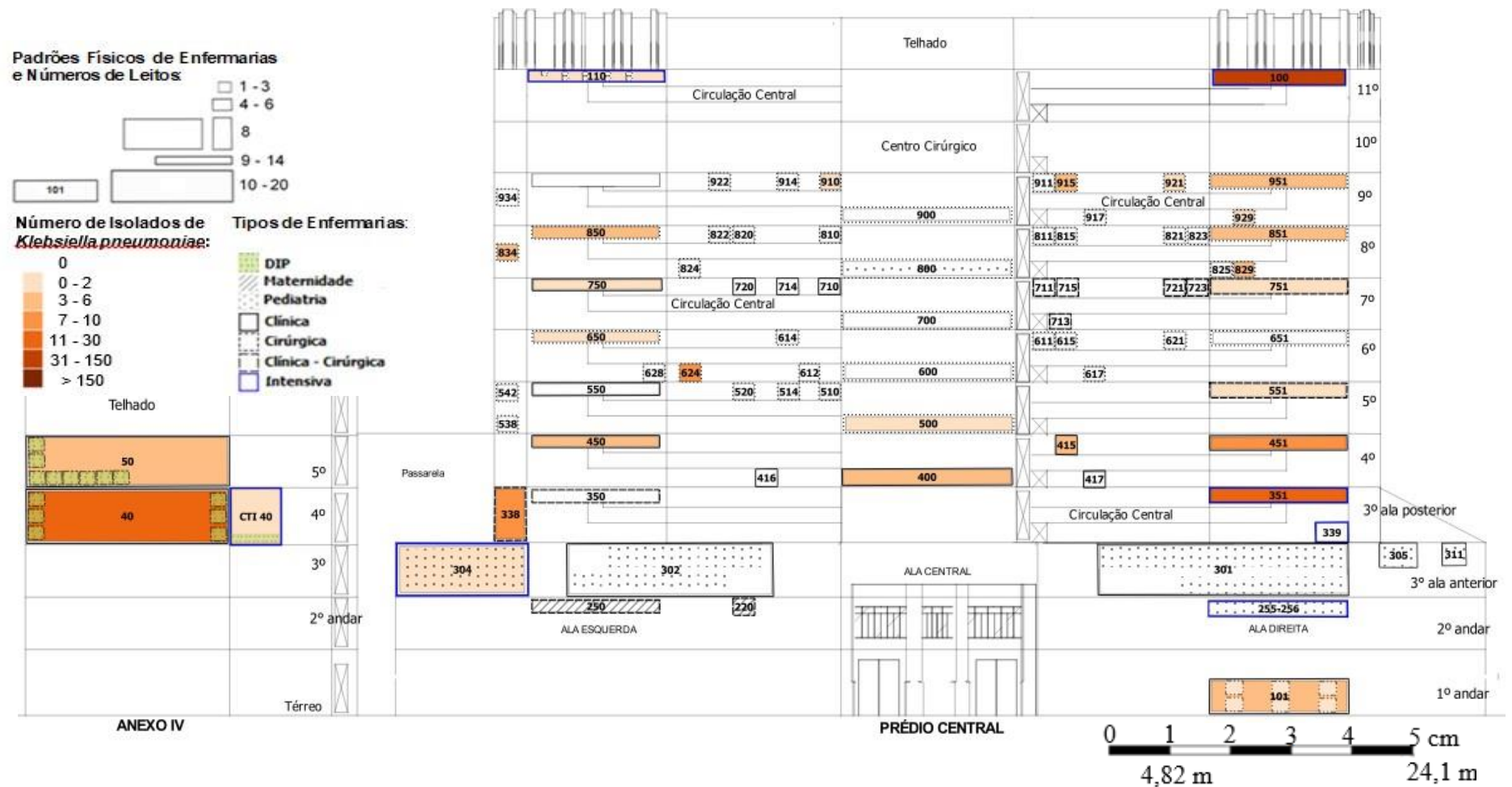
Número de Isolados de *Klebsiella pneumoniae*:



Tipos de Enfermarias:



Mapa 4.11 Distribuição de pacientes albergando complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=518), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2014 – 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



Mapa 4.12 Distribuição de pacientes albergando complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n= 157), material clínico, hospital federal terciário, 2014-2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Em análise de série temporal dos isolados resistentes a carbapenemas, independente do material biológico, se clínico ou clínico e vigilância, verifica-se um aumento significativo (p -valor $<0,001$) na ocorrência de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemas nos anos de estudo (Figura 4.10A). O aumento de cepas resistentes a carbapenemas foi significativamente maior no segundo semestre em relação ao primeiro, em todos os anos de estudo, quando analisados qualquer material biológico (Figuras 4.10A e 4.11A e Mapas 4.13 – 4.18 no Anexo 5). Enquanto para aqueles provenientes de material clínico houve uma diferença significativa (p -valor $<0,001$) do número de casos entre os semestres, com um declínio no último semestre de 2016 (Figuras 4.10B e 4.11B e Mapas 4.19 – 4.24 no Anexo 6).

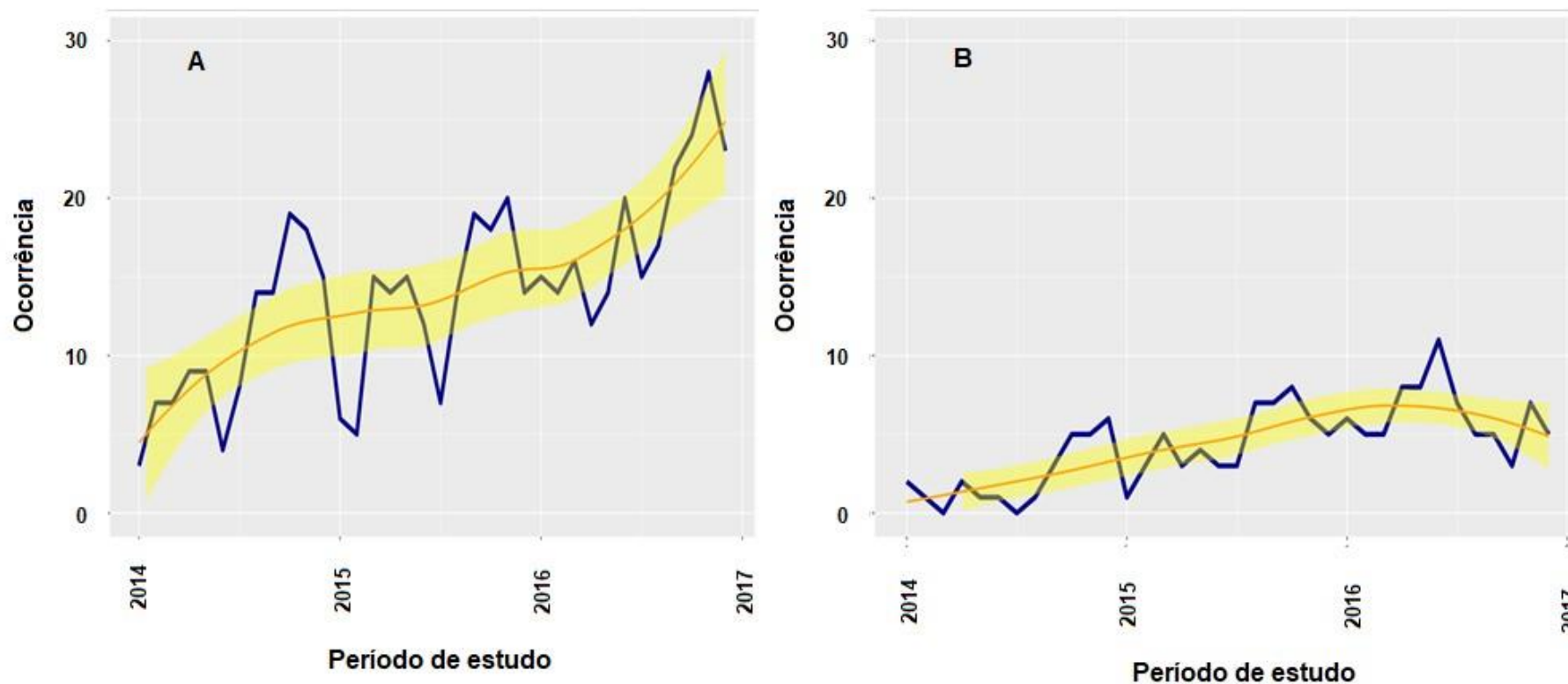


Figura 4.10 Série temporal de ocorrências mensais de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemas, A: independente se material clínico ou de vigilância; e B: apenas material clínico. A linha amarela é a curva de tendência. Hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

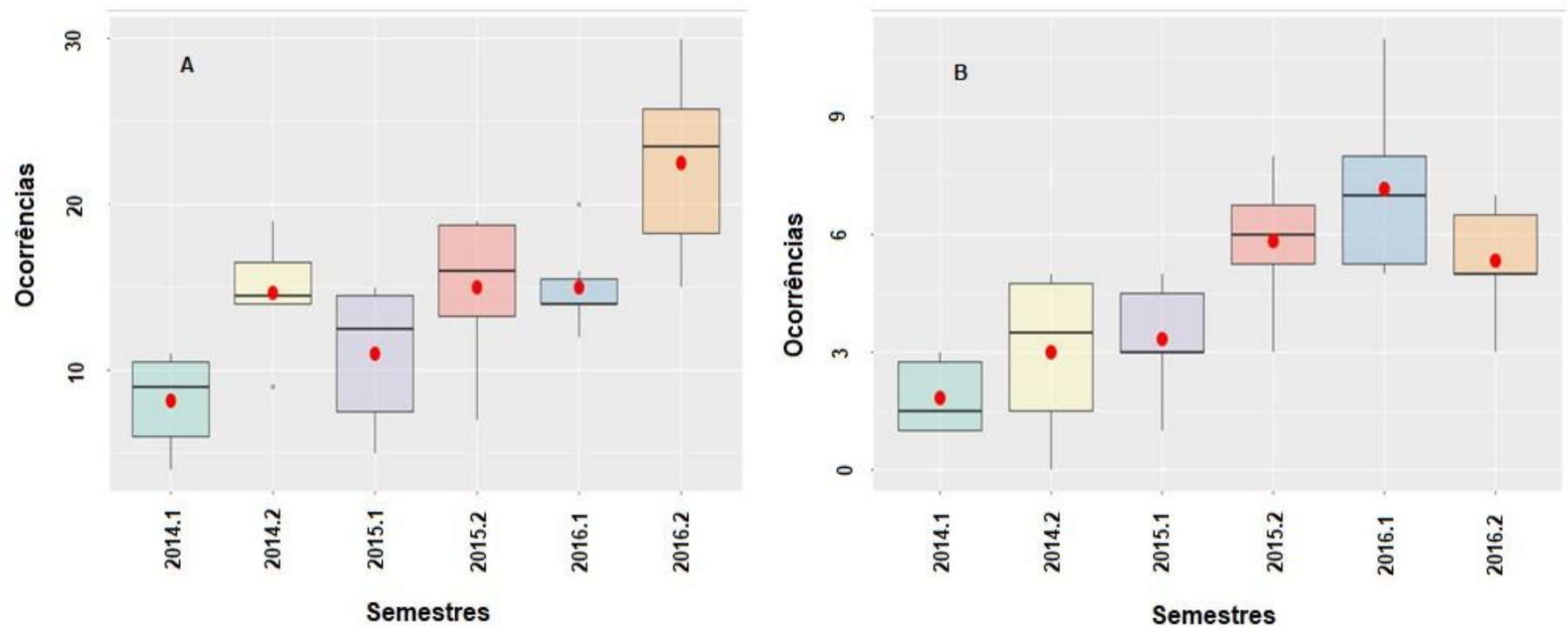


Figura 4.11 *Boxplot* semestral das ocorrências de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemas, A: independente se material clínico ou de vigilância, ($p < 0,001$); e B: apenas material clínico, ($p < 0,001$); hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

Em 48% (38/79) das enfermarias investigadas houve a detecção do complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas em algum material biológico (Figura 4.12), porém materiais clínicos com o agente ocorreram em 35% (28/79) (Figura 4.13). De um modo geral, as enfermarias intensivas ou não intensivas de adulto (240/266, 90%) têm uma frequência significativamente mais elevada de cepas resistentes a carbapenemas do que as pediátricas (7/266, 3%) ($p=0.02$) (Figura 4.14), sendo as enfermarias clínicas com valores extremos comparados com as cirúrgicas ou clínico-cirúrgicas ($p=2.2e-16$) (Figura 4.16A). A ocorrência de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas foi também maior nas unidades intensivas de um modo geral ($p=2.2e-16$) (Figura 4.15), com maior proporção nas de adultos (Gráficos com contornos vermelhos na Figura 4.12), enquanto no CETIP e UTI/UI neonatal ocorreu baixa frequência relativa (Gráficos com contornos azuis na Figura 4.12). Dessa forma, os andares com unidades intensivas tiveram ocorrências mais elevadas ($p=2.2e-16$) (Figura 4.16B). As enfermarias com 2 ou mais leitos possuem ocorrência significativamente maior de complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas que as individuais ($p=2.2e-16$) (Figura 4.17). Verifica-se que o CTI de adultos (Enfermaria 100) tem uma ocorrência constante e elevada em todo o período, independente se material clínico ou swab retal (Figuras 4.12 e 4.13).

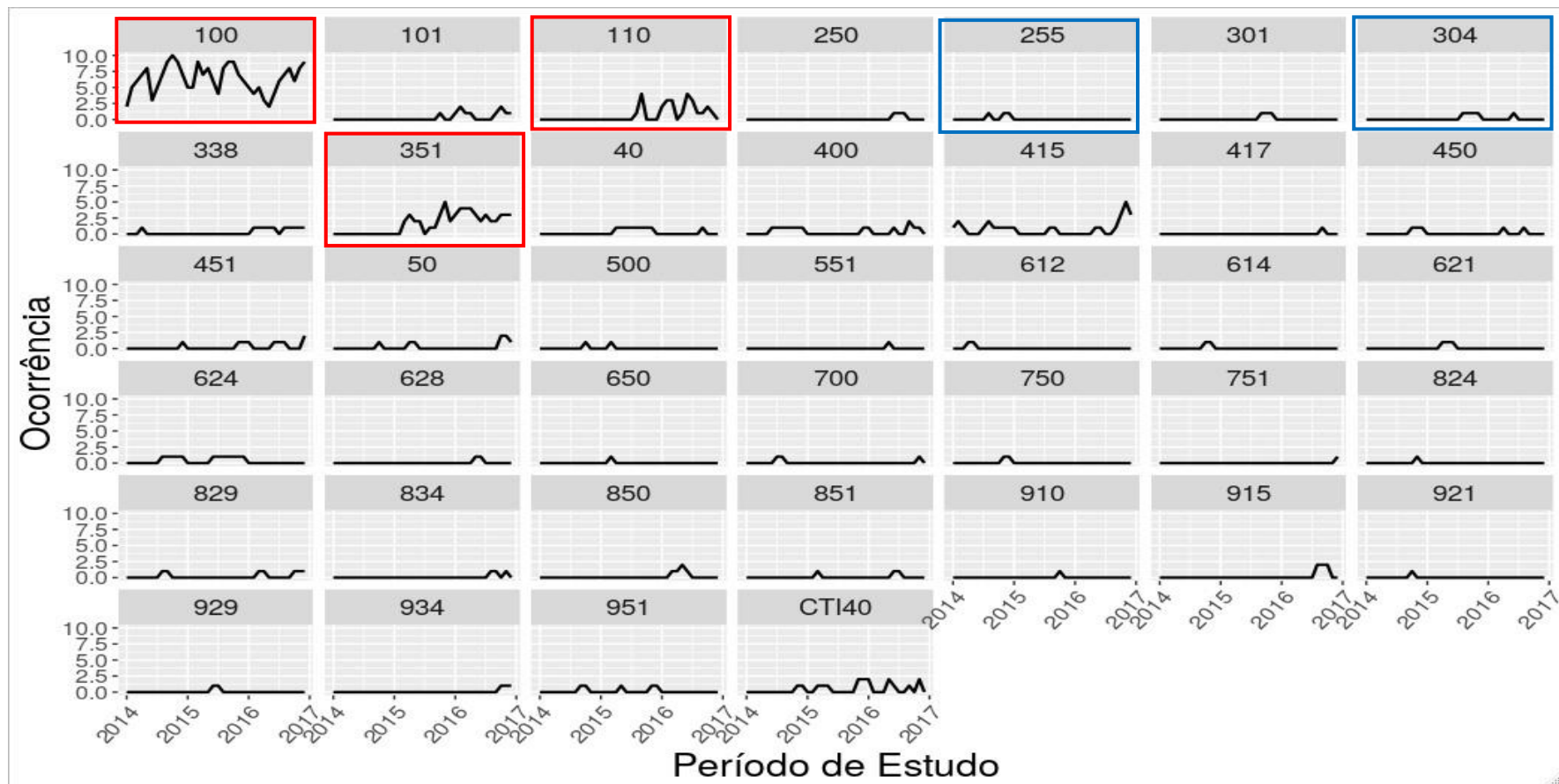


Figura 4.12. Análises por série temporal de ocorrências mensais de pacientes albergando complexo *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, por enfermaria de detecção, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016. O contorno em vermelho representa as unidades intensivas de adulto e em azul as pediátricas.

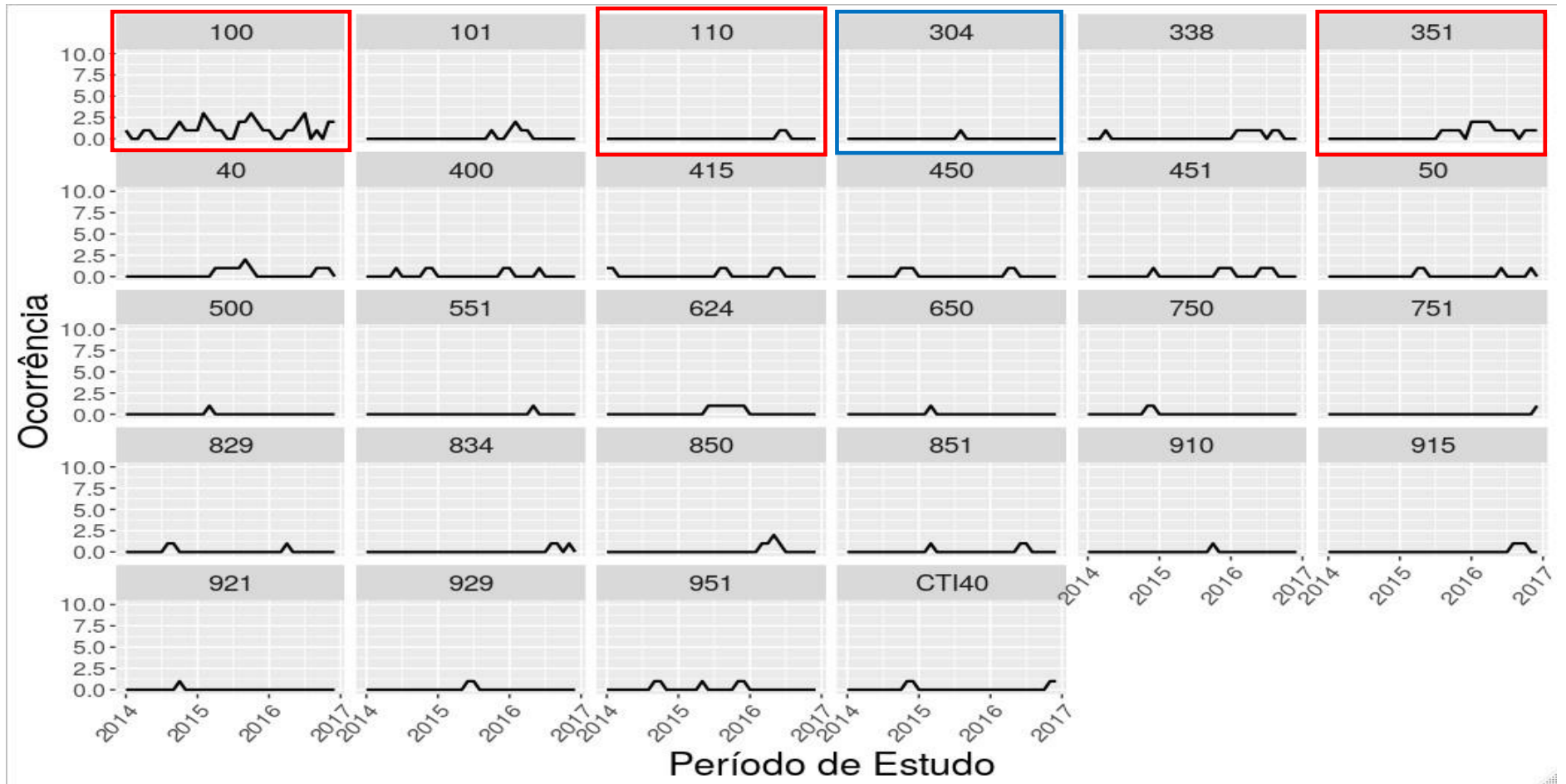


Figura 4.13 Série temporal de ocorrências mensais de pacientes albergando complexo *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenemas, apenas material clínico, por enfermaria de detecção, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016. O contorno em vermelho representa as unidades intensivas de adulto e em azul as pediátricas.

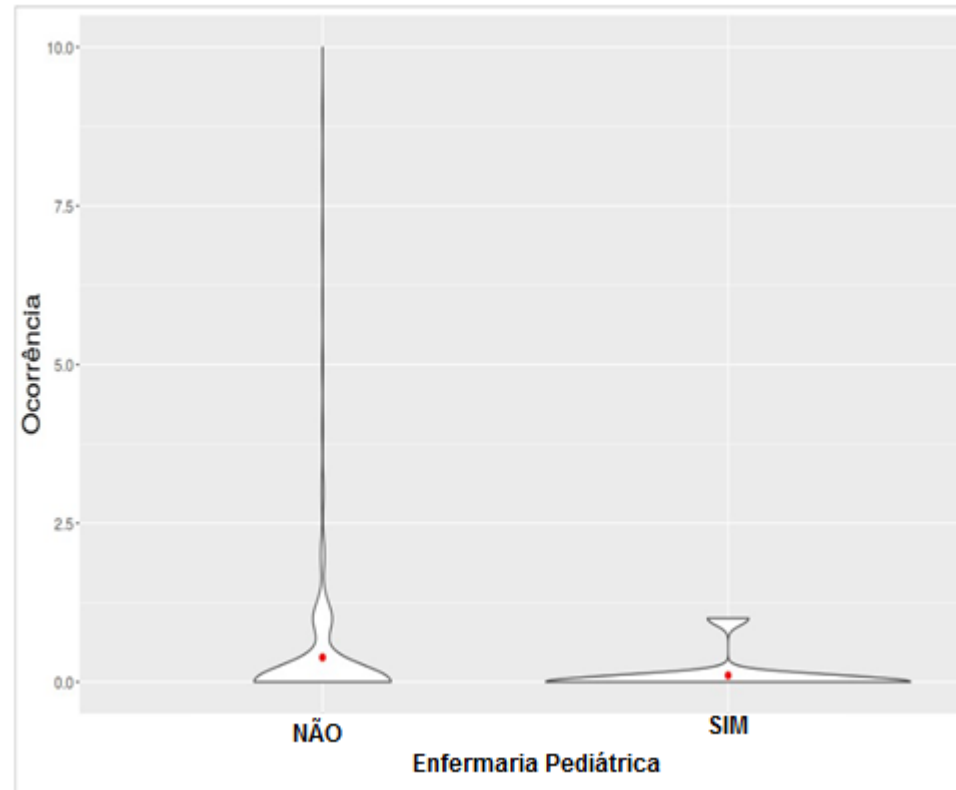


Figura 4.14 Gráfico violino da distribuição mensal de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, por leitos pediátricos ou não ($p=0.02914$), hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016.

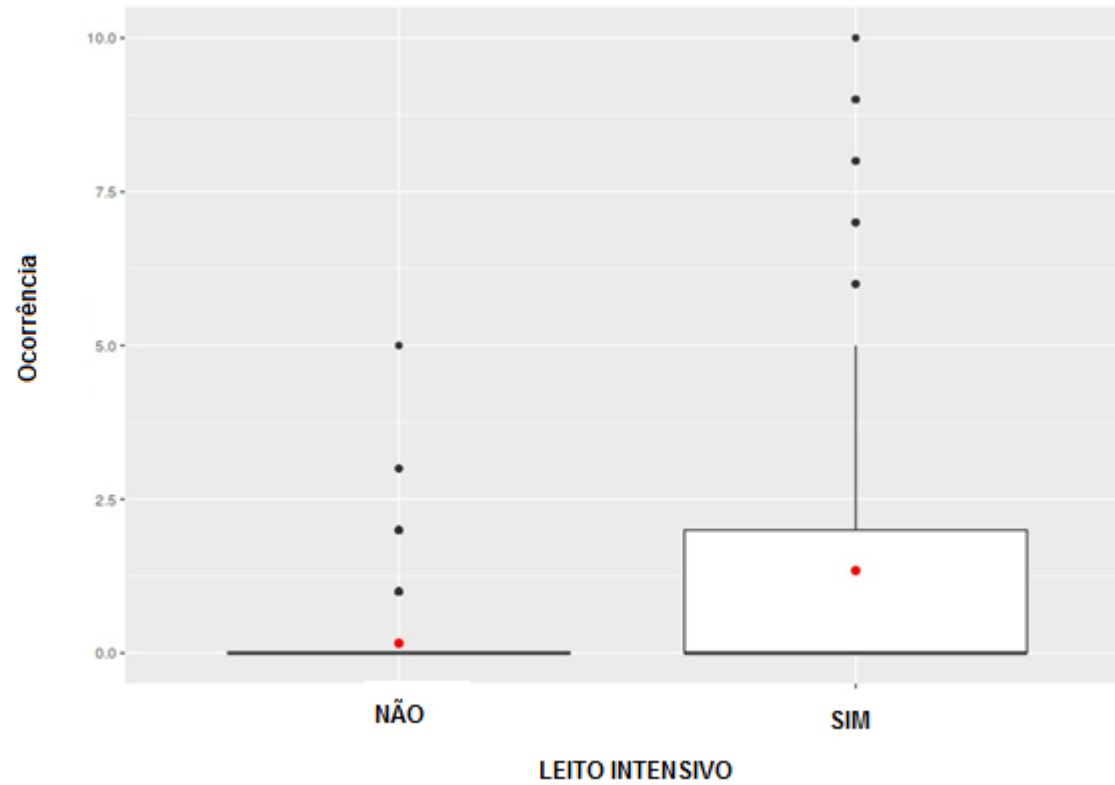


Figura 4.15. *Boxplot* da distribuição mensal das ocorrências de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=518 pacientes), por leitos intensivos ou não, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016 (p=2.2e-16).

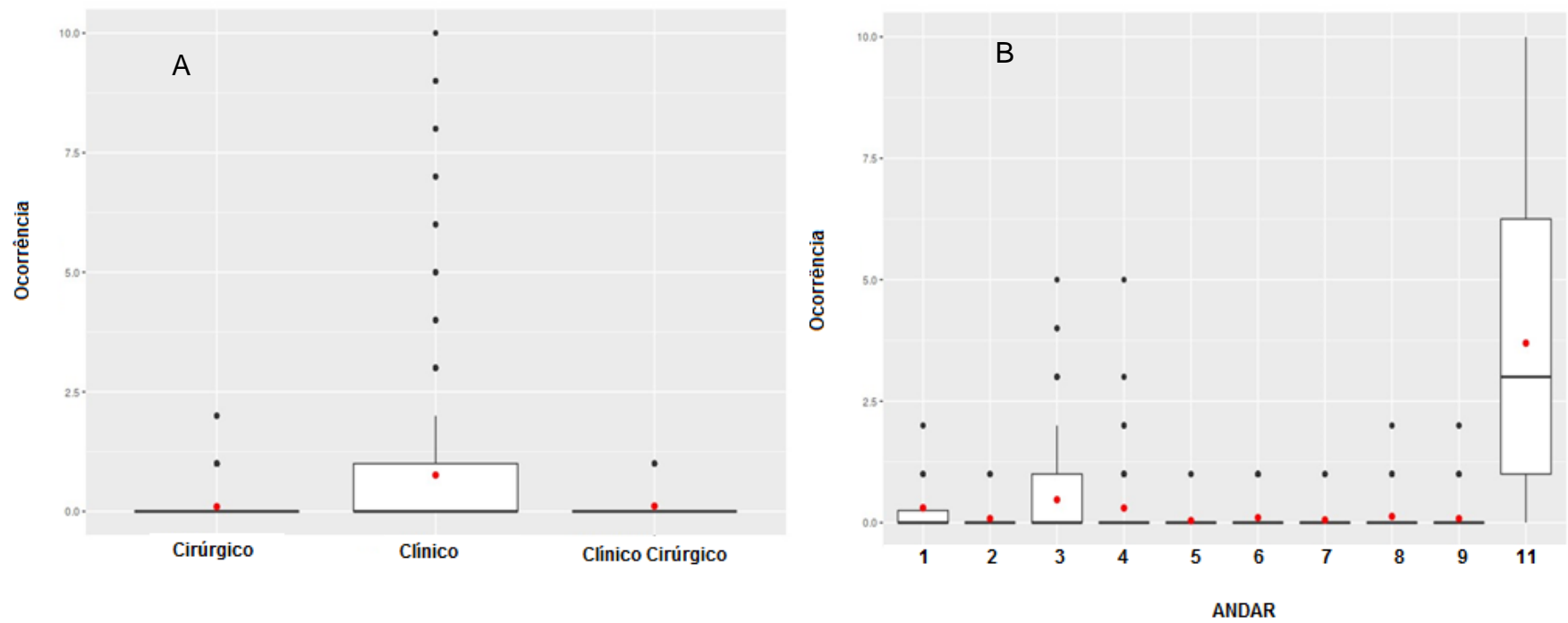


Figura 4.16. *Boxplot* da distribuição de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, A: por leitos cirúrgicos, clínicos e clínico-cirúrgico B: por andar, Prédio Central, hospital federal terciário, Rio de Janeiro, 2014 a 2016 ($p=2.2e-16$).

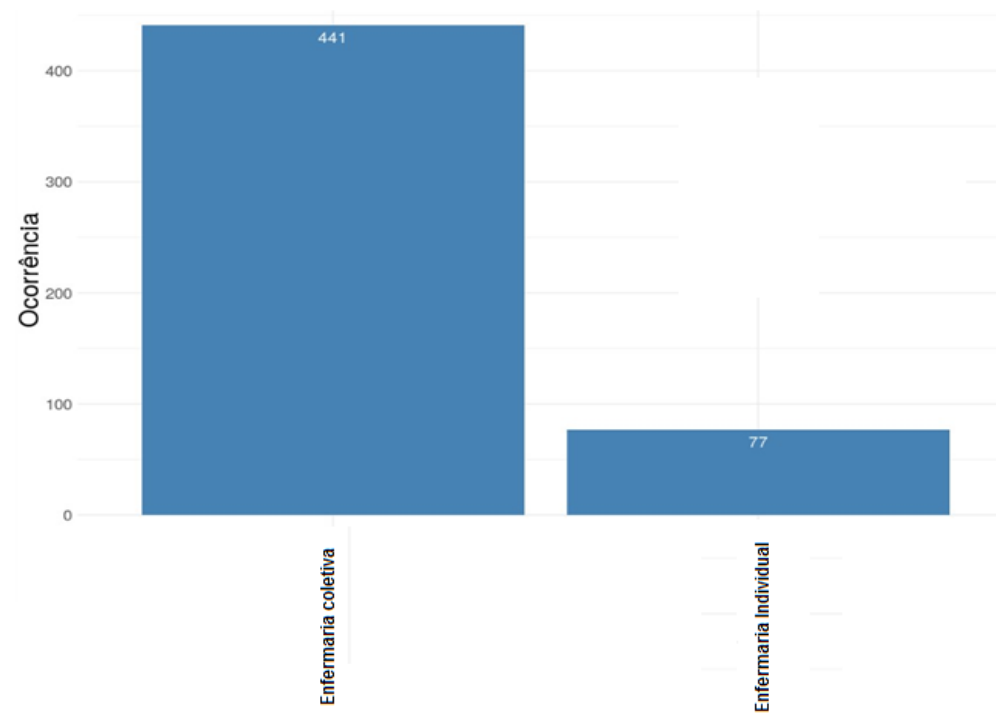


Figura 4.17. Proporção de ocorrências de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=518), independente se material clínico ou de vigilância, por enfermaria individual ou não (coletiva), hospital federal terciário, 2014-2016, (p=2.2e-16).

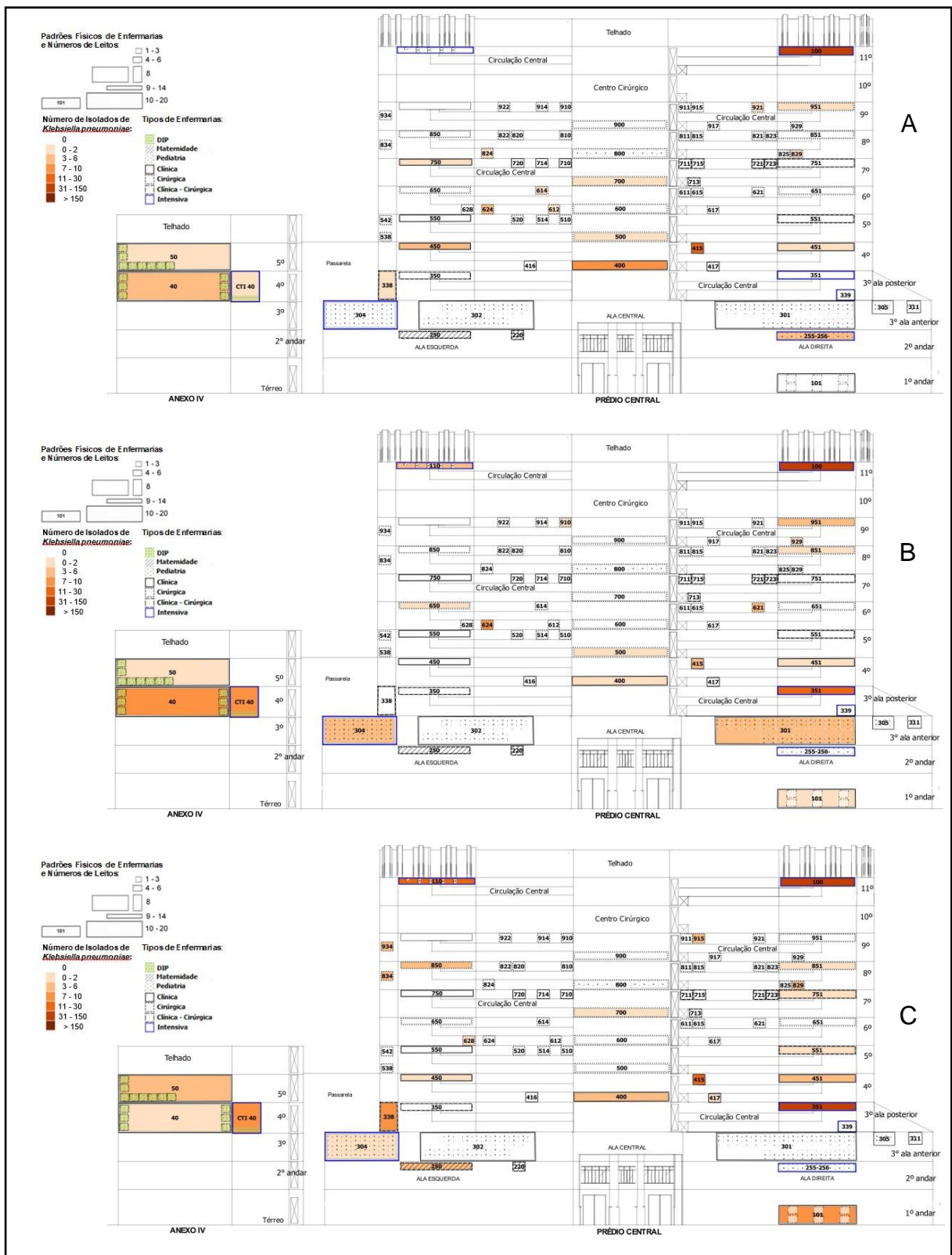


Figura 4.18. Padrão da distribuição anual de pacientes albergando isolados de complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário. (A), 2014 (n=130); (B), 2015 (n=160); (C), 2016 (n=228); [p= 2.34e-10].

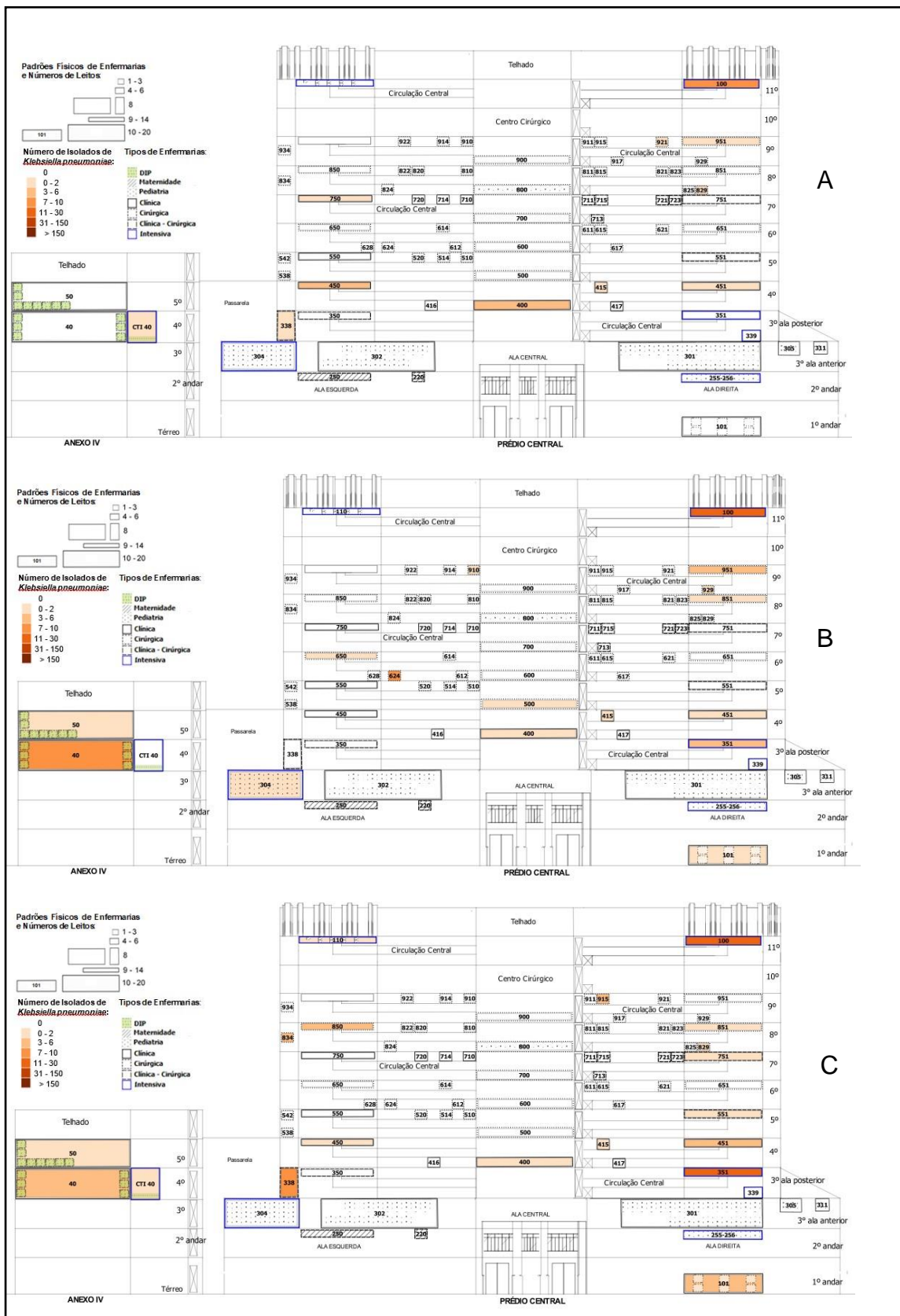


Figura 4.19. Padrão da distribuição anual de pacientes albergando isolados de complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, material clínico, hospital federal terciário. (A), 2014 (n=27); (B), 2015 (n=55); (C), 2016 (n=75); [p=1.482e-08].

A Figura 4.20 apresenta o primeiro *cluster* detectado de complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas ocorrido no 2º semestre de 2014, nas enfermarias que ficam do lado esquerdo do prédio central, afetando leitos clínicos, clínico-cirúrgicos e cirúrgicos de adultos, localizados em diferentes andares do hospital. Nesta Figura, apresentamos mapas com as ocorrências no período que antecede o período do *cluster* (4.20 A) e o período do *cluster* propriamente dito (Figura 4.20 B e C) para que se possa facilmente visualizá-lo.

Um segundo *cluster* (Figura 4.21) foi identificado no último trimestre de 2015 e início de 2016, ocorrendo no lado direito do prédio central, em diferentes andares, em enfermarias de adultos, e afetando uma enfermaria não intensiva pediátrica, além da Unidade Coronariana, Plantão Geral e enfermarias clínicas e clínico-cirúrgicas.

Em relação à movimentação de pacientes infectados/colonizados por complexo *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, a Figura 4.22 demonstra que o CTI de adultos, setor com maior detecção do primeiro isolado com perfil de resistência aos carbapenemas, recebia pacientes colonizados/infectados provenientes de setores não críticos do hospital. Apesar do CTI adulto ser a enfermaria com maior frequência de detecção de pacientes com perfil de resistência a carbapenemas, enfermarias como a clínica médica 450 e cirurgia geral 851 também obtiveram expressiva primeira detecção de isolados com este perfil.

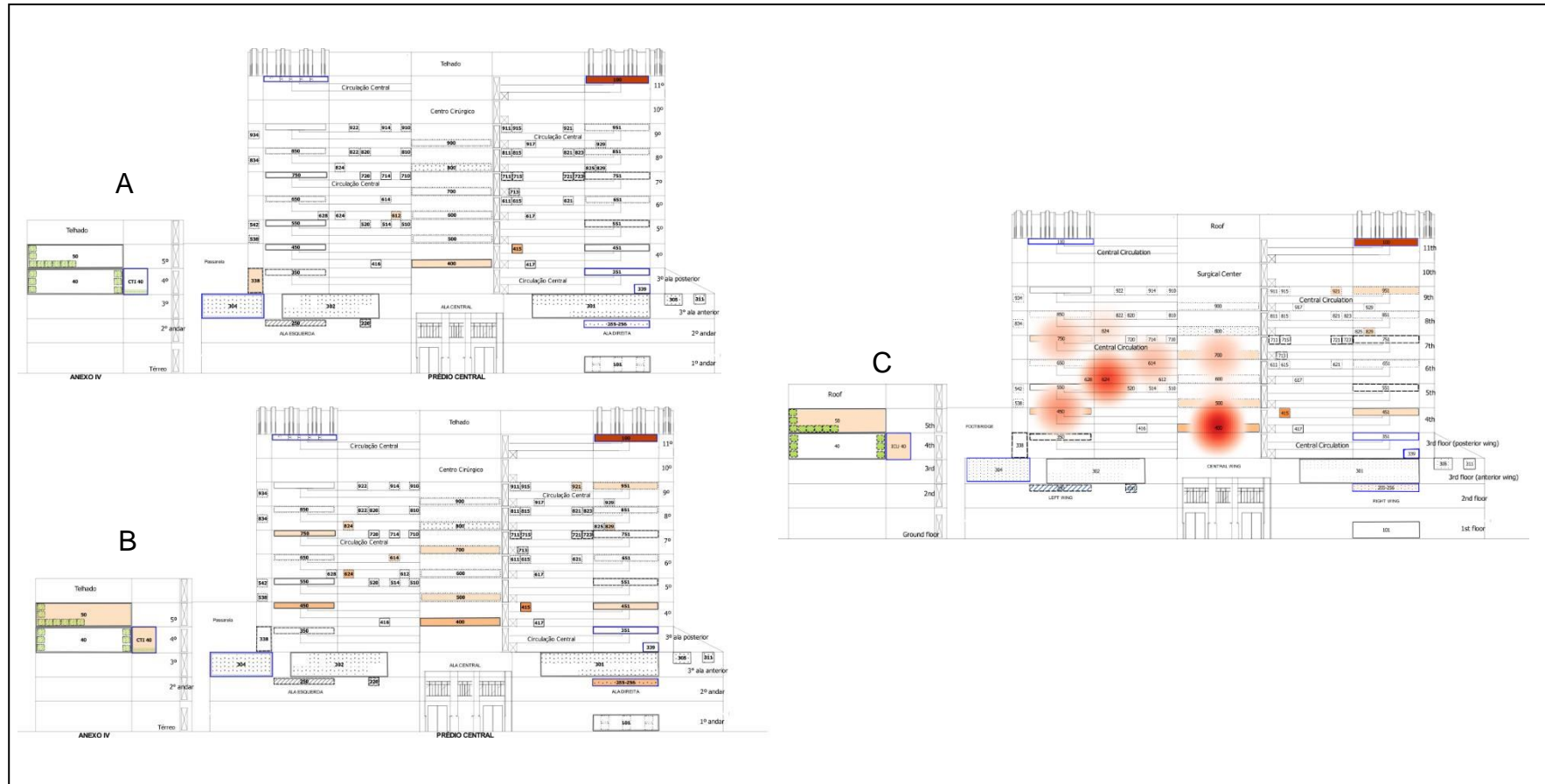


Figura 4.20. *Cluster* de pacientes albergando complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, (a) Período que antecede o *cluster*, 1º semestre de 2014 (n=7), (b) Período do *cluster*, 2º semestre de 2014 (n=20), (c) *Cluster* representado em camada de mapa de calor nos tons azuis, quanto maior o tom maior é a ocorrência, 2º semestre de 2014 (Enfermarias 400, 450, 500, 614, 624, 700, 750, 824), $p= 0.0016$.

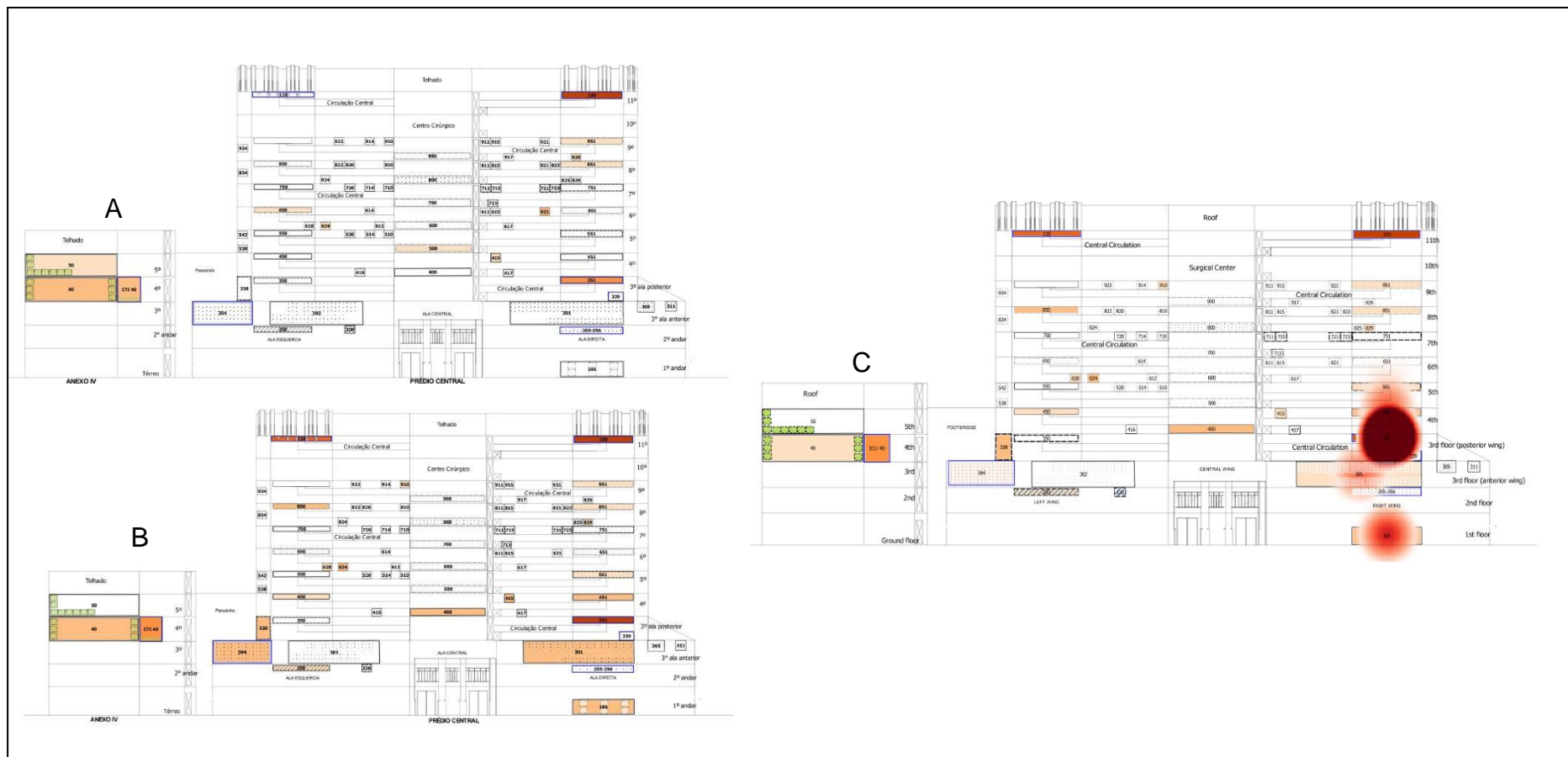


Figura 4.21. Cluster de pacientes albergando complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, (a) Período que antecede o cluster, 1º semestre de 2015 (n=67), (b) Período do cluster, 4º trimestre de 2015 e início de 2016 (n=162), (c) Cluster representado em camada de mapa de calor nos tons azuis, quanto maior o tom maior é a ocorrência, 4º trimestre de 2015 e 1º semestre de 2016 (Enfermarias 101, 301, 351, 451, 551), $p=0.0040$.

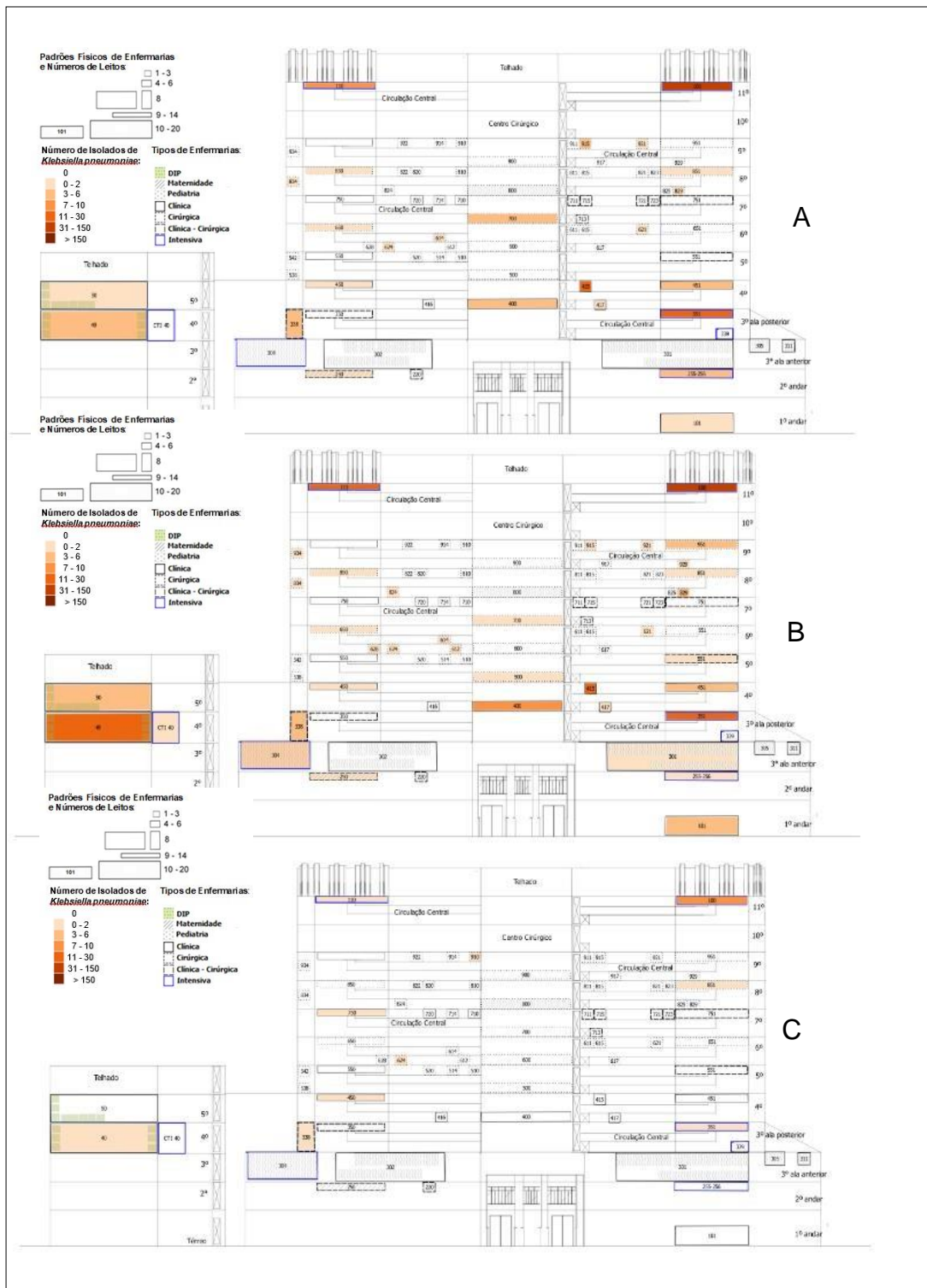


Figura 4.22. Padrão de movimentação anual de pacientes: (A) antes, (B) no momento, (C) depois da detecção de complexo *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas, independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2014 a 2016. Quanto mais escuro o tom laranja, maior é a ocorrência de complexo *K. pneumoniae*.

5. DISCUSSÃO

Nesta dissertação, buscamos mostrar a aplicabilidade da epidemiologia espaço-temporal, por meio de SIG, para o monitoramento intra-hospitalar de complexo *Klebsiella pneumoniae*, como um modelo de agente multirresistente, de uma maneira rápida, simples e visual. Os resultados deste estudo indicam que SIG hospitalar associado a estatística espacial poderá ser útil não só para o monitoramento de ocorrências e surtos, mas para aumentar a compreensão da dinâmica de circulação de agentes infecciosos em hospitais.

Até quanto foi possível verificar na literatura internacional, este é o primeiro estudo de desenvolvimento e uso de SIG e estatística espacial para investigar a ocorrência de espécie bacteriana MDR causando infecção/colonização em pacientes admitidos em todos os setores de internação de um hospital, durante 3 anos consecutivos. Verificamos que o desenvolvimento e o uso inovador de SIG intra-hospitalar, associado às análises de estatística espacial, para o monitoramento do nível endêmico e investigação de surtos nosocomiais, causados por bactérias, com diferentes perfis de resistência aos antimicrobianos, é exequível.

Mapas sobre condições de saúde vêm sendo utilizados desde 1854, quando uma terrível epidemia de cólera afetou a cidade de Londres e fez com que o pesquisador John Snow mapeasse as bombas de água do bairro Broad Street, a partir de dados de óbitos por cólera, o que foi determinante para levantar a hipótese da transmissão do agente infeccioso através da água (Lilienfeld, 1984). Embora haja debate sobre a ocorrência de *cluster* de óbitos em torno de uma importante bomba de água que servia a área, o método utilizado se tornou um exemplo clássico de visualização de informações, utilizando georreferenciamento (Hansen et al. 2010). A partir de finais do Século XX, métodos que utilizam geoprocessamento vêm sendo aperfeiçoados e se tornando uma ferramenta essencial para o controle seja de agravos (Barcellos et al, 2007, Tassinari et al, 2008) ou catástrofes naturais (Olimpio et al, 2017).

Alguns sites e aplicativos já são utilizados atualmente para reunir dados sobre doenças infecciosas e monitorá-las ao redor do mundo (<https://www.healthmap.org/pt/>, <https://omictools.com/biocaster-tool>). São sistemas de biovigilância que conseguem capturar, organizar e analisar informações de saúde

pública que podem ser acessados pela internet por qualquer pessoa. Sites e aplicativos como o *HealthMap*, criado em Harvard em 2006, foram feitos para visualizar dados sobre surtos em vários países. Os sites *Biocaster* e *Geosentinel* (<https://www.istm.org/geosentinel>), com a participação do CDC, recolhem dados mundiais para vigilância de doenças relacionadas à viagens, com 54 clínicas médicas em todos os continentes (17 nos EUA e 37 em outros países). Outro exemplo é o site *Flu Near You* (<https://flunearyou.org/#/>), que mostra informações através de mapas sobre o monitoramento de gripe nos EUA, utilizando o aplicativo *HealthMap*. Porém, nenhum destes ou outros sites e aplicativos que utilizam ferramentas para o geoprocessamento na aplicabilidade em epidemiologia de doenças foram feitos para visualização de epidemiologia intra-hospitalar.

Embora haja literatura recomendando o uso de SIG (Kistemann et al. 2000, Kho et al. 2006, Kwan et al. 2009) e estatística espaço-temporal (Kho et al. 2006, Davis et al. 2014) para análises de dados em hospitais e unidades de saúde, o uso desta ainda é considerado muito incipiente. Kistemann et al. (2000) mostraram que a fonte comum de um surto de *Salmonella enteritidis* era o pudim de baunilha. A localização da possível fonte primária ocorreu a partir da utilização de SIG intra-hospitalar que detectou uma associação espacial e temporal com a preparação de perus. Neste estudo, os autores demonstraram que infecções que poderiam vir a acontecer foram evitadas pela intervenção sobre a fonte primária. Kho et al (2006) utilizaram ferramentas de SIG para investigar fatores associados à infecção ou colonização por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), em todos os pacientes de 4 enfermarias de medicina geral, em um hospital em Indiana, EUA. Os autores verificaram o posicionamento em que pacientes infectados por MRSA eram colocados nas enfermarias e o tempo que a equipe de enfermagem levava para lavar as mãos entre um paciente e outro, mapeando os leitos e enfermarias utilizando planta baixa. Os resultados mostraram posicionamento inadequado em 19% dos pacientes com MRSA e tempo insuficiente para higienização das mãos em 14% dos cuidados de saúde. Krueger e Steffen (2002) apresentaram, em um evento anual denominado *Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, um resumo, relatando o desenvolvimento de um programa de computador para a coleta e análise geoestatística de dados referentes a resistências inter-hospitalar, porém como foi possível apenas ler o resumo do projeto sem os mapas desenvolvidos, não foi possível

de fato analisar o estudo. O trabalho de Kwan et al (2009) teve como objetivo mapear dados de doenças de forma intra-hospitalar, porém não conseguimos visualizar os resultados, por também se tratar de um resumo de congresso em Hong Kong (*2nd Annual Scientific Meeting and 3rd Annual General Meeting*). Concluindo, entre os estudos que utilizaram mapeamento intra-hospitalar observados na revisão de Davies et al. 2010 (Kisteman et al. 2000, Kho et al. 2006), a estatística espacial não foi aplicada.

Uma nova versão do WHONET (<http://www.whonet.org/index.html>), desenvolvido pela OMS, WHONET 2019, utiliza SaTScan™, a *trademark* de Martin Kulldorf, para detectar *clusters* espaço-temporais, inclusive para investigar surtos de bactérias MDR em hospitais. Nesta primeira versão do pacote WHONET-SaTScan, o *site* informa que está sendo usado o mesmo modelo estatístico que utilizamos em nosso estudo, por meio de simulações de Monte Carlo. Informam ainda que em um projeto de cinco anos com o suporte financeiro do *National Institutes of Health* dos Estados Unidos, e colaboração com o próprio Martin Kulldorf, serão testados algoritmos, modelos e parâmetros para ser oferecido aos usuários pela interface WHONET-SaTScan. No entanto, não encontramos a menção de proposta de utilização de SIG intra-hospitalar neste site.

A detecção, neste estudo, de *cluster* de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas afetando diferentes áreas e andares do hospital que atendem pacientes adultos e pediátricos, em setores distintos, onde a maioria dos fluxos de trabalho costuma ser diferenciada, muito provavelmente não seria investigado ou passaria despercebido pelas metodologias de vigilância utilizadas, na atualidade, pelas CCIHs. A aglomeração no tempo e no espaço ocorrendo em enfermarias de adultos e crianças, localizadas em diferentes andares do hospital, indicam a necessidade de se investigar fontes comuns que pudessem explicar tal ocorrência. Seria possível que áreas como setor de radiologia e centro cirúrgico, ou serviços de apoio como higiene hospitalar, laboratório, nutrição, além de pareceristas e até mesmo profissionais da CCIH, por exemplo, que atendem de forma comum áreas distintas de adultos e pediatria, pudessem servir de veículos ou fontes de transmissão. A utilização da metodologia de mapeamento poderia ajudar a investigar tal fator.

As CCIHs seguem protocolos orientados por guias internacionais (WHO, 2015) e pela ANVISA para a vigilância e controle de bactérias MDR em hospitais (ANVISA). Os guias dão orientação para se basearem na epidemiologia local (ANVISA, 2013, UFJF, 2017), e dessa forma as CCIHs utilizam gráficos das ocorrências por unidades intensivas e por clínicas. Pelas metodologias vigentes, não há a possibilidade de se avaliar o impacto, em termos da circulação de microrganismo MDR, que uma clínica pode estar causando a outra clínica considerada vizinha, por contiguidade ou por fluxo de trabalho. Do mesmo modo, também não se avalia com as metodologias vigentes, de forma visual, a dinâmica de circulação entre diferentes leitos em uma mesma enfermaria, como foi apresentado por Kho et al. 2006, há mais de uma década. O desenvolvimento desta metodologia de vigilância de bactérias MDR no ambiente hospitalar que permite uma análise panorâmica das ocorrências em diferentes clínicas, no espaço e no tempo, é um ganho (Kho et al. 2006), visto que é aplicável para se conhecer melhor como ocorre a circulação de bactérias MDR, de forma mais fácil e interativa. Verifica-se que por um único mapa puderam ser analisadas informações que envolveram diversas questões que necessitariam de múltiplas tabelas e figuras, como mostram os gráficos de *boxplot*, *violin plot*, séries temporais e outros apresentados nos resultados do nosso estudo. Isto mostra que para analisar dados numerosos requer grande volume de material demonstrativo, e para se detectar as diferenças ocorridas de forma espacial, os dados foram melhor interpretados quando incorporada a estatística ao SIG (Higgs & Gould, 2001).

Uma vigilância desta natureza com o emprego da estatística espacial pode ajudar para agilizar a detecção precoce de surtos, antes mesmo que aconteçam, visto que hoje muitos surtos são detectados somente muito depois que ocorrem (Helweg-Larsen et al. 1998).

Neste primeiro momento, ainda não exploramos de forma espacial e temporal outros dados que temos disponíveis, como sexo, idade, tipo de material biológico (swab *versus* não swab, por exemplo); colonização *versus* infecção; evolução para alta ou óbito; CIM dos carbapenemas; consumo de antibióticos; uso de dispositivos invasivos nas unidades intensivas; densidade de incidência e pressão de colonização, com o uso de denominadores (total de pacientes-dia); investigação espacial por leitos; e a incorporação de análises moleculares do microrganismo. Esses dados certamente contribuirão para aumentar o entendimento sobre a circulação de complexo *K*.

pneumoniae, permitindo ampliar o conhecimento sobre a transmissão do agente bacteriano no ambiente hospitalar.

Numa proposta prospectiva e com visão de futuro, os resultados de exames microbiológicos dos pacientes poderiam ser mapeados à medida que os agentes fossem detectados no laboratório de bacteriologia, sendo então apresentados em tempo real as ocorrências simultâneas no espaço, em diferentes enfermarias ou leitos hospitalares. Se somarmos ao WHONET-SATScan, ou softwares que tenham esta mesma intenção, de aplicação em hospital, à metodologia desenvolvida nesse estudo, então a vigilância poderia ser realizada em tempo real e de forma visual. Resultados microbiológicos mapeados em tempo real agilizariam a adoção e a adesão às medidas de prevenção e controle, que poderiam ser mais bem direcionadas, reduzindo-se os custos e o trabalho que as CCIHs têm na atualidade para a vigilância de agentes MDR.

Como se trata de um estudo retrospectivo, estamos provavelmente investigando uma ponta menor do *iceberg*. As coletas foram realizadas dentro da rotina de investigação dos médicos que atendem as clínicas de internações do hospital e da CCIH, que realiza a vigilância de bactérias ERC de forma diferenciada entre as unidades críticas ou não críticas. Dessa forma, os resultados apresentados não representam, portanto, a real ocorrência. Por outro lado, consideramos que as perdas de informação de isolados numa metodologia retrospectiva não interferiram em nosso objetivo de mostrar que o modelo utilizado pode ser aplicado em hospitais, tanto para complexo *K. pneumoniae*, quanto para quaisquer outros agentes, bactérias, fungos, micobactérias e parasitas que ocorrem no ambiente hospitalar.

Como não houve nenhuma grande interferência na instituição federal, de nível terciário estudada, que apresentou um comportamento estável e intenso de leitos ocupados, ao longo dos anos estudados, o número de exames microbiológicos realizados foi semelhante mês a mês, a vigilância de ERC se manteve semelhante no período, o total de pacientes-dia em unidades críticas se manteve estável (dado não apresentado, mas verificado na CCIH, exceto na UPO em 2014 que retiramos da análise), e tendo como referência estudos ao redor do mundo que demonstram o aumento alarmante da ocorrência de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas (Munoz-Price et al. 2013, Moradigaravand et al. 2017), os índices encontrados em nosso estudo, embora possam estar ainda subestimados, são úteis para demonstrar a importância do tema no hospital e servir de paralelo para outros hospitais com mesma condição epidemiológica, porte e perfil de atendimento.

A investigação apenas de numeradores é útil para mostrar a evolução no tempo e no espaço de agravos em uma mesma instituição, como foram observados neste hospital, ou para viabilizar o estudo de agravos que teriam dificuldades para se conhecer os denominadores, ou ainda para facilitar o monitoramento (Kulldorff et al. 2005), como também foi a opção neste caso. Este modelo de investigação sem o uso de denominadores poderá se constituir em uma quebra de paradigma em vigilância hospitalar, uma vez que a regra é o uso de denominadores, como o total de pacientes-dia, total de leitos ou outros, que permitem melhor comparabilidade entre instituições, com mesmo perfil de atendimento, e da mesma instituição ao longo do tempo. Porém, mesmo sem os denominadores foi possível investigar as ocorrências, facilitando para instituições em países periféricos, em que a construção dos denominadores requer uma maior robustez de informação, nem sempre disponível, permitindo assim, mesmo em locais com poucos recursos, realizar o monitoramento no futuro em tempo real das ocorrências.

O hospital estudado é sentinela da ANVISA, e como hospital geral, público e federal, drena pacientes internados de outras instituições de saúde locais. Portanto, este hospital é um indicador para o estado da arte da multirresistência local ou regional em bactérias nosocomiais. O aumento crítico da ocorrência de complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, no período do estudo, possivelmente reflete a realidade que acontece nos hospitais de mesmo perfil da região. Posteriormente, estas unidades regionais, poderiam ser também mapeadas, por mapas de fluxos de pacientes e de profissionais de saúde, onde dados de origem (domicílio, outra unidade de saúde) e destino do paciente internado fossem investigados. Esses mapas poderiam demonstrar a circulação de bactérias entre unidades, e assim poderia haver uma intervenção, de acordo com a vigilância, de uma forma não apenas local, mas também regional, tendo em vista que pacientes colonizados/infectados são os principais reservatórios e fontes primárias de circulação de bactérias MDR, e que profissionais de saúde participam da dinâmica de circulação de agentes infecciosos em hospitais (Blanco, 2019). Desse modo, não se propor a investigar a ação dos profissionais de saúde na dinâmica de circulação de bactéria MDR já seria uma limitação, embora neste primeiro momento, tenhamos buscado apenas mostrar a aplicabilidade inicial dessas ferramentas na vigilância hospitalar. Como parte da microbiota principalmente do trato digestivo, podendo colonizar ou infectar o trato respiratório e urinário, lesões ulceradas da pele e sítios cirúrgicos (Moradigaravand et

al. 2017), estar transitoriamente nas mãos de profissionais de saúde, além de contaminar superfícies de equipamentos (Haverkorn e Michel 1979), *K. pneumoniae* com perfil MDR, ou outros microrganismos que façam parte da flora intestinal e do ambiente hospitalar, pode ser facilmente carregado entre instituições de saúde.

Verifica-se que o CTI adulto (Enfermaria 100) tem uma ocorrência constante e elevada em todo o período, o que deve provavelmente ter influenciado direta ou indiretamente as ocorrências no hospital como um todo (Archibald et al. 1997). De fato, os pacientes adultos, incluindo da maternidade, são transferidos para/ou do CTI. No entanto, os mapas de movimentação demonstram que as unidades não críticas também contribuem para a manutenção das ocorrências no CTI, uma vez que uma parcela dos pacientes teve a detecção do agente resistente aos carbapenemas antes de ser admitido nesta unidade intensiva. Porém, apenas uma análise do perfil genético das cepas poderia confirmar a transferência do agente entre pacientes em diferentes enfermarias (Ghandi et al 2013). De qualquer modo, este fato demonstra a importância de se monitorar as ocorrências em setores não intensivos do hospital, os quais também estavam envolvidos nos *clusters*.

Quando se observa os resultados de cepas resistentes aos carbapenemas, comparando os dados ao longo do tempo e nos diferentes espaços, considerando todos os materiais biológicos *versus* apenas material clínico, é possível observar a importância do swab retal na vigilância deste agente. Diversas enfermarias não teriam sido detectadas com a presença de complexo *K. pneumoniae*, com este perfil de resistência, se não tivessem coletados os swabs. Isto talvez reforce a importância da vigilância sistemática (ANVISA, 2017), ainda que diferenciada, feita pela CCIH do hospital de estudo em todas as enfermarias, e não somente nas unidades intensivas.

Estudos mostram o quanto é importante a estrutura física do ambiente de internação para a prevenção de IRAS (Padoveze et al. 2016, Scheckle et al. 1998), e nossos resultados mostram que as ocorrências de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas foi maior em enfermarias de leitos coletivos.

Os *clusters* se iniciaram no segundo semestre, um no segundo semestre de 2014 e o outro no 2º semestre de 2015, corroborando a nossa observação de aumento da frequência de pacientes albergando complexo *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemas nos 2º semestres dos anos, sem relação com sazonalidade ou meses comuns de férias. Esse fato precisaria ser melhor investigado quanto a hipótese de

menor aporte de recursos nos segundos semestres, afetando a adoção de medidas de precaução, considerando a realidade de hospital da rede pública brasileira.

Que a resistência antimicrobiana está cada vez mais frequente em hospitais e que as perspectivas para os próximos 30 anos são de piora com o aumento significativo dos custos mundiais de atenção à saúde, caso não haja o desenvolvimento de novas ferramentas de vigilância, de diagnóstico e terapêuticas, são fatos bem estabelecidos (O'Neill, 2014). Agregar o uso de SIG hospitalar e da estatística espacial às demais medidas de vigilância já utilizadas nos hospitais, pode ser um marco importante para renovar o monitoramento e controle de agravos que matam milhares por ano no mundo todo (O'Neill, 2014). As ocorrências de microrganismos MDR em hospitais aumentaram geometricamente (Blanco et al. 2019), os manuais de vigilância são renovados (ANVISA 2013, ANVISA 2017), porém a metodologia utilizada não progrediu no mesmo passo.

Apesar dos progressos recentes em farmacocinética/farmacodinâmica de antimicrobianos (Bassetti et al. 2019), sempre é preciso levar em conta que os caminhos acabam levando à resistência. Nossos mapas de perfil de susceptibilidade possível XDR/PDR indicam que de fato existe um grande desafio para se tratar um paciente grave com infecções por bactérias Gram-negativas, o que é dito na literatura internacional (Bassetti et al. 2019). Um tratamento eficaz deve ser administrado o mais cedo possível, pelo tempo necessário para o tratamento individualizado, com a dosagem adequada ao peso do paciente, com intervalos de dose e vias de administração recomendadas, e embasado por estudos de farmacocinética e farmacodinâmica para atingir o sítio da infecção (Giacobbe et al. 2018, Bassetti et al. 2019). Porém qualquer uso de antimicrobiano pode gerar resistência (Davies & Davies 2010, O'Neill, 2014). O aumento da resistência aos antimicrobianos observado nas últimas décadas reduz drasticamente a probabilidade da cobertura empírica e guiada por resultados microbiológicos, podendo causar consequências trágicas ao paciente infectado. Possivelmente também àqueles que se internam na mesma enfermaria, ou mesmo em diferentes enfermarias localizadas em diferentes andares do hospital, conforme sugerido neste estudo, porém ainda não confirmado. A incorporação da biologia molecular poderá confirmar a transmissão.

De fato, é importante ressaltar o quanto a biologia molecular agregaria valor a este trabalho (de Celles et al. 2012, Nuebel et al, 2013, Gandhi et al. 2013, Davis et al 2014), já que os isolados foram identificados bioquimicamente, podendo ocorrer erros

na identificação, principalmente em nível de espécie bacteriana do complexo *K. pneumoniae* (Brisse & Verhoef 2001, Holt et al. 2015, Blin et al. 2017, Rodrigues et al. 2018). O quanto a transferência de genes entre espécies e gêneros bacterianos pode estar contribuindo na circulação de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas é um fator que poderá ser melhor investigado com a incorporação de estatística espacial e SIG aos estudos de epidemiologia molecular em hospitais.

Apesar de novas opções de tratamento com antimicrobianos terem sido disponibilizadas para *K. pneumoniae* resistente aos carbapenemas, porém já com cepas resistentes (Shield et al. 2017), o uso ideal deve ser garantido, já que o histórico de resistência nos mostra que rapidamente os agentes se tornam não susceptíveis as ações antimicrobianas (Desai 2016). Dessa forma, infecções graves causadas por bactérias com perfil de susceptibilidade XDR ou PDR exige, na nossa realidade atual, pesquisa e especialistas em resistência bacteriana, considerando as características individuais do paciente, já que cada vez mais este perfil vem crescendo e causando óbitos nos hospitais (Gomes et al. 2015, Bassetti et al. 2019). Nossos resultados mostram que os perfis de resistência aumentaram significativamente ao longo dos anos de estudo, apontando para a necessidade de um trabalho coordenado, mas também de pesquisas na área, que possam ampliar o conhecimento do processo infeccioso hospitalar, visando uma ação mais efetiva em todas as etapas desde a prevenção, diagnóstico, tratamento e controle.

Este é apenas um dos modelos preliminares do uso de SIG em mapas de arquitetura hospitalar (Kistemann et al. 2000, Kho et al. 2006, Davis et al. 2014), que pode ser aprimorado, tornando esta metodologia acessível para profissionais de CCIH, mas também com aplicabilidade para os gestores e profissionais de saúde em diversos campos de atuação em hospitais. Esta metodologia poderá ser aprimorada até mesmo em visão 3D (Desjardins et al. 2018).

Diversas atividades que ocorrem dentro de um hospital poderiam ser controladas através do uso de SIG. Serviços clínicos, de engenharia, limpeza e nutrição, por exemplo, poderiam se beneficiar desta tecnologia para garantir a segurança dos pacientes e de profissionais de saúde, assim como otimizar as suas atividades, alocação de recursos, equipamentos etc. O aprofundamento em estudos desta natureza poderá contribuir para que as atividades de remodelamento ou construção de hospitais possam melhor atender aos fluxos de trabalho e a dinâmica de circulação de microrganismos MDR em hospitais. Pacientes, funcionários,

visitantes ou até mesmo o georreferenciamento dos lugares e horários em que a higienização de mãos entre pacientes internados ocorre (Kho et al. 2006), entre outros fatores que envolvem esta problemática, poderiam ajudar a entender a fonte primária e as vias de transmissão de um surto.

Análise semelhante poderia ainda ser feita incorporando diferentes hospitais de mesma ou outras regiões, os quais, por fluxo de trabalho, transferência de pacientes ou outro motivo não elucidado, poderiam estar envolvidos em uma mesma ocorrência epidêmica, como foi o caso do primeiro surto causado por *K. pneumoniae* produtora de KPC ocorrida no Distrito Federal em 2010 que afetou diversos hospitais (Gomes et al. 2015), sendo sugerido a possibilidade de surto causado por plasmídeo único (Mathers et al. 2011, Gomes et al. 2015). Além de outros estudos na literatura que sugerem a transmissão inter-hospitalar (Earlse et al. 2018, Blanco et al. 2019). O emprego da epidemiologia espacial certamente traria novas abordagens para aumentar o conhecimento da complexidade que envolve o processo infeccioso causado por bactérias MDR ou outros agentes no ambiente hospitalar.

Apesar de desafiadoras, as metodologias para utilização de *softwares* para georreferenciamento estão na internet. O *software* QGis é livre para qualquer pessoa baixar em seu computador. A utilização desta metodologia não é difícil, pois, em geral, os hospitais possuem arquitetos hospitalares que dão suportes, ajudando na construção ou remodelamento das plantas físicas dos hospitais. A aplicação da estatística espacial necessitaria de profissional especializado, mas cada vez mais tecnologias que permitem o aprendizado interativo ou utilização dessa ferramenta estão ficando disponíveis na internet (<http://www.whonet.org>, 2019) e os hospitais poderão incorporar profissionais especializados para este fim.

O estudo só foi possível porque houve a junção de profissionais com diferentes expertises em diferentes áreas de atuação como medicina, biologia, arquitetura, epidemiologia, estatística, enfermagem, geografia e computação. Estes profissionais trabalharam em conjunto para desenvolver uma metodologia de vigilância espacial intra-hospitalar de microrganismos multirresistentes, por meio de SIG e estatística espacial, com abrangência a todas as enfermarias, em um microrganismo modelo de multirresistência nosocomial. Assim demonstrou-se a importância da soma dos saberes em busca de melhores resultados, quando se tem como objetivo o melhoramento da Saúde Pública.

6 CONCLUSÃO

Este estudo procurou demonstrar que o uso de SIG somado a estatística espacial tem potencial para aperfeiçoar a vigilância e o controle de microrganismos MDR, com ampla aplicabilidade em diversas áreas de atenção à saúde em hospitais. A utilização de mapas temáticos que permitem a inspeção das ocorrências de microrganismo MDR, ao mesmo tempo em diferentes espaços de um hospital, de forma visual e interativa, poderá servir de modelo para o monitoramento de microrganismos multirresistentes em instituições de saúde ao redor do mundo. O uso de SIG em unidades de saúde associado a estatística espacial poderá aumentar no futuro a compreensão dos pesquisadores, dos gestores, mas também dos clientes internos e externos, sobre a dinâmica de circulação de agentes em hospitais, e do processo infeccioso, contribuindo para que as políticas de prevenção e controle possam ser melhor desenvolvidas, direcionadas e mais efetivas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 16 de maio de 1980;289(1036):321–31.

Andrade LN, Curiao T, Ferreira JC, Longo JM, Climaco EC, Martinez R, et al. Dissemination of blaKPC-2 by the spread of *Klebsiella pneumoniae* clonal complex 258 clones (ST258, ST11, ST437) and plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among Enterobacteriaceae species in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* Julho de 2011;55(7):3579–83.

ANVISA. Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multiresistentes. [Internet]. 2013 [citado 12 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>.

ANVISA. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 15: Incidentes Relacionados à Assistência à Saúde - 2016, corrigido [Internet]. 2015 [citado 22 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Boletim+Seguran%C3%A7a+do+Paciente+e+Qualidade+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde+n%C2%BA+15/bb637392-4973-4e7f-8907-a7b3af1e297b>.

ANVISA. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, 2017 [Internet]. 2017 [citado 10 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb2c54-4e64-881c-fccf9220c373>.

Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JEJ, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* Fevereiro de 1997;24(2):211–5.

Baltz RH (2008) Renaissance in antibacterial discovery from actinomycetes. *Curr Opin Pharmacol* 8: 557–563.

Barcellos C, Pustai AK, Weber MA, Brito MRV. Identificação de locais com potencial de transmissão de dengue em Porto Alegre através de técnicas de geoprocessamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005; 38:246–50.

Barcellos C, Ramalho WM, Alves WA, Maia Elkhoury AN. Surveillance and monitoring of disease outbreaks in rural areas: systematisation of low cost geographic information system techniques. *Vet Ital*. setembro de 2007;43(3):501–5.

Barlow M, Hall BG (2002) Phylogenetic analysis shows that the OXA betalactamase genes have been on plasmids for millions of years. *J Mol Evol* 55: 314–321.

Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6:74.

Batbayar G, Pfeiffer M, Kappas M, Karthe D. Development and application of GIS-based assessment of land-use impacts on water quality: A case study of the Kharaa River Basin. *Ambio*. 24 de novembro de 2018.

Blanco N, O'Hara LM, Harris AD. Transmission pathways of multidrug-resistant organisms in the hospital setting: a scoping review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Abril de 2019; 40(4):447–56.

Blin C, Passet V, Touchon M, Rocha EPC, Brisse S. Metabolic diversity of the emerging pathogenic lineages of *Klebsiella pneumoniae*. *Environ Microbiol*. maio de 2017;19(5):1881–98.

Bonelli RR, Moreira BM, Picao RC. Antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae in South America: history, current dissemination status and associated socioeconomic factors. *Drug Resist Updat*. Abril de 2014;17(1– 2):24–36.

Bonnin RA, Poirel L, Naas T, Pirs M, Seme K, Schrenzel J, et al. Dissemination of New Delhi metallo-beta-lactamase-1-producing *Acinetobacter baumannii* in Europe. *Clin Microbiol Infect*. Setembro de 2012;18(9): E362-365.

Bonten MJM. Colonization pressure: a critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria. *Crit Care*. 31 de julho de 2012;16(4):142.

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1º de janeiro de 2009;48(1):1–12.

Brenner, JR, Noel R, Staley, James R, Don J., Krieg. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology*. Vols. 2 The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria. 2005.

Brisse S, Verhoef J. Phylogenetic diversity of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates revealed by randomly amplified polymorphic DNA, *gyrA* and *parC* genes sequencing and automated ribotyping. *Int J Syst Evol Microbiol*. Maio de 2001;51(Pt 3):915–24.

Brown JR. Ancient horizontal gene transfer. *Nat Rev Genet*. Fevereiro de 2003;4(2):121–32.

Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. Março de 2010;54(3):969–76.

Bushnell BD, Horton JK, McDonald MF, Robertson PG. Perioperative medical comorbidities in the orthopaedic patient. *J Am Acad Orthop Surg*. Abril de 2008;16(4):216–27.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 8 de março de 2013;62(9):165–70.

Chen LF, Anderson DJ, Paterson DL. Overview of the epidemiology and the threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) resistance. *Infect Drug Resist* [Internet]. 24 de setembro de 2012; 5:133–41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23055754>.

Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol*. dezembro de 2014;22(12):686–96.

Choisy M, Rohani P. Changing spatial epidemiology of pertussis in continental USA. Vol. 279. 2012. 4574 p.

CLSI. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. 2016.

Cromley EK. GIS and disease. *Annu Rev Public Health*. 2003; 24:7–24.

Dal Forno CB, Correa L, Scatena PD, Silva CV, Shiramizo S, Pavao dos Santos OF, et al. Bloodstream Infection in the Intensive Care Unit: Preventable Adverse Events and Cost Savings. *Value Health Reg Issues*. dezembro de 2012; 1(2):136–41.

Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. Setembro de 2010; 74(3):417–33. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805405>

Davis GS, Sevdalis N, Drumright LN. Spatial and temporal analyses to investigate infectious disease transmission within healthcare settings. *J Hosp Infect*. Abril de 2014; 86(4):227–43.

D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WL, et al. (2011) Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477: 457–461.

Desai. ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AMR) [Internet]. Dr Rajiv Desai, An Educational Blog. 2016. Disponível em:

<http://drrajivdesaimd.com/2016/11/20/antimicrobial-resistance-amr/>

Desjardins MR, Whiteman A, Casas I, Delmelle E. Space-time clusters and cooccurrence of chikungunya and dengue fever in Colombia from 2015 to 2016. *Acta Trop*. Setembro de 2018; 185:77–85.

Domenech de Cellès M, Salomon J, Marinier A, Lawrence C, Gaillard J-L, Herrmann J-L, et al. Identifying More Epidemic Clones during a Hospital Outbreak of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *PLOS ONE* [Internet]. 27 de setembro de 2012; 7(9):e45758. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045758>.

Hansen T, Hourcade J, Segre A, Hlady C, Polgreen P, Wyman C. Interactive visualization of hospital contact network data on multi-touch displays. 2010. 15 p.

Earls MR, Coleman DC, Brennan GI, Fleming T, Monecke S, Slickers P, et al. Intra-Hospital, Inter-Hospital and Intercontinental Spread of ST78 MRSA From Two Neonatal Intensive Care Unit Outbreaks Established Using WholeGenome Sequencing. *Front Microbiol* [Internet]. 4 de julho de 2018; 9:1485–1485. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30022976>.

EUCAST. European Committee Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. [Acessado em: 23 de maio de 2018]. Disponível em: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria.

Espinar MJ, Rocha R, Ribeiro M, Goncalves Rodrigues A, Pina-Vaz C. Extended-spectrum beta-lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* screened by the VITEK 2system. *J Med Microbiol*. Junho de 2011; 60(Pt 6):756–60.

Faires MC, Pearl DL, Ciccotelli WA, Berke O, Reid-Smith RJ, Weese JS. Detection of *Clostridium difficile* infection clusters, using the temporal scan statistic, in a community hospital in southern Ontario, Canada, 2006-2011. *BMC Infect Dis*. 12 de maio de 2014; 14:254.

Feil EJ, Li BC, Aanensen DM, Hanage WP, Spratt BG. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data. *J Bacteriol*. 2004;186(5):1518–1530. doi:10.1128/jb.186.5.1518-1530.2004.

Framer III JJ, Boatwright KD, Michael Janda J. Enterobacteriaceae: Introduction and Identification. In 2007. p. 649–69.

Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JEJ, Archibald LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis*. Agosto de 1999;29(2):245–52.

Gandhi NR, Weissman D, Moodley P, Ramathal M, Elson I, Kreiswirth BN, et al. Nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in a rural hospital in South Africa. *J Infect Dis.* 1º de janeiro de 2013; 207(1):9–17.

Giacobbe DR, Mikulska M, Viscoli C. Recent advances in the pharmacological management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Clin Pharmacol.* dezembro de 2018;11(12):1219–36.

GIBBONS, J. D. and CHAKRABORTI, S. *Nonparametric Statistical Inference*, 5th ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, 2010, xv + 630 pp. \$99.95/£63.99, ISBN 9781420077612.

Gomes MZR, Lima EMD, Pereira PS, Aires CAM, Menicalli MJDS, Souza CMRD, et al. Clonal Pan or Extensively Drug-Resistant KPC-2-Producing ST437 *Klebsiella pneumoniae* Causing Untreatable Infections Evidenced by In Vitro Synergy Testing. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 25 de outubro de 2016 [citado 7 de dezembro de 2019];3(suppl_1). Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1558>.

Graham AJ, Atkinson PM, Danson FM. Spatial analysis for epidemiology. *Acta Trop.* agosto de 2004; 91(3):219–25.

Guajardo OA, Oyana TJ. A critical assessment of geographic clusters of breast and lung cancer incidences among residents living near the Tittabawassee and Saginaw Rivers, Michigan, USA. *J Environ Public Health.* 2009; 316249.

Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities. *JAMA.* 13 de outubro de 2015; 314(14):1479–87.

Hall BG, Barlow M (2004) Evolution of the serine beta-lactamases: past, present and future. *Drug Resist Updat* 7: 111–123.

Hansen, D. S., R. Skov, J. V. Benedi, V. Sperling, and H. J. Kolmos. 2002. *Klebsiella* typing: pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) in comparison with O:K-serotyping. *Clin. Microbiol. Infect.* 8:397–404.

Haverkorn ML, Michel MF. Nosocomial Klebsiellas. I. Colonization of hospitalized patients. J Hyg (Lond) [Internet]. Abril de 1979;82(2):177–93. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/429785>

Helweg-Larsen J, Tsolaki AG, Miller RF, Lundgren B, Wakefield AE. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. QJM. Dezembro de 1998;91(12):813–20.

Higgs G, Gould M. Is there a role for GIS in the “new NHS”? Health Place. Setembro de 2001;7(3):247–59.

Highsmith AK, Jarvis WR. 1985. Klebsiella-pneumoniae—selected virulence factors that contribute to pathogenicity. Infect Control 6:75–77.
<https://doi.org/10.1017/S0195941700062640>.

Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. J Antimicrob Chemother. Junho de 2010;65(6):1119–25.

Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, Baker S, Whitehouse CA, Dance D, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. Proc Natl Acad Sci U S A. 7 de julho de 2015; 112(27):E3574-3581.

Hunter JM. The challenge of medical geography. In the Geography of Health and Disease: Papers of the First Carolina Geographical Symposium, ed. JM Hunter, pp. 1–31. Chapel Hill, NC: Univ. N. C. at Chapel Hill, Dep. Geogr., Stud. Geogr. No. 6, 1974.

Hughes, D. (2014), Selection and evolution of resistance to antimicrobial drugs. IUBMB Life, 66: 521-529. doi:[10.1002/iub.1278](https://doi.org/10.1002/iub.1278)

Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. BMJ. 8 de fevereiro de 2016;352:h6420.

Jain A, Hopkins KL, Turton J, Doumith M, Hill R, Loy R, et al. NDM carbapenemases in the United Kingdom: an analysis of the first 250 cases. *J Antimicrob Chemother.* julho de 2014;69(7):1777–84.

Jenkins C, Rentenaar, RJ, Landraud L, Brisse S. Infectious Diseases (Fourth Edition) Volume 2, 2017, Pages 1565-1578.e2.

Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and arm A in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrob Chemother.* Outubro de 2010; 65(10):2253–4.

Kho A, Johnston K, Wilson J, Wilson SJ. Implementing an animated geographic information system to investigate factors associated with nosocomial infections: A novel approach. *American Journal of Infection Control* [Internet]. 1º de novembro de 2006 [citado 12 de julho de 2019];34(9):578–82. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.02.007>

Kistemann T, Dangendorf F, Krizek L, Sahl HG, Engelhart S, Exner M. GISsupported investigation of a nosocomial Salmonella outbreak. *Int J Hyg Environ Health.* Outubro de 2000; 203(2):117–26.

Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258.

Koneman EW, Allen SD, Janda WM et al. *Diagnostic Microbiology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Krueger, He Steffen, D. Hospital antibiotic resistance and GIS for visualization and early warning. Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy [Internet]. 1º de janeiro de 2002; 42:447–447. Disponível em: <https://eurekamag.com/research/035/046/035046358.php>

Kuehn BM. “Nightmare” bacteria on the rise in US hospitals, long-term care facilities. *JAMA.* 17 de abril de 2013;309(15):1573–4.

Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assunção R, Mostashari F. A Space– Time Permutation Scan Statistic for Disease Outbreak Detection. PLOS Medicine [Internet]. 15 de fevereiro de 2005; 2(3):e59. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020059>

Kumar VS, Pentland A, D'gata EMC. Detecting clusters of multidrugresistant Gram-negative bacteria (MDRGN) using space time analysis in a tertiary care hospital. 44th Annual Meeting of IDSA, Toronto 12th-15th October 2006. Abstract 269.
Kwan MYW, Cheung WK, Tsang TY, Tsang KY, Tong WK, Chow CB. Use of geographical information system in infectious diseases surveillance in hospital.

LACEN-SC. Nota Técnica 01/2016/CECISS/LACEN. [Internet]. [citado 10 de outubro de 2018]. Disponível em: http://lacen.saude.sc.gov.br/arquivos/Nota_tecnica_01_2016_CECISS_LACEN.pdf.

Lee W, van Baalen M, Jansen VA. 2012. An evolutionary mechanism for diversity in siderophore-producing bacteria. Ecol Lett 15:119–125. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2011.01717.x>

Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. John Snow, the Broad Street pump and modern epidemiology. Int J Epidemiol. Setembro de 1984;13(3):376–8.

Lima, EM. Fatores Preditivos para Sepse por Bacilos Gram-Negativos Resistentes aos Carbapenemas em Pacientes Adultos Críticos do Rio de Janeiro. **2017**. 117 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro

Livermore DM. Fourteen years in resistance. Int J Antimicrob Agents. abril de 2012;39(4):283–94.

Long SW, Linson SE, Ojeda Saavedra M, Cantu C, Davis JJ, Brettin T, et al. Whole-Genome Sequencing of Human Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates Reveals Misidentification and Misunderstandings of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae*. mSphere [Internet]. 2 de agosto de 2017;2(4):e00290-17. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28776045>.

Lorenzo-Díaz F, Fernández-López C, Lurz R, Bravo A, Espinosa M. Crosstalk between vertical and horizontal gene transfer: plasmid replication control by a conjugative relaxase. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(13):7774–7785. doi:10.1093/nar/gkx450.

Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* março de 2012;18(3):268–81.

Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne J-P, Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* abril de 2018;37(4):587–604.

Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, Medeiros EAS, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol.* maio de 2011;49(5):1866–71.

Martin RM, Cao J, Brisse S, Passet V, Wu W, Zhao L, et al. Molecular Epidemiology of Colonizing and Infecting Isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Castanheira M, organizador. *mSphere* [Internet]. 26 de outubro de 2016;1(5):e00261-16. Disponível em: <http://msphere.asm.org/content/1/5/e00261-16.abstract>.

Mathers AJ, Cox HL, Kitchel B, et al. Molecular dissection of an outbreak of carbapenem-resistant enterobacteriaceae reveals Intergenous KPC carbapenemase transmission through a promiscuous plasmid. *MBio.* 2011;2(6): e00204–e211. Published 2011 Nov 1. doi:10.1128/mBio.00204-11.

Mathers AJ, Stoesser N, Chai W, Carroll J, Barry K, Cherunvanky A, et al. Chromosomal Integration of the *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Gene, bla_{KPC}, in *Klebsiella* Species Is Elusive but Not Rare. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1º de março de 2017;61(3):e01823-16. Disponível em: <http://aac.asm.org/content/61/3/e01823-16.abstract>.

May JM. Medical geography: its methods and objectives. Geogr. 1950. Rev. 40:9– 41.

Mayer, G. BACTERIOLOGY - CHAPTER EIGHT, EXCHANGE OF GENETIC INFORMATION. Online book. Acessado em: 01/10/2019. Disponível em: <https://www.microbiologybook.org/mayer/genetic%20ex.htm>

Meletis G, Exindari M, Vavatsi N, Sofianou D, Diza E. Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Hippokratia [Internet]. Outubro de 2012; 16(4):303–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23935307>

Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. Ther Adv Infect Dis. fevereiro de 2016; 3(1):15–21.

Mennis J, Yoo E-HE. Geographic Information Science and the Analysis of Place and Health. Trans GIS. junho de 2018; 22(3):842–54.

Millar M. Patient rights and healthcare-associated infection. J Hosp Infect 2011; 79:99e102.

Mishra SK, Basukala P, Basukala O, Parajuli K, Pokhrel BM, Rijal BP. Detection of biofilm production and antibiotic resistance pattern in clinical isolates from indwelling medical devices. Curr Microbiol. Janeiro de 2015;70(1):128–34.

Moradigaravand D, Martin V, Peacock SJ, Parkhill J. Evolution and Epidemiology of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United Kingdom and Ireland. MBio. 21 de fevereiro de 2017;8(1).

Morettin PA, Bussab WO. Estatística Básica. 6ª ed. São Paulo, 2010.

Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. abril de 2016;4(2).

Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* setembro de 2013;13(9):785–96.

Naas T, Cuzon G, Villegas M-V, Lartigue M-F, Quinn JP, Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2008;52(4):1257–63.

Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, et al. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. fevereiro de 2009; 53(2):818–20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029323>

NICE, 2015 National Institute for Clinical Excellence (NICE) Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use NICE guideline. 2015. Disponível em: nice.org.uk/guidance/ng15.

Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol.* dezembro de 2011;19(12):588–95.

Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect.* fevereiro de 2014;44(2):51–6.

Nübel U, Nachtnebel M, Falkenhorst G, Benzler J, Hecht J, Kube M, et al. MRSA Transmission on a Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiological and Genome-Based Phylogenetic Analyses. *PLOS ONE* [Internet]. 31 de janeiro de 2013;8(1):e54898. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054898>.

Ochoa-Díaz M.M., Daza-Giovanetty S., Gómez-Camargo D. (2018) Bacterial Genotyping Methods: From the Basics to Modern. In: Medina C., López-Baena F. (eds) Host-Pathogen Interactions. *Methods in Molecular Biology*, vol 1734. Humana Press, New York, NY.

Olímpio J, Zanella M. Avaliação intermunicipal dos riscos de desastres naturais associados à dinâmica climática no estado do Ceará. *Geousp* [Internet]. 14 de agosto

de 2017 [citado 12 de julho de 2019];21(1). Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/geousp/article/view/110719>

O'Neill J (chair). Review on antimicrobial resistance, December 2014.

Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf.

Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* setembro de 2016;80(3):629–61.

Padoveze MC, Fortaleza CMCB, Kiffer C, Barth AL, Carneiro IC do RS, Giamberardino HIG, et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am J Infect Control.* 1º de janeiro de 2016;44(1):74–9.

PAHO, Organização Pan-Americana da Saúde. Alerta epidemiológico: Primeira descoberta de carbapenemases das metallobetalactamases (NDM) do tipo Nova Deli na América Latina. Novembro de 2011

Papakonstantinou I, Angelopoulos E, Baraboutis I, Perivolioti E, Parisi M, Psaroudaki Z, et al. Risk factors for tracheobronchial acquisition of resistant Gram-negative bacterial pathogens in mechanically ventilated ICU patients. *Journal of Chemotherapy [Internet].* 1º de outubro de 2015;27(5):283–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000199>.

Pasteran F, Faccone D, Gomez S, et al. Detection of an international multiresistant clone belonging to sequence type 654 involved in the dissemination of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Argentina. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1291–1293.

Paterson DL. 313 - Infections Due to Other Members of the Enterobacteriaceae, Including Management of Multidrug-Resistant Strains. In: Goldman L, Schafer AI, organizadores. *Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth*

Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 1874–7. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437716047003134>

Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MCFG, Guerra LR, Asensi MD. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. J Antimicrob Chemother. fevereiro de 2009; 63(2):265–8.

Pereira PS, de Araujo CFM, Seki LM, Zahner V, Carvalho-Assef APD, Asensi MD. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). J Antimicrob Chemother. Fevereiro de 2013;68(2):312–6.

Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. Antimicrob Agents Chemother. outubro de 2015;59(10):5873–84.

Pittet D. Promotion of Hand Hygiene: Magic, Hype, or Scientific Challenge? Infection Control & Hospital Epidemiology [Internet]. 2002;23(3):118–9. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/article/promotion-of-handhygiene-magic-hype-or-scientific-challenge/1847F630CA2AC21DCA2658CB6D25068F>

Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. Diagn Microbiol Infect Dis. Maio de 2011;70(1):119–23.

Price L, Melone L, McLarnon N, Bunyan D, Kilpatrick C, Flowers P, et al. A systematic review to evaluate the evidence base for the World Health Organization's adopted hand hygiene technique for reducing the microbial load on the hands of healthcare workers. Am J Infect Control. Julho de 2018;46(7):814–23.

R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

Rahal JJ. Antimicrobial resistance among and therapeutic options against gram-negative pathogens. Clin Infect Dis. 15 de agosto de 2009;49 Suppl 1: S4–10.

Rexach CE, Tang-Feldman YJ, Cohen SH. Spatial and temporal analysis of *Clostridium difficile* infection in patients at a pediatric hospital in California. Infect Control Hosp Epidemiol. agosto de 2005;26(8):691–6.

Ricketts TC. Geographic information systems and public health. Annu Rev Public Health. 2003; 24:1–6.

Rodrigues C, Passet V, Rakotondrasoa A, Brisse S. Identification of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella variicola* and Related Phylogroups by MALDI-TOF Mass Spectrometry. Front Microbiol. 2018; 9:3000. Published 2018 Dec 7. doi:10.3389/fmicb.2018.03000

Rosen DA, Pinkner JS, Walker JN, Elam JS, Jones JM, Hultgren SJ. Molecular variations in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* FimH affect function and pathogenesis in the urinary tract. Infect Immun. Julho de 2008;76(7):3346–56.

Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. Am J Infect Control. Setembro de 2014;42(9):942–56.

Russo TA, Shon AS, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Pomakov AO, Visitacion MP. 2011. Hypervirulent *K. pneumoniae* secretes more and more active iron-acquisition molecules than “classical” *K. pneumoniae* thereby enhancing its virulence. PLoS One 6: e26734. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026734>.

Salomao R, Rosenthal VD, Maretti da Silva MA, Vilins M, Blecher S. The Attributable Cost, and Length of Hospital Stay of Central Line Associated Blood Stream Infection in Intensive Care Units in Brazil. A Prospective, Matched Analysis. American Journal of Infection Control [Internet]. 1º de junho de 2006 [citado 12 de julho de 2019];34(5):E22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.177>

Sarkar R, Prabhakar AT, Manickam S, Selvapandian D, Raghava MV, Kang G, et al. Epidemiological investigation of an outbreak of acute diarrhoeal disease using

geographic information systems. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* junho de 2007;101(6):587–93.

Scheckler, W.E., Brimhall, D., Buck, A.S., Farr, B.M., Friedman, C., Garibaldi, R.A. et al, Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: a consensus panel report. Society for Healthcare Epidemiology of America. *Am J Infect Control.* 1998; 26:47–60.

Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne blaKPC-3 Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* Março de 2017; 61(3).

Silva, S.A. Utilização de técnicas de análise espacial como ferramenta para vigilância de pneumonias radiologicamente definidas na infância em Goiânia Tese (Doutorado) Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2004. 103 f.:il.color.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de fevereiro de 2016;315(8):801–10.

Struve C, Bojer M, Krogfelt KA. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* type 1 fimbriae by detection of phase variation during colonization and infection and impact on virulence. *Infect Immun.* Setembro de 2008; 76(9):4055–65.

Tassinari W de S, Pellegrini D da CP, Sabroza PC, Carvalho MS. Distribuição espacial da leptospirose no Município do Rio de Janeiro, Brasil, ao longo dos anos de 1996-1999. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2004; 20:1721–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2004000600031&nrm=iso.

Tassinari WS, Pellegrini DCP, Sa CBP, Reis RB, Ko AI, Carvalho MS.

Detection and modelling of case clusters for urban leptospirosis. *Trop Med Int Health*. abril de 2008;13(4):503–12.

Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2005 Sep; 3(9):711–21. [PubMed: 16138099].

Tokarz R, Novak RJ. Spatial-temporal distribution of Anopheles larval habitats in Uganda using GIS/remote sensing technologies. *Malar J*. 12 de novembro de 2018; 17(1):420.

UFJF. Universidade Federal de Juiz de Fora. Manual de procedimentos e condutas para prevenção das infecções relacionadas à assistência à saúde. 2017. [Internet]. [Citado em 13/03/2019]. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/222346/2344967/MANUAL+2017a.pdf/2360905a-78ae-4edc-aa57-2d0dcfc66fef>.

Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. abril de 2015;40(4):277–83.

Villegas MV, Lolans K, Correa A, et al. First detection of the plasmidmediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(8):2880–2882.

Wang D, Chen J, Yang L, Mou Y, Yang Y. Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the KPC variants, KPC-2 and its recently discovered variant KPC-15. *PLoS One*. 2014;9(10): e111491.

West LA Jr, Hess TJ. Metadata As a Knowledge Management Tool: Supporting Intelligent Agent and End User Access to Spatial Data. *Decis Support Syst* [Internet]. Janeiro de 2002; 32(3):247–264. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-9236\(01\)00102-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-9236(01)00102-6)

WHO, World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization; 2011.

WHO, World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2014.

WHO, World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015.

WHO, World Health Organization. Antimicrobial Resistance. A manual for developing national action plans, 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204470/1/9789241549530_eng.pdf?ua=1

WHO, World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics; 2017. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL_Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

WHONET, Disponível em: <http://www.whonet.org/>

Wright GD (2007) The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol* 5: 175–186.

Wright GD (2010) The antibiotic resistome. *Expert Opin Drug Disc* 5: 779–788.

Yigit H, Queenan AM, Rasheed JK, Biddle JW, Domenech-Sanchez A, Alberti S, et al. Carbapenem-resistant strain of *Klebsiella oxytoca* harboring carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother.* dezembro de 2003;47(12):3881–9.

Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2001;45(4):1151–61.

Yu ITS, Wong TW, Chiu YL, Lee N, Li Y. Temporal-spatial analysis of severe acute respiratory syndrome among hospital inpatients. *Clin Infect Dis.* 1º de maio de 2005;40(9):1237–43.

8 ANEXOS

Anexo 1. Rotina de coleta de swab retal para vigilância de Enterobacteriaceae resistente a carbapenemas, CCIH, hospital federal terciário, 2014 a 2016.

População Alvo

Pacientes oriundos de CTIs, independente do tempo de internação;

Pacientes oriundos de outras unidades hospitalares, onde tenham permanecido por mais de 12 horas;

Pacientes oriundos de outras enfermarias, onde permaneceram por mais de 12 horas e/ou submetidos a procedimentos invasivos

Presença de úlceras de pressão e vasculares, e feridas cirúrgicas abertas;

Pacientes com internação hospitalar nos últimos 6 meses que antecederam a internação atual;

Pacientes provenientes de cuidados em domicílio ou que realizem tratamento parenteral ambulatorial.

Procedimento de coleta do swab retal

Sempre à admissão dos pacientes incluídos na definição de população alvo;

Semanalmente a quinzenalmente em todos os pacientes do CTI de adulto, UPO e UTI neonatal

CCIH, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar; CTI, Centro de Tratamento Intensivo; ERC, Enterobactérias resistentes a carbapenemas; UPO, Unidade Pós-Operatório; UTI, Unidade de Tratamento Intensivo.

Anexo 2. Descrição dos Procedimentos de Isolamento e Identificação Microbiológica e Testes de Susceptibilidade aos Antibióticos (TSA), Conforme Padrão do Laboratório de Bacteriologia do Hospital

O material biológico do paciente é acondicionado e transportado até a recepção do Laboratório Central, onde é feita uma triagem em que se determina o seu destino, de acordo com a suspeita médica e o material a ser investigado. Após a chegada deste material no Laboratório de Bacteriologia, ocorre uma segunda triagem para que sejam determinados os métodos de semeadura e meios de cultura utilizados para posterior identificação.

O material biológico é semeado em meios específicos para que se possa observar ou não o crescimento microbiano. Quando o material biológico é sangue, este é coletado diretamente em frascos de hemoculturas para aeróbios e anaeróbios. O frasco de hemocultura no Laboratório é imediatamente colocado no sistema automatizado BD BACTEC™ (Becton Dickinson, Sparks, MD), o qual informa se houve crescimento bacteriano, a partir da detecção de fluorescência emitida pela reação química que ocorre entre o CO₂ produzido pela bactéria e as partículas quimiluminescentes, contidas no frasco. Essa fluorescência é detectada por uma célula sensor contida no aparelho BD BACTEC™. Uma alíquota da hemocultura que positivou é então transferida para meios de cultura sólidos, para permitir o isolamento e a identificação do agente microbiano. Após 5 dias de incubação no equipamento de automação BACTEC™, se não houver crescimento bacteriano, a hemocultura será liberada como negativa.

Para os outros materiais como secreções, urina, materiais cirúrgicos, entre outros, o isolamento é feito por meio de semeadura direta em placas, contendo os meios de cultura sólidos específicos.

Os meios mais utilizados no Laboratório de Bacteriologia são os meios sólidos ágar sangue, ágar chocolate, ágar MaConkey, ágar CLED, CHROMagar para pesquisa de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC), ágar manitol com NaCl, ágar enterococosele, além de meios líquidos de enriquecimento como o *brain heart infusion* (BHI) ou o Tioglicolato. O material semeado no meio de cultura específico é incubado em uma estufa a 36±1°C por 18-24 horas. Quando não há crescimento, é necessária a incubação por mais 18-24 horas para confirmar a

ausência do crescimento bacteriano. Nesse caso, será liberado como ausência de crescimento bacteriano nos meios específicos.

No caso de cultura com crescimento bacteriano, a mesma segue para identificação e teste de susceptibilidade aos antibióticos. Em caso de culturas polimicrobianas, ela deverá ser reisolada, no intuito de obter cada espécie bacteriana pura. Para isso são necessárias mais 18-24 horas de incubação na estufa, para depois seguir para identificação e teste de susceptibilidade aos antibióticos no sistema automatizado Vitek 2 (BioMérieux, Inc, Hazelwood, Mo.). Neste sistema é realizada a identificação do gênero e espécie, quando possível, e teste de susceptibilidade antimicrobiana.

Nas pesquisas de vigilância epidemiológica, amostras de fezes ou retal são coletadas em swab com meio de transporte (Stuart, Amies ou Cary-Blair) e enviadas ao laboratório. No laboratório de bacteriologia as amostras são inoculadas diretamente em meio de cultivo tipo CHROMagar para pesquisa de ERC, e que possui a presença de um antibiótico da classe dos carbapenêmicos. Após o primeiro período de incubação clássico, é feita a primeira leitura. Se houver crescimento bacteriano suspeito, isolado ou puro, esse vai para o sistema Vitek 2. Não havendo crescimento bacteriano nesse material fecal/retal, ou a bactéria em questão não é intermediária ou resistente a um dos carbapenêmicos testados pelo Vitek 2, esse laudo será liberado como negativo para pesquisa de ERC.

O sistema Vitek 2 realiza a identificação do agente microbiano e o TSA por meios de cartões específicos. Os cartões destinados à identificação contêm substratos bioquímicos necessários para este procedimento. Já os do teste de susceptibilidade aos antibióticos possuem diferentes classes de antibióticos, em concentrações diferentes, o que permite conhecer a concentração inibitória mínima (CIM) de cada antibiótico testado.

A metodologia de automação Vitek-2 requer uma suspensão bacteriana, em salina estéril, a partir de cultura pura ou colônia isolada, com uma turbidez entre 0,5 – 0,63 na escala McFarland. Essa suspensão é transferida, através da câmara de vácuo do equipamento, para os respectivos cartões de identificação bacteriana e TSA. A etapa seguinte consiste em transferir estes cartões já devidamente preenchidos com a suspensão bacteriana para o compartimento, iniciando-se a identificação.

O sistema Vitek-2 processa e interpreta os resultados, através de seu software, liberando ao final o laudo com a identificação bacteriana e o TSA, contendo a CIM de cada antimicrobiano testado.

Esse laudo passa por uma avaliação do microbiologista, e, às vezes, são necessários testes complementares na bancada, para posterior liberação. Alguns testes de susceptibilidade realizados no sistema de automação Vitek 2 precisam ser confirmados por técnica de difusão em ágar ou E-test, de acordo com as recomendações atualizadas do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2014 - 2016), *European Committee Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Nota técnica Nº 01/2013/ANVISA), incluindo aquelas para a detecção de resistência aos carbapenemas.

A técnica de disco-difusão em ágar ou Kirby Bauer é realizada a partir da cultura em placa no meio Müller Hinton Ágar, no qual a suspensão de inóculo do isolado, em solução de salina estéril, com turbidez 0,5 – 0,63 na escala de McFarland, é semeado em toda a superfície utilizando swab estéril. Em seguida são colocados no meio os discos de antibióticos a serem testados. Esta metodologia não fornece CIM, uma vez que os discos testados fornecem apenas halos de inibição, o que são interpretados como sensível, intermediário ou resistente, de acordo com o tamanho do halo. Como alternativa para a determinação do CIM é utilizada a metodologia de fita de graduação de antibiótico, como o E-test.

Quando uma das metodologias utilizadas para o teste de susceptibilidade aos antibióticos (Vitek2, Kirby Bauer ou E-test) der algum carbapenêmico intermediário ou resistente, dá-se a necessidade de realizar também o teste fenotípico com os agentes bloqueadores enzimáticos de carbapenemases, para definir fenotipicamente qual mecanismo de resistência está presente na cepa em questão.

Para a detecção fenotípica da presença de carbapenemases, realiza-se o teste de Hodge modificado. Esse ocorre através do bloqueio enzimático com o ácido fenilborônico (AFB), ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) e cloxacilina (CLOXA) impregnados aos discos de antibióticos da classe dos carbapenêmicos. Sendo essa substância então inseridos na placa de Müller Hinton, previamente semeadas com a bactéria envolvida. É necessário colocar os mesmos discos de antibióticos sem a presença dos agentes bloqueadores (AFB, EDTA e CLOXA) para que se possa efetuar a leitura após 18 - 24 horas de incubação à temperatura de $\pm 36^{\circ}\text{C}$. A leitura ocorre medindo os halos formados em cada disco, a diferença entre os halos dos

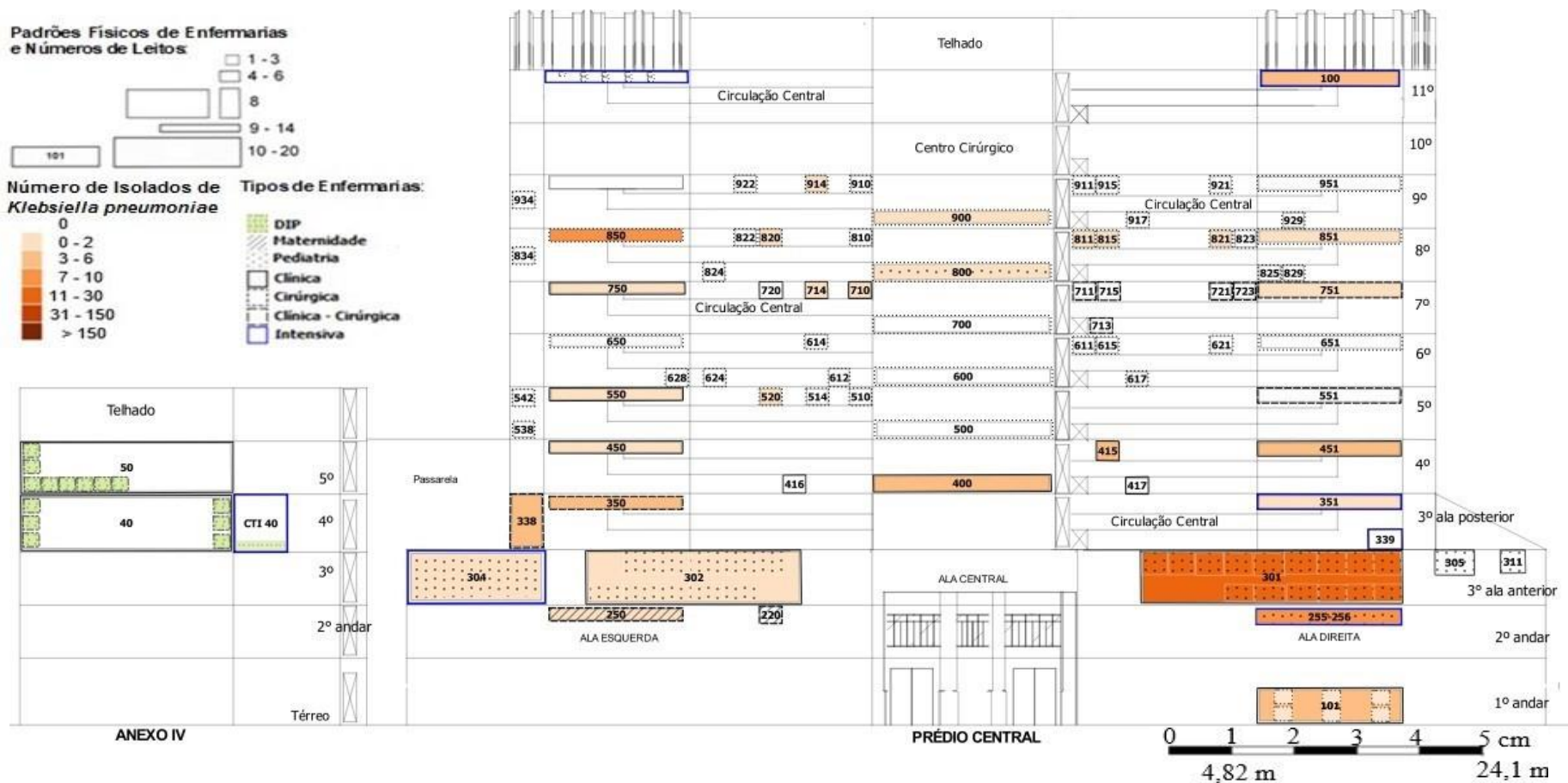
antibióticos com agentes enzimáticos bloqueadores (AFB, EDTA e CLOXA) e os halos dos mesmos antibióticos sem agente bloqueadores é que define se a amostra é positiva ou não para a presença de algum mecanismo de resistência aos carbapenêmicos, e qual o tipo de mecanismo envolvido. Essa diferença entre os halos deve ser $\geq 5\text{mm}$ para definir uma amostra como positiva, ou seja, ERC.

O controle interno é realizado a cada vez que se abre novo lote de insumos e utiliza-se a amostra *Escherichia coli* ATCC 25922 para enterobactérias (Espinar et. 2011). O controle externo é realizado pela CONTROLLAB trimestralmente. Para este controle, são enviadas amostras aleatórias em que se é esperado que o resultado enviado pelo laboratório tenha 80% de acerto.

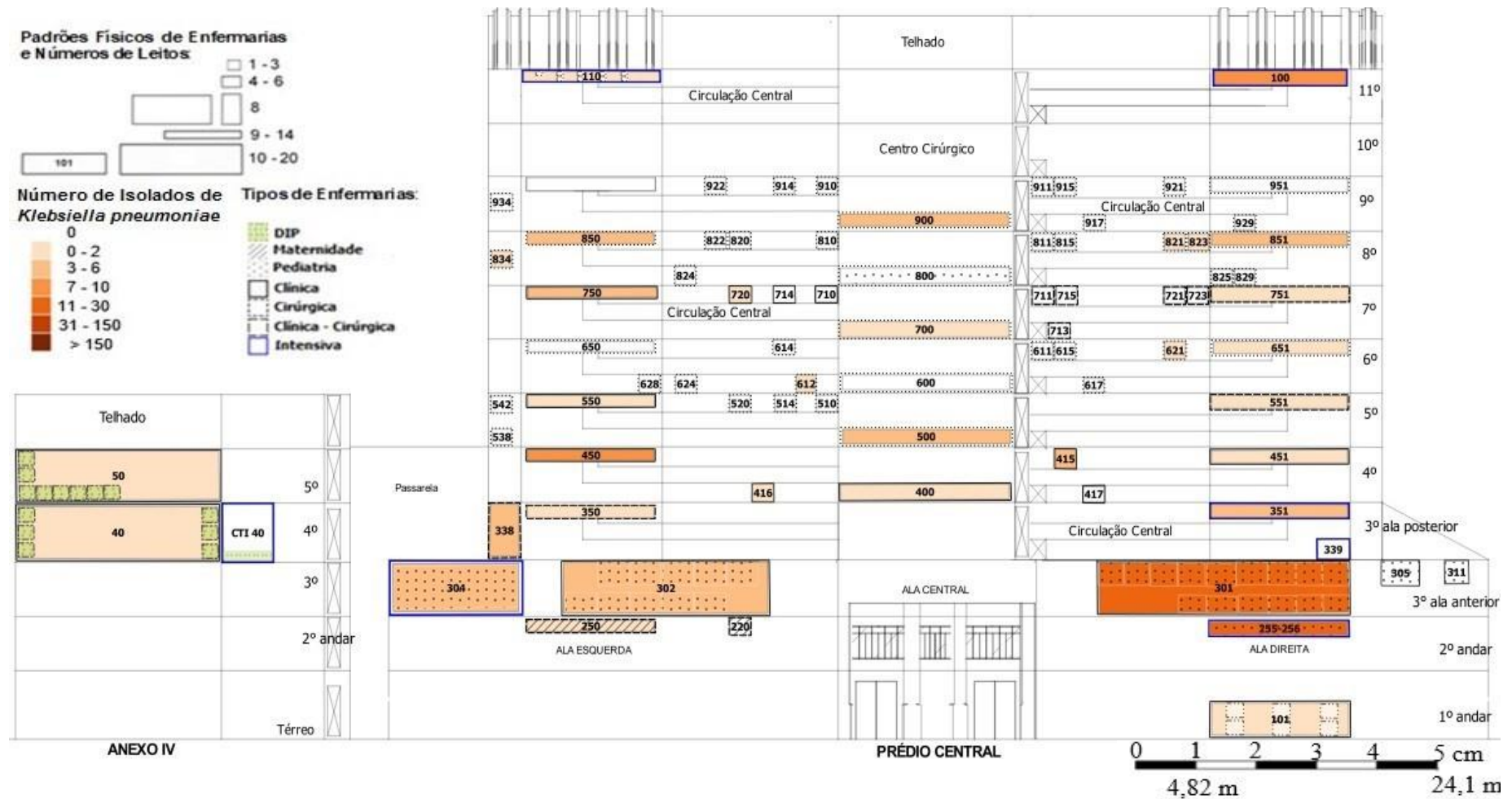
Após interpretação pelo microbiologista responsável, o resultado microbiológico é liberado para o corpo clínico do hospital e CCIH. Dessa forma, os profissionais podem realizar o diagnóstico, decidir pelo tratamento antimicrobiano, e adotar as medidas de precaução de contato rotineiras, ou de controle de surtos, quando indicados.

9. APÊNDICES

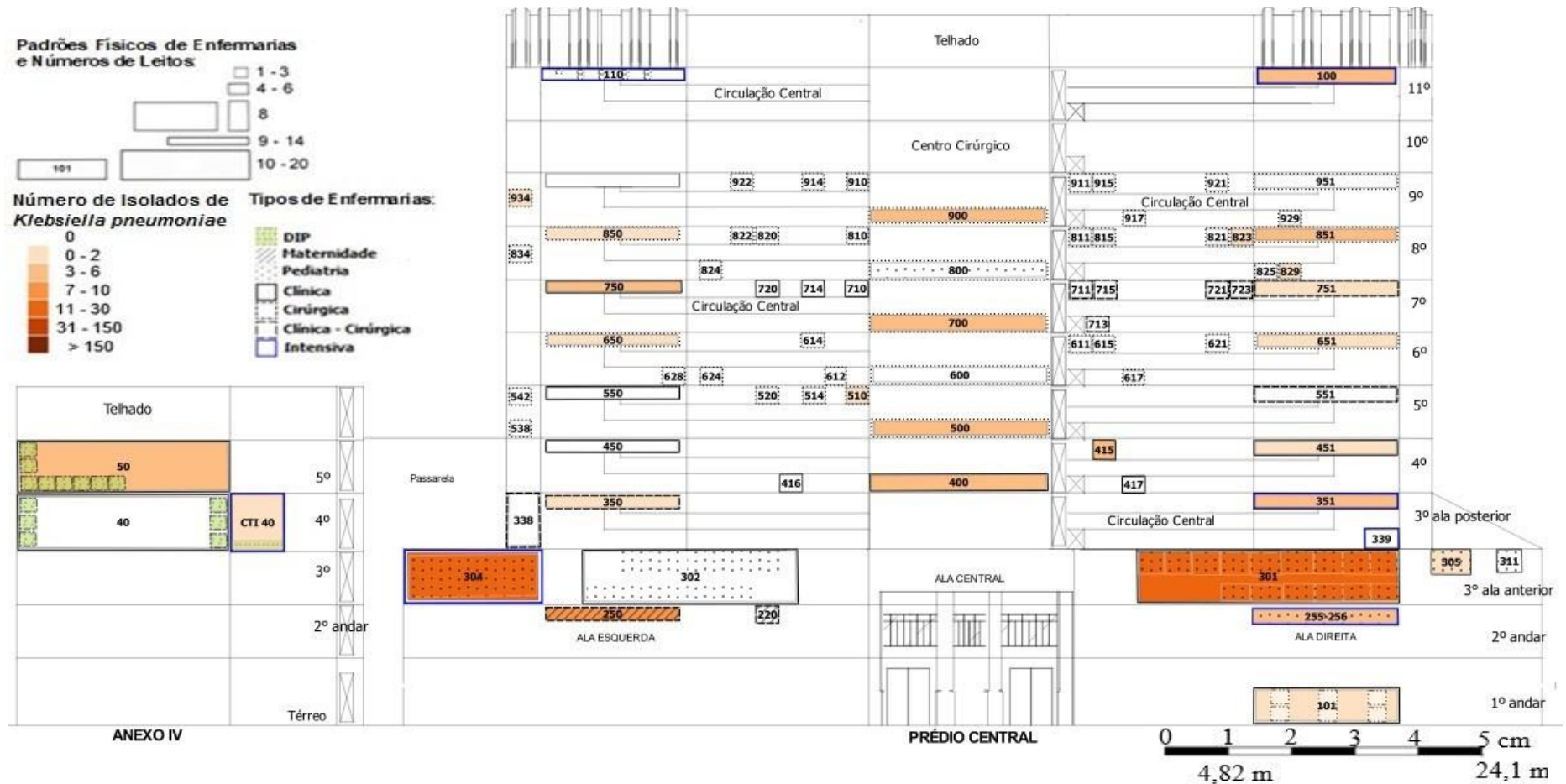
Apêndice 1. Mapas da distribuição anual de complexo *Klebsiella pneumoniae*, de acordo com os perfis de susceptibilidade multissensível, multirresistente, extensivamente resistente/pan-resistente.



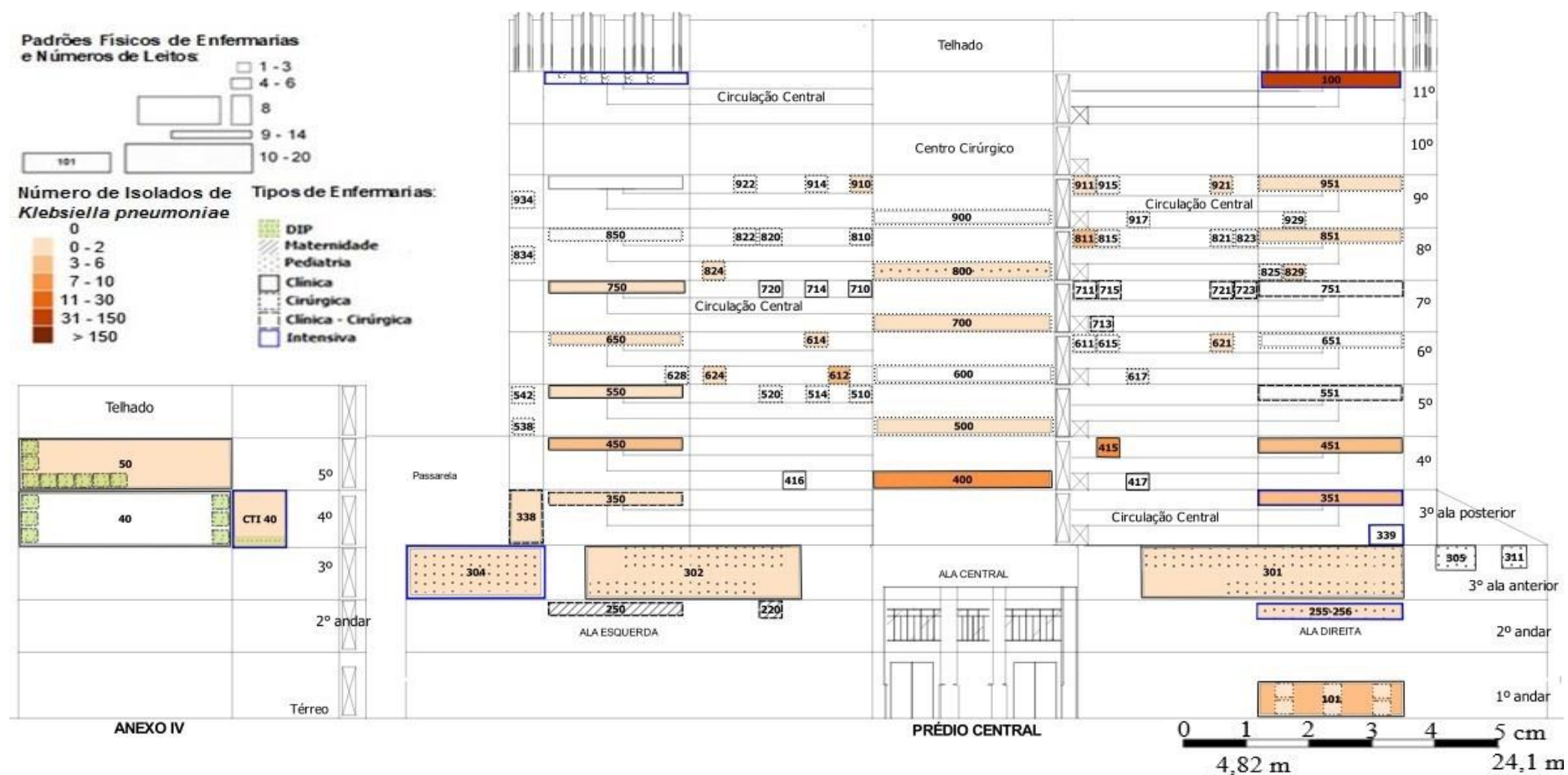
Mapa 4.2. Distribuição de *K. pneumoniae*, perfil de susceptibilidade multissensível (n=82), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2014. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



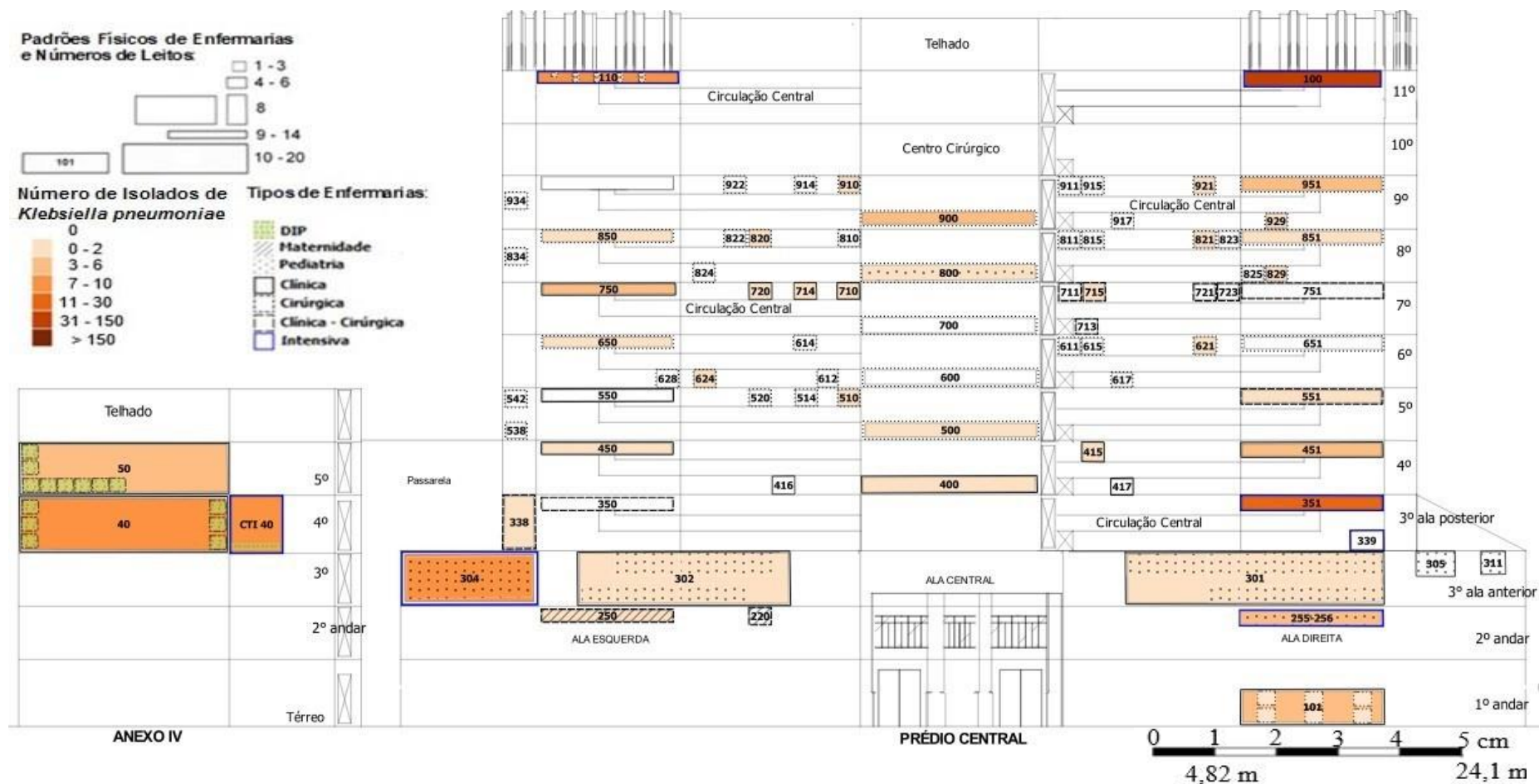
Mapa 4.3. Distribuição de *K. pneumoniae*, perfil de susceptibilidade multissensível (n=115), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2015. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



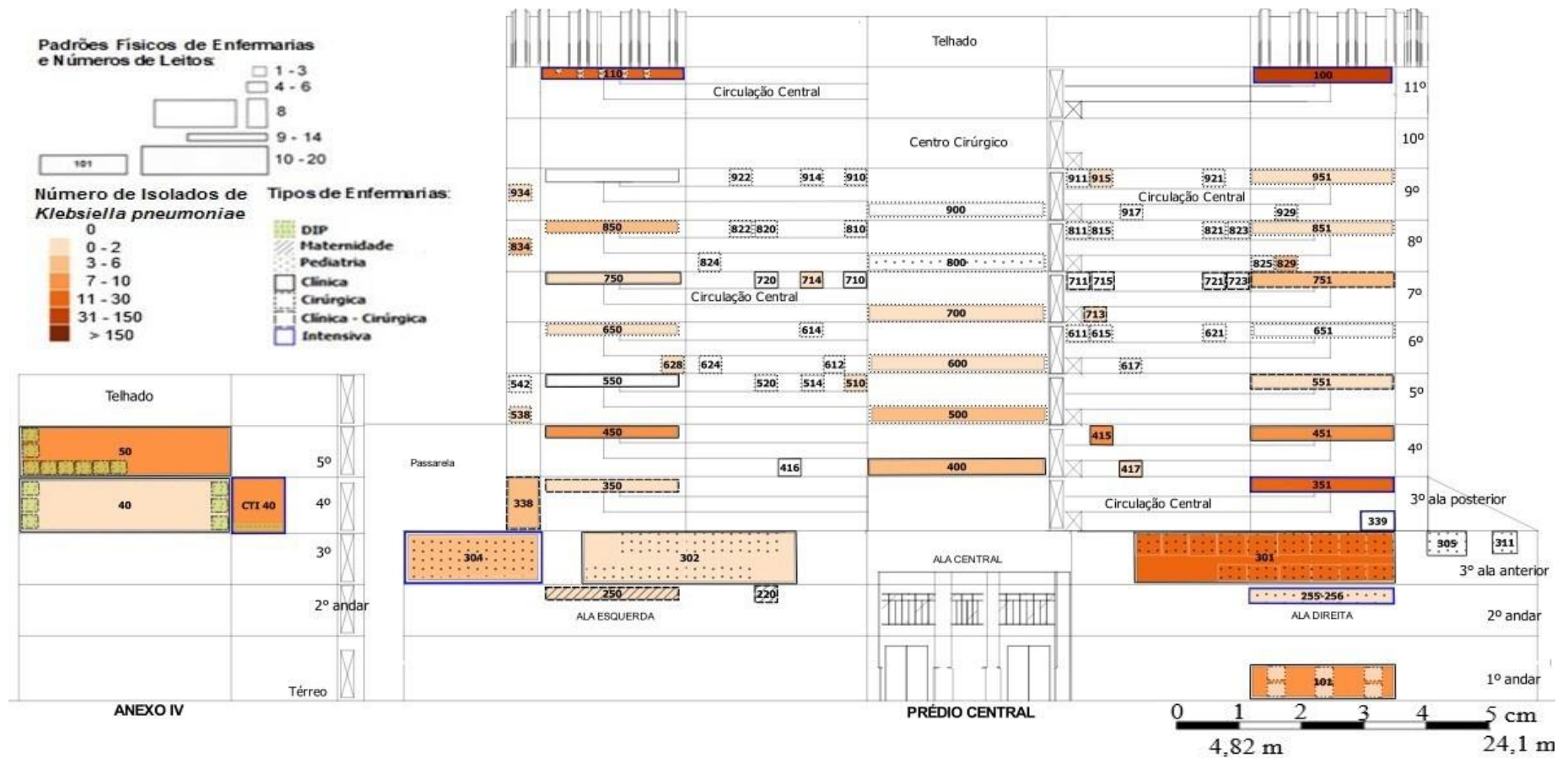
Mapa 4.4. Distribuição de *K. pneumoniae*, perfil de susceptibilidade multissensível (n=90), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



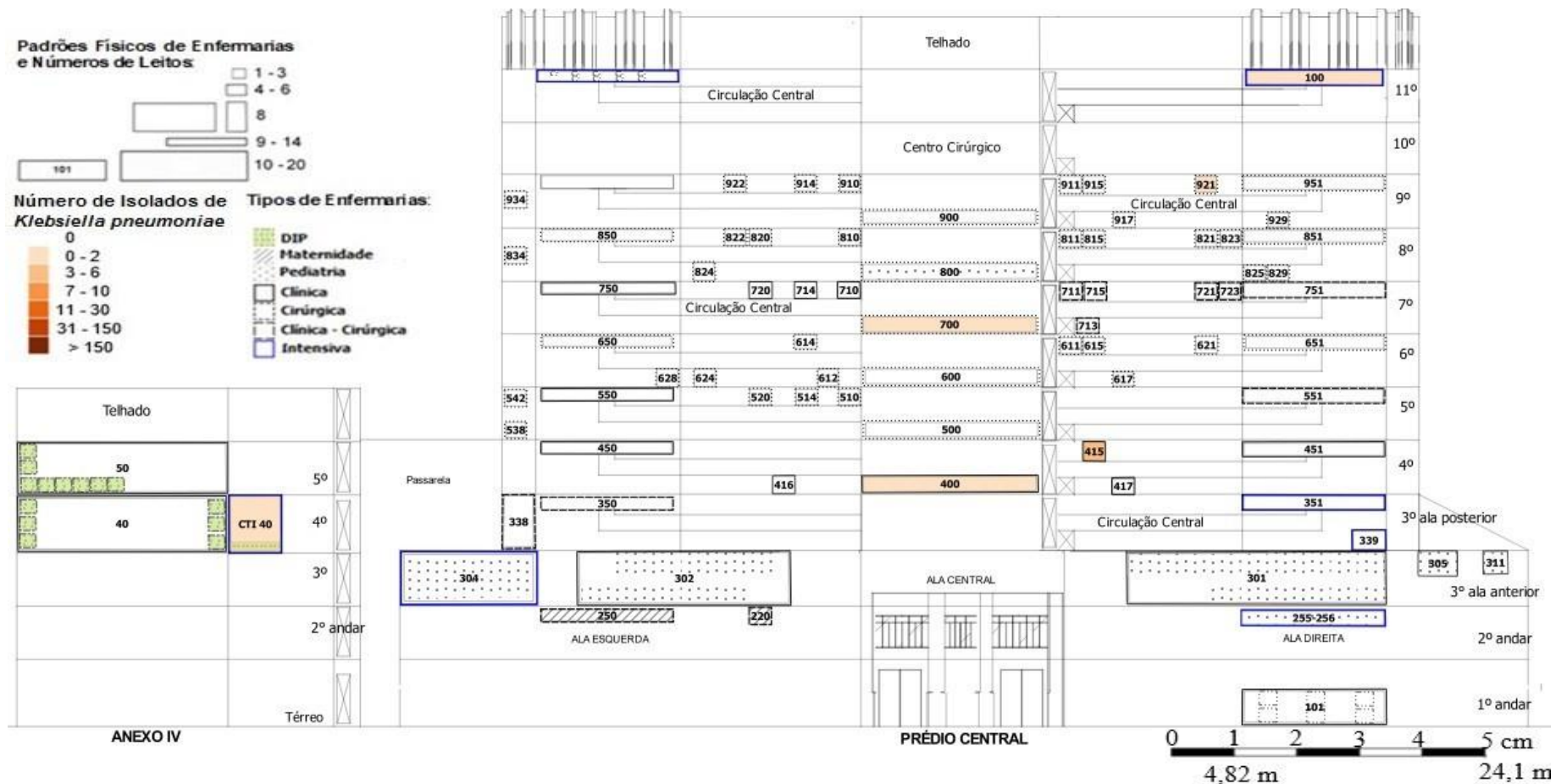
Mapa 4.5. Distribuição de *K. pneumoniae*, perfil de susceptibilidade multirresistente (n=130), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2014. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



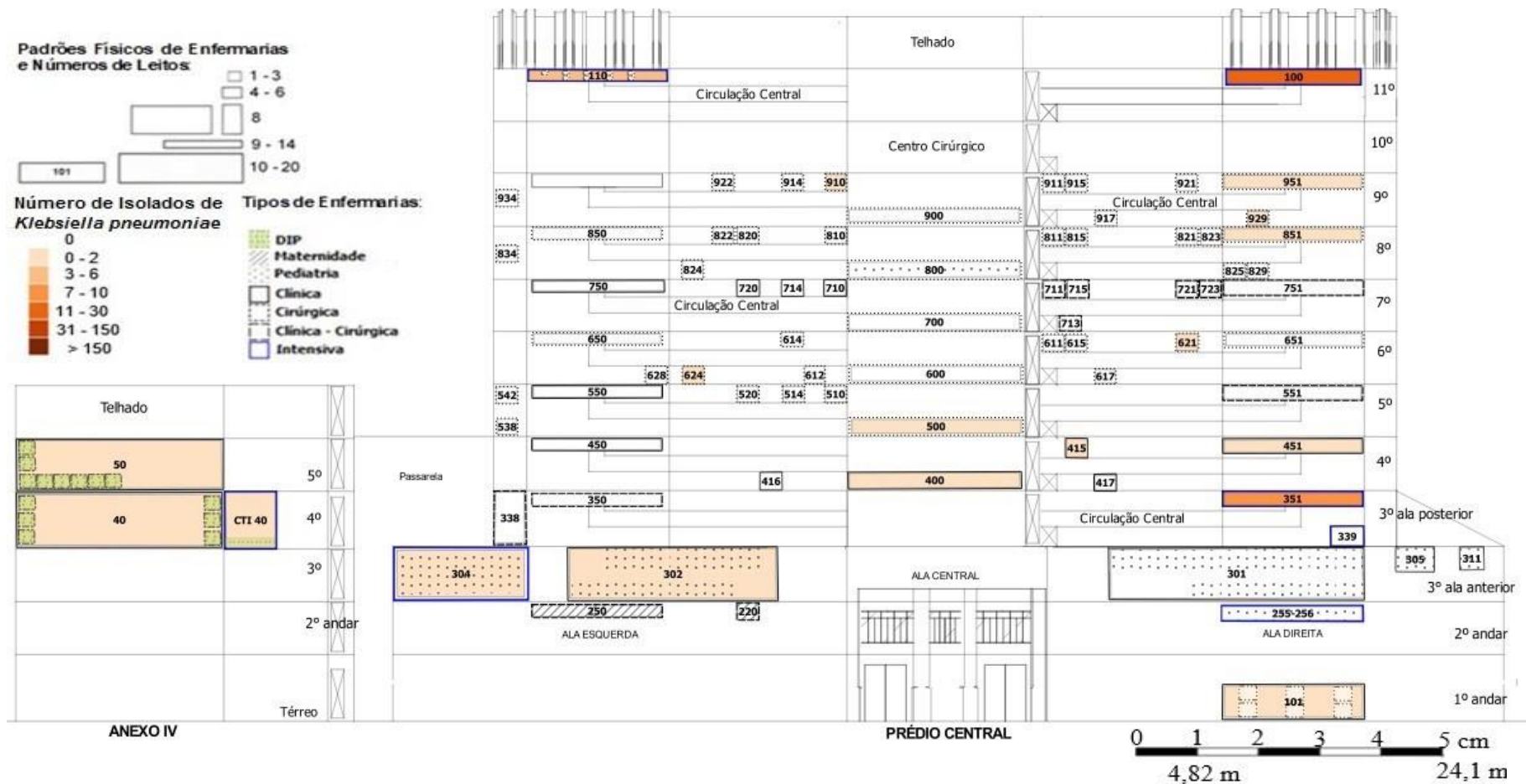
Mapa 4.6. Distribuição de *K. pneumoniae*, perfil de susceptibilidade multirresistente (n=145), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2015. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



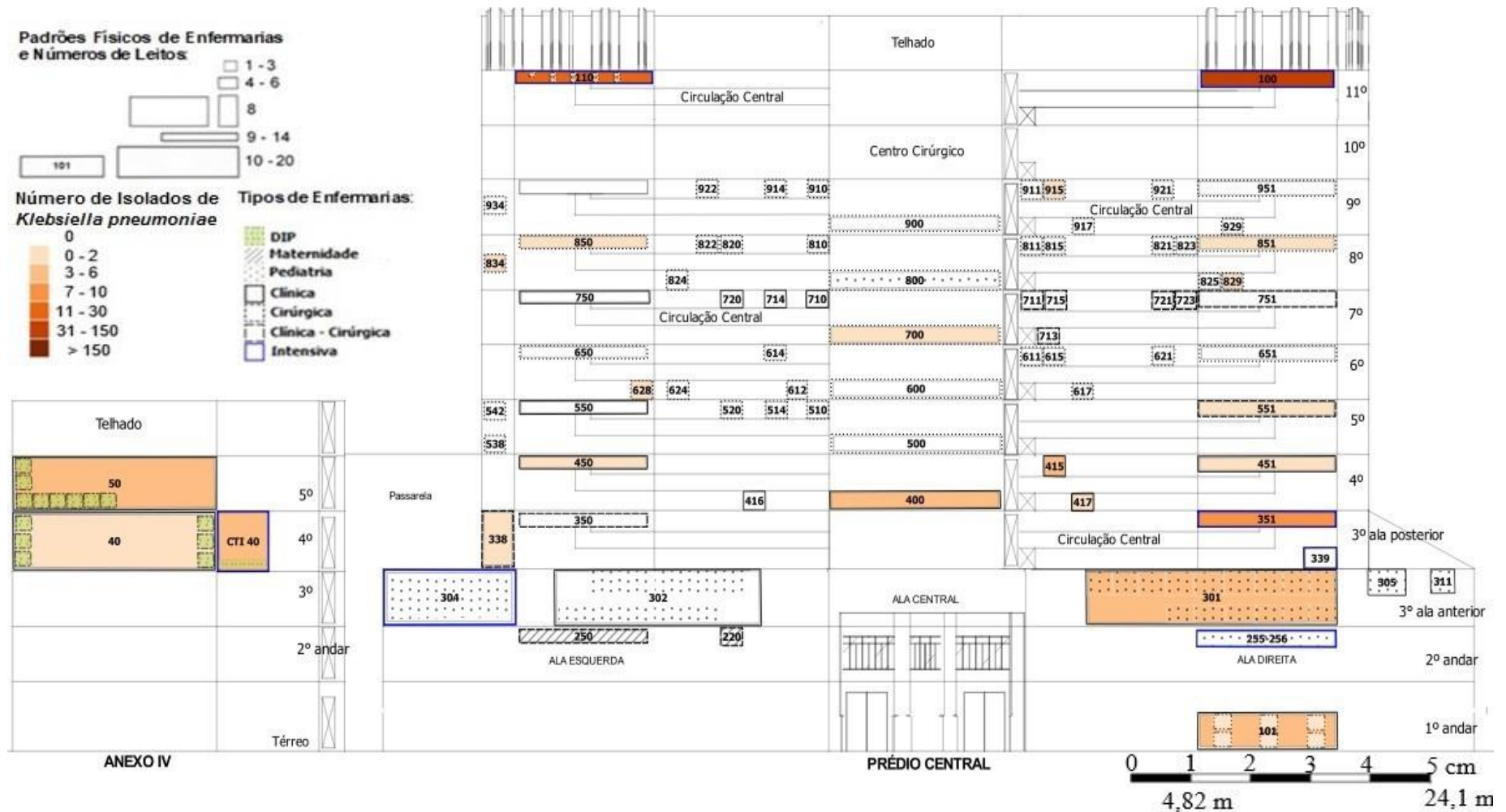
Mapa 4.7. Distribuição de *K. pneumoniae*, perfil de susceptibilidade multirresistente (n=197), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



Mapa 4.8. Distribuição de *K. pneumoniae*, perfil de susceptibilidade possível XDR/PDR (n=10), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2014. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infeciosas e Parasitárias; PDR, pan-resistente; XDR, extensivamente resistente.

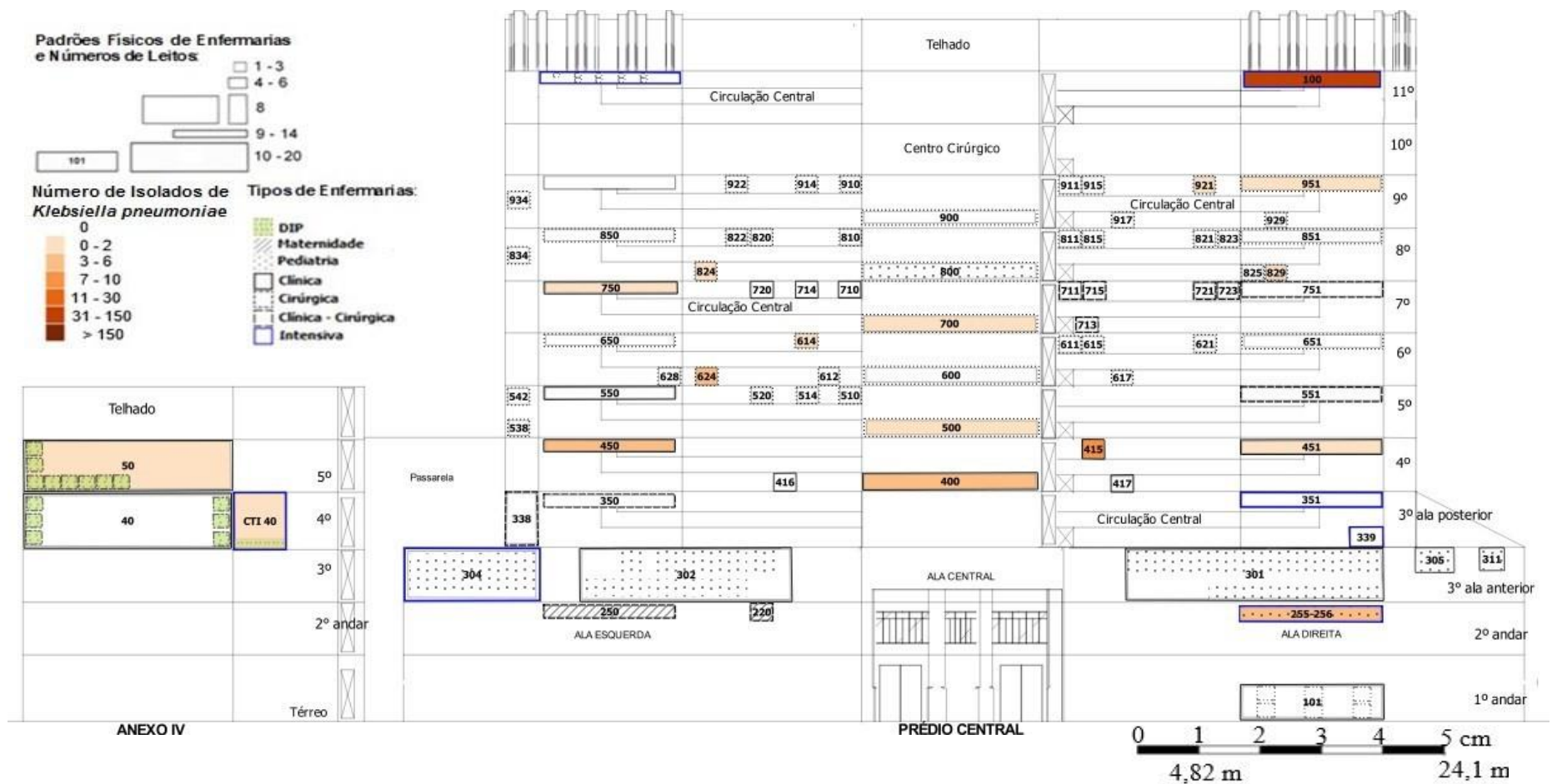


Mapa 4.9. Distribuição de *K. pneumoniae*, perfil de susceptibilidade possível XDR/PDR (n=63), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2015. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias; PDR, pan-resistente; XDR, extensivamente resistente.

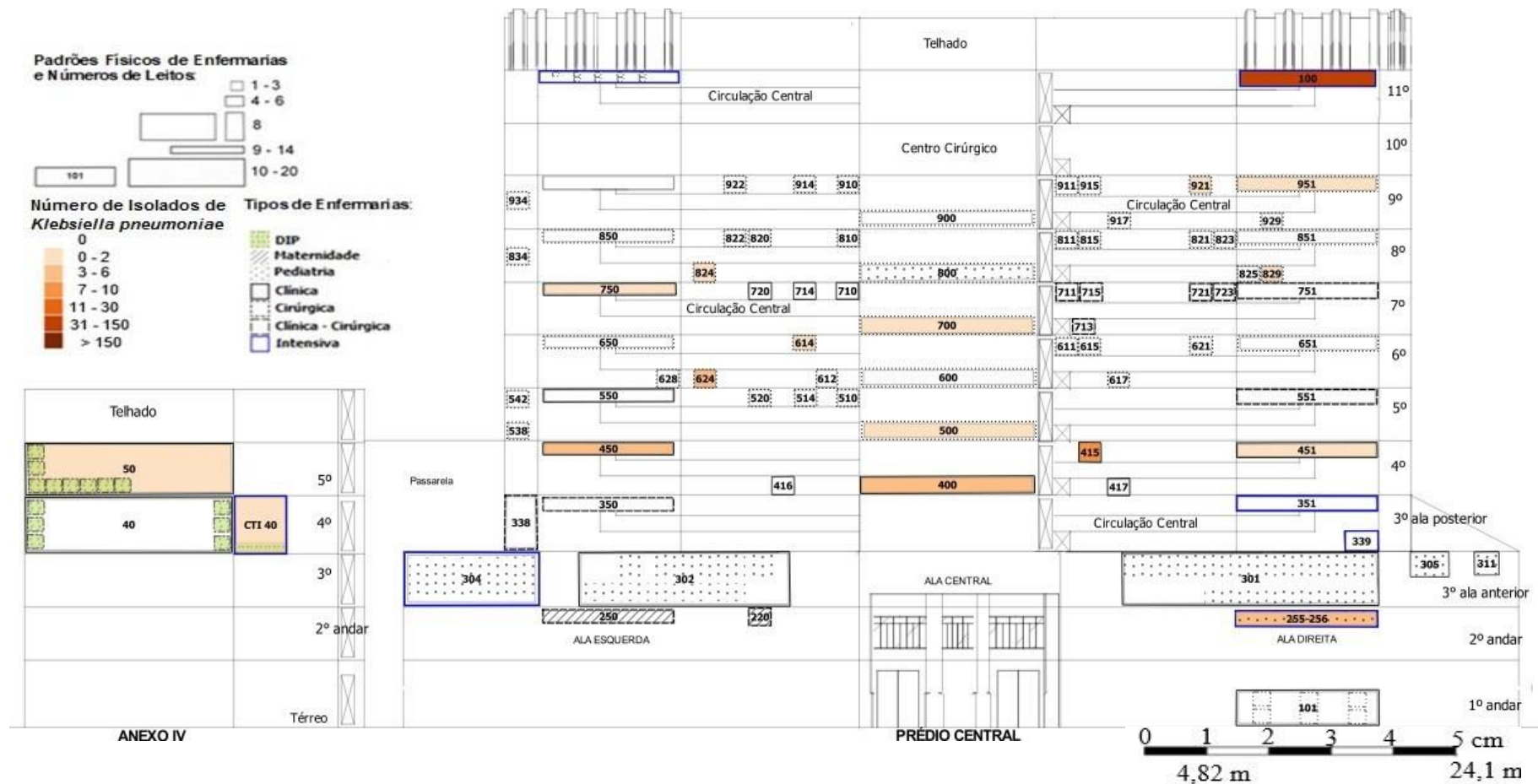


Mapa 4.10. Distribuição de *K. pneumoniae*, perfil de susceptibilidade possível XDR/PDR (n=93), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infeciosas e Parasitárias; PDR, pan-resistente; XDR, extensivamente resistente.

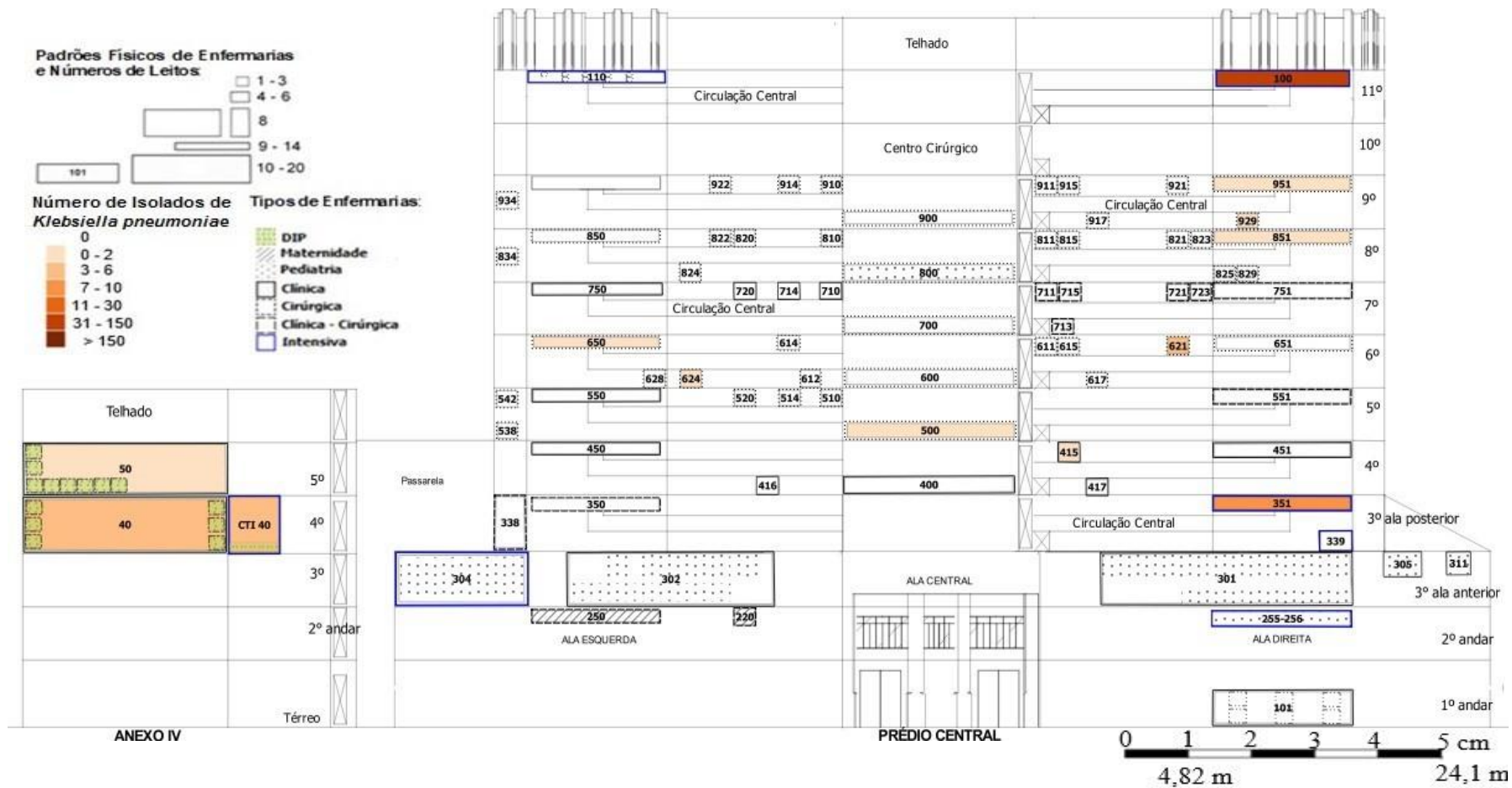
Apêndice 2. Mapas da distribuição semestral, *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas, independente de material clínico ou de vigilância.



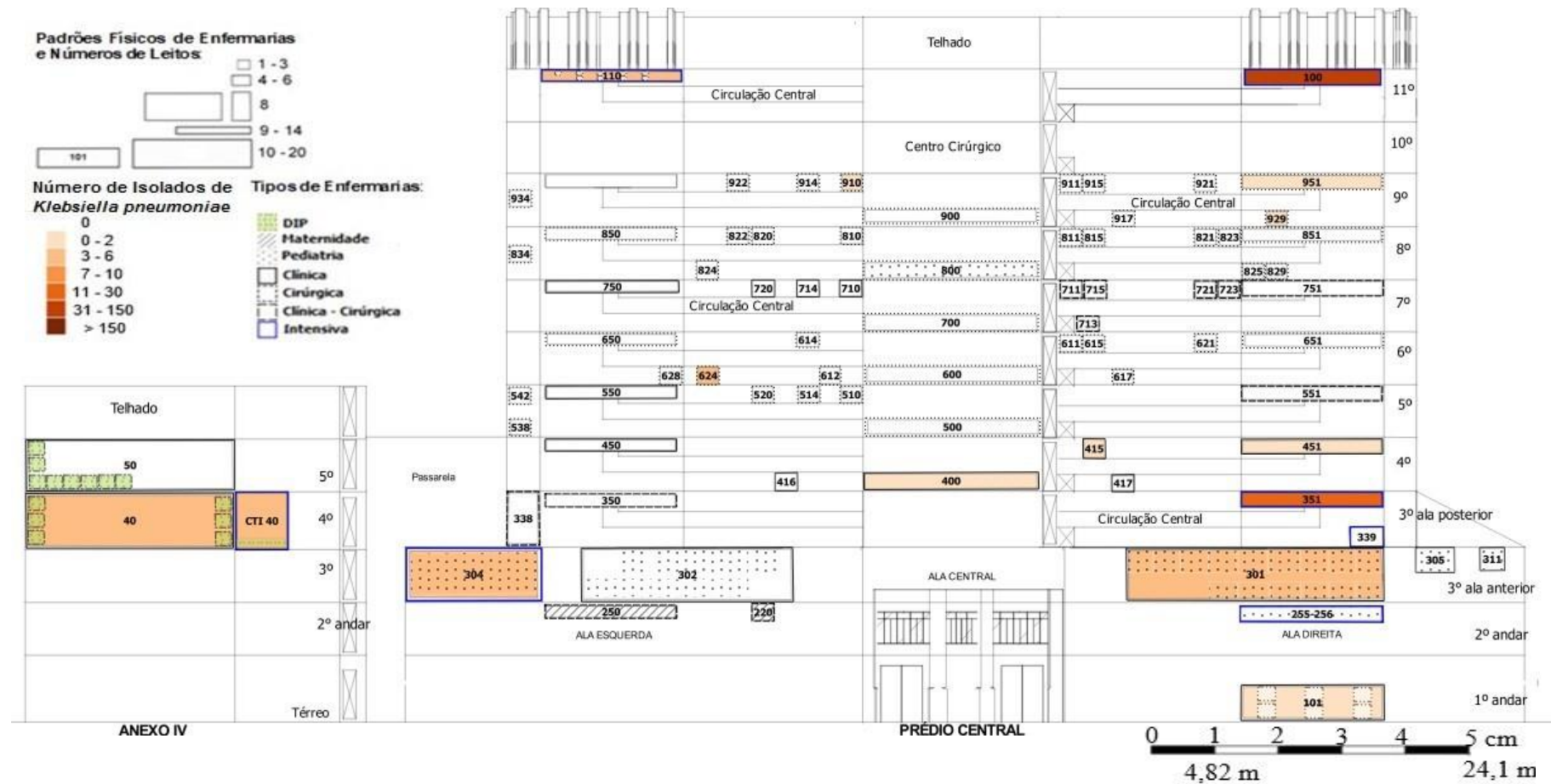
Mapa 4.13 Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n= 40), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 1º semestre de 2014. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



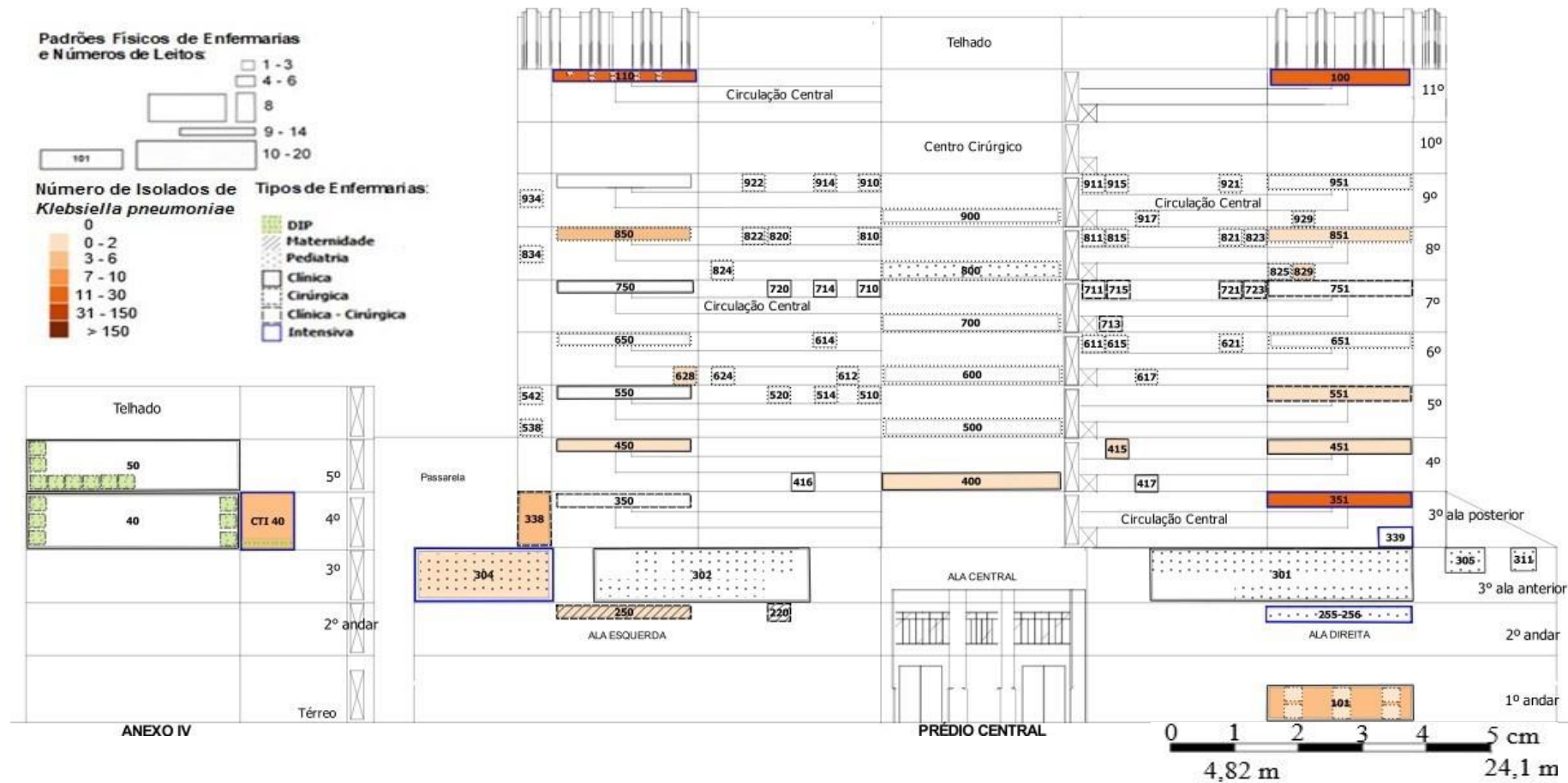
Mapa 4.14 Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=90), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2º semestre de 2014. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



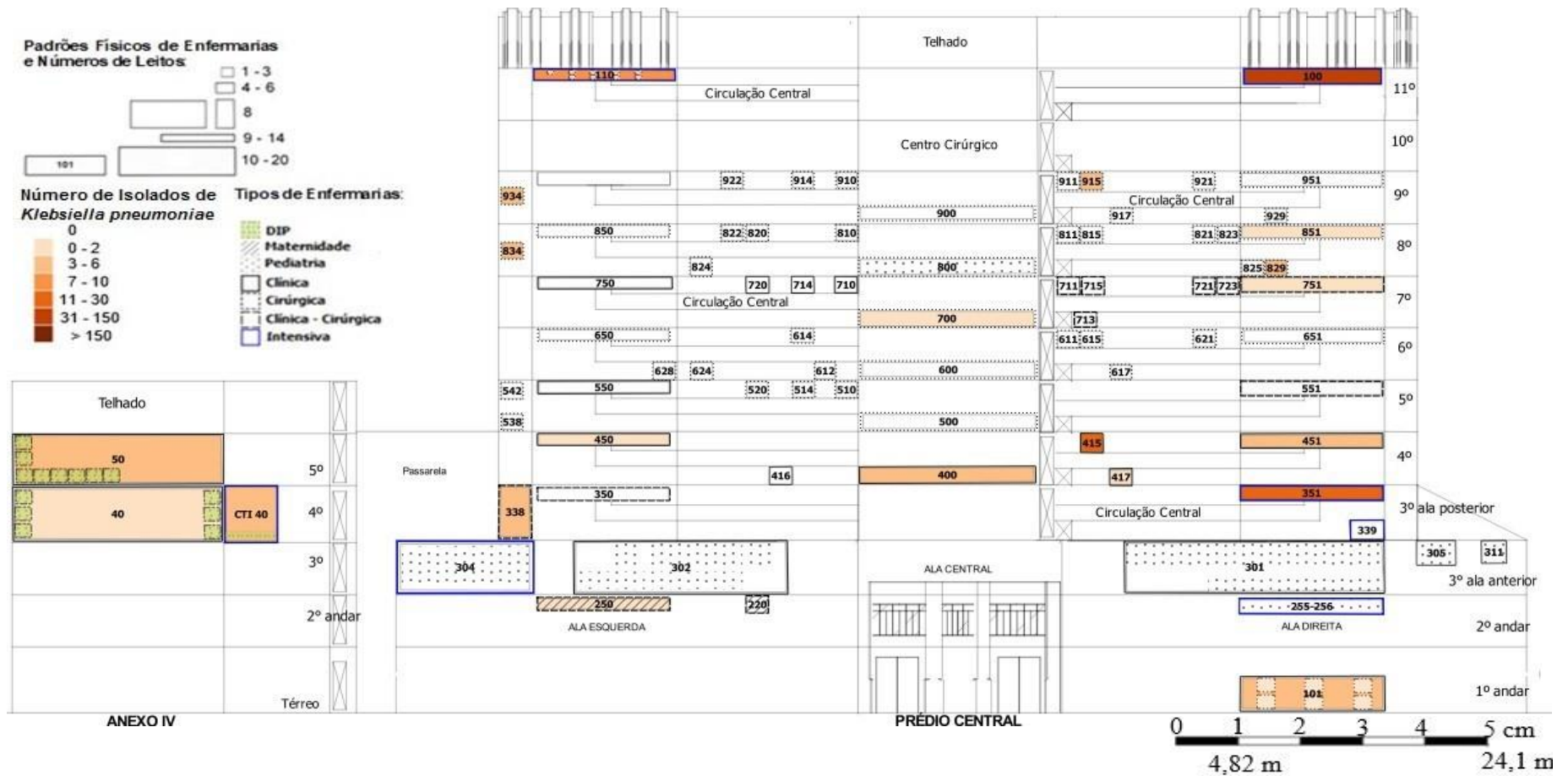
Mapa 4.15 Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=68), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 1º semestre de 2015. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



Mapa 4.16 Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n= 92), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2º semestre de 2015. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.

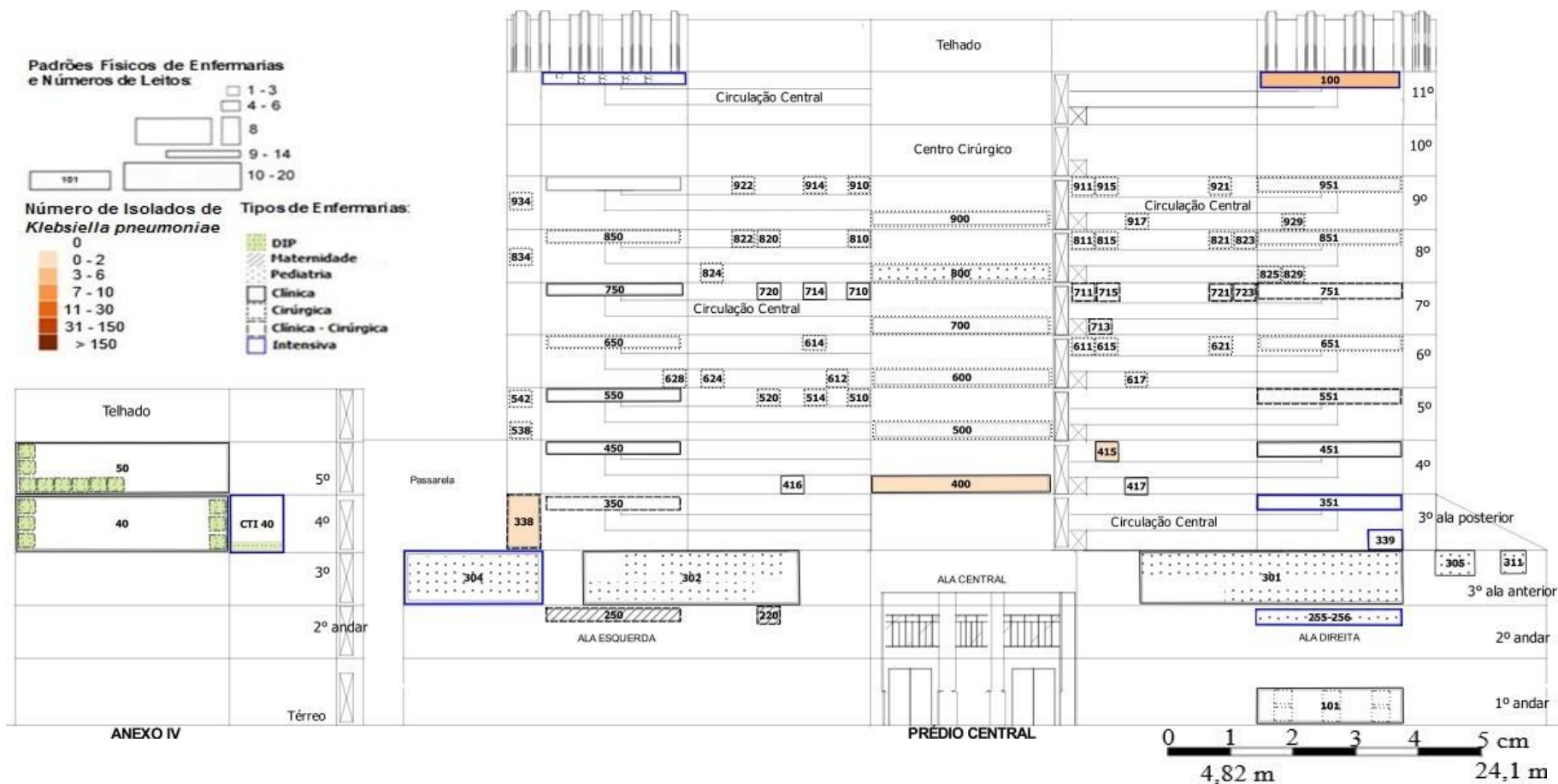


Mapa 4.17 Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n= 93), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 1º semestre de 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.

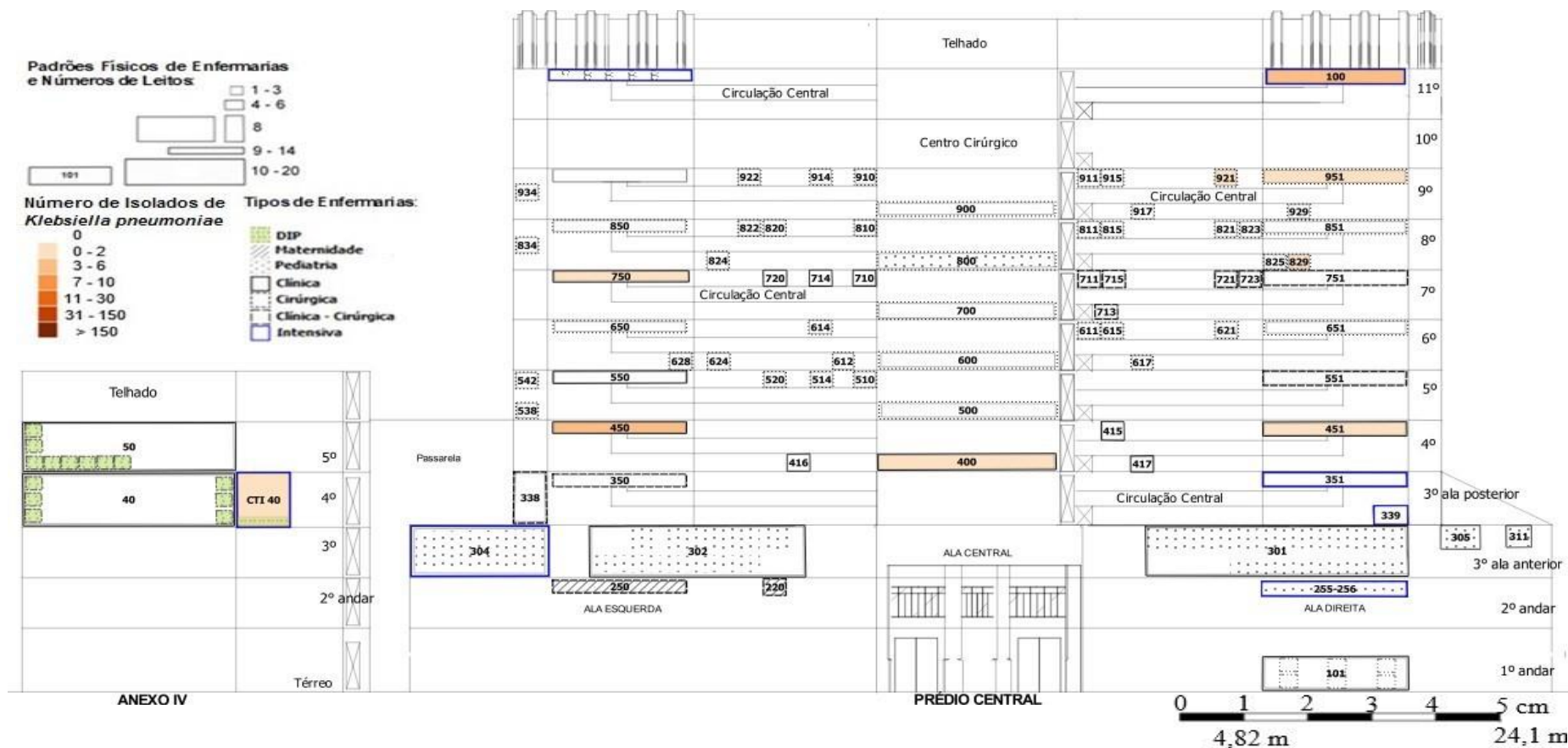


Mapa 4.18 Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=135), independente se material clínico ou de vigilância, hospital federal terciário, 2º semestre de 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.

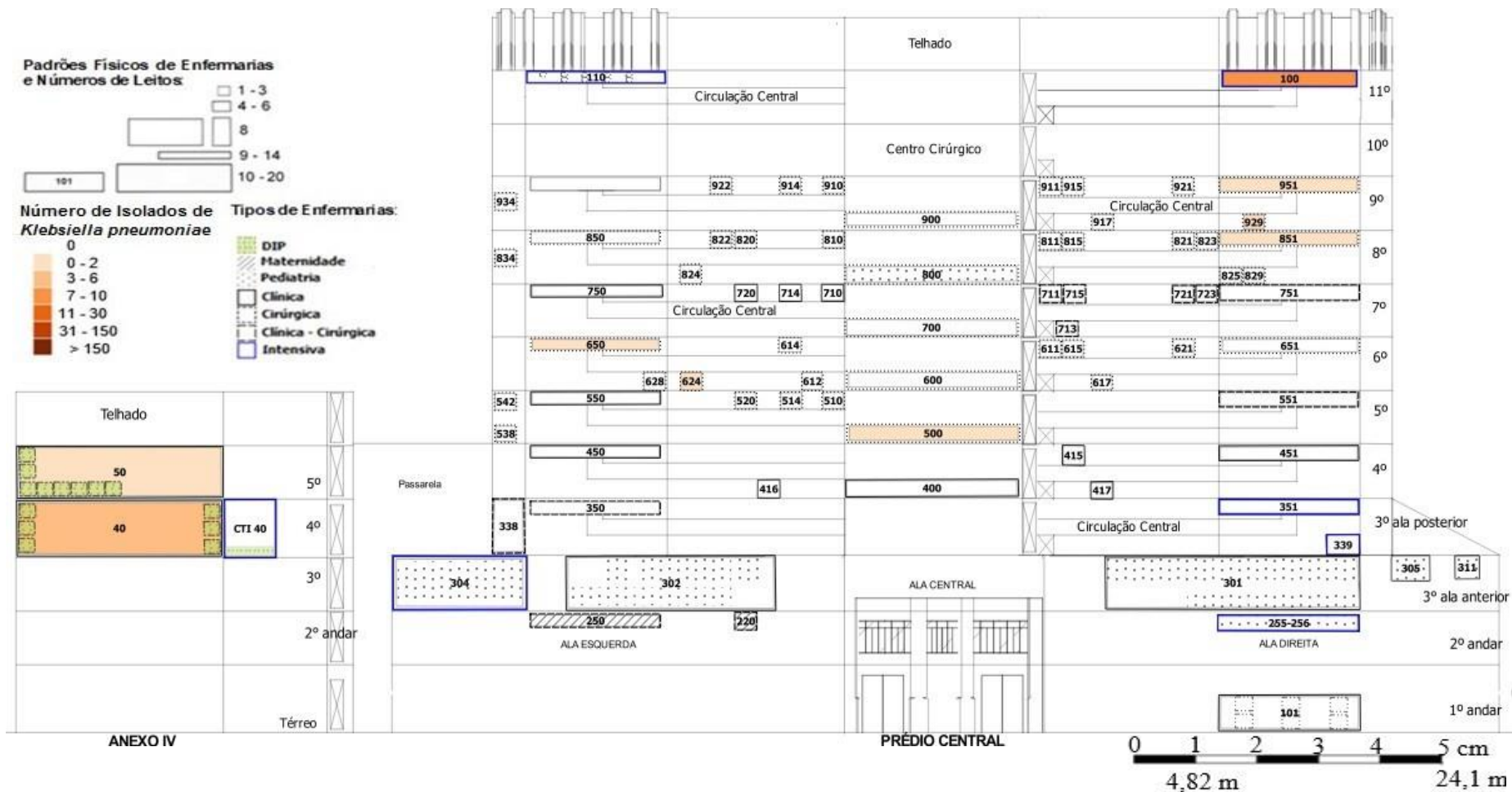
Apêndice 3. Mapas da distribuição semestral, *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, material clínico.



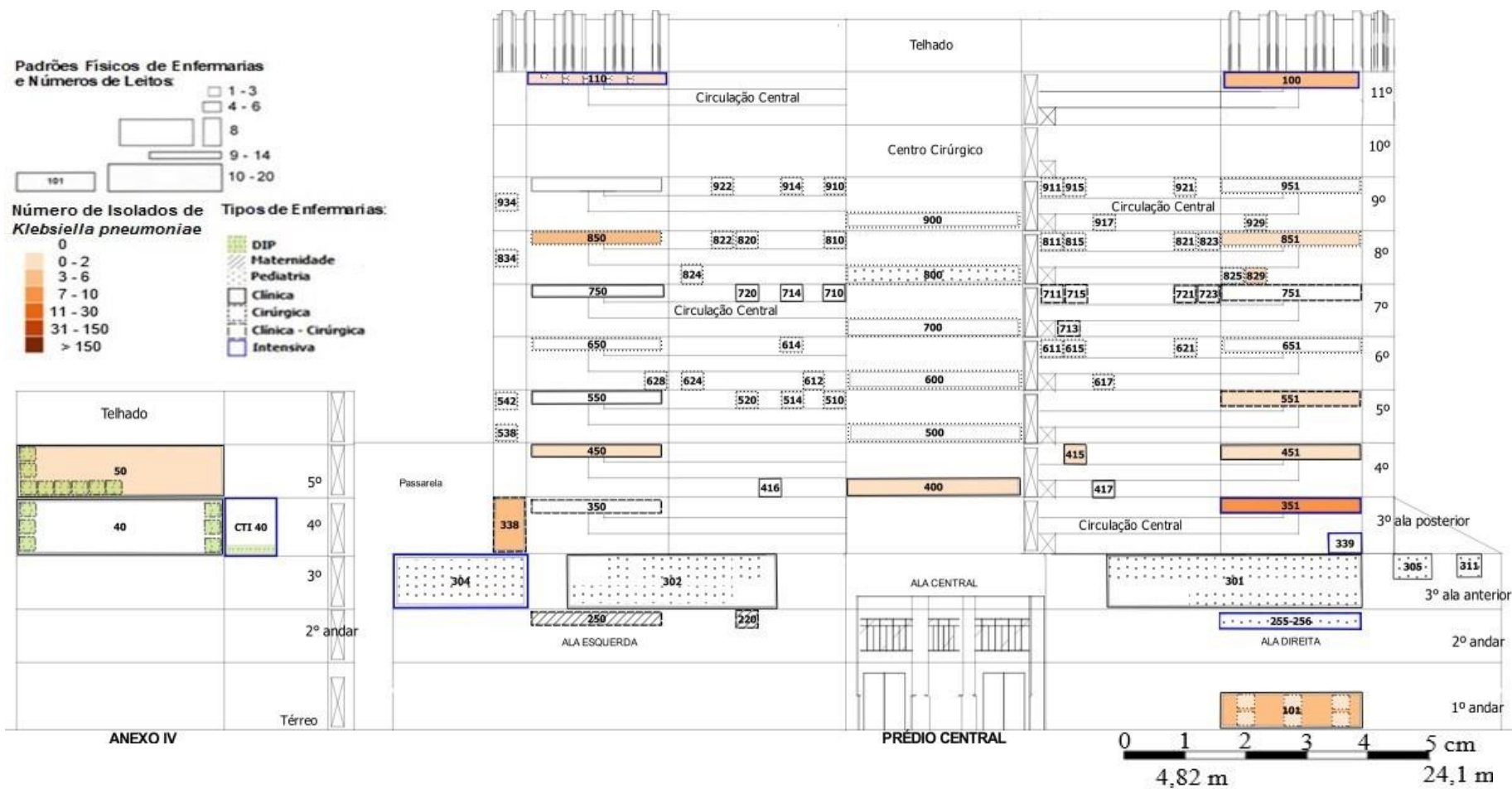
Mapa 4.19. Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=7), material clínico, hospital federal terciário, 1º semestre de 2014. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



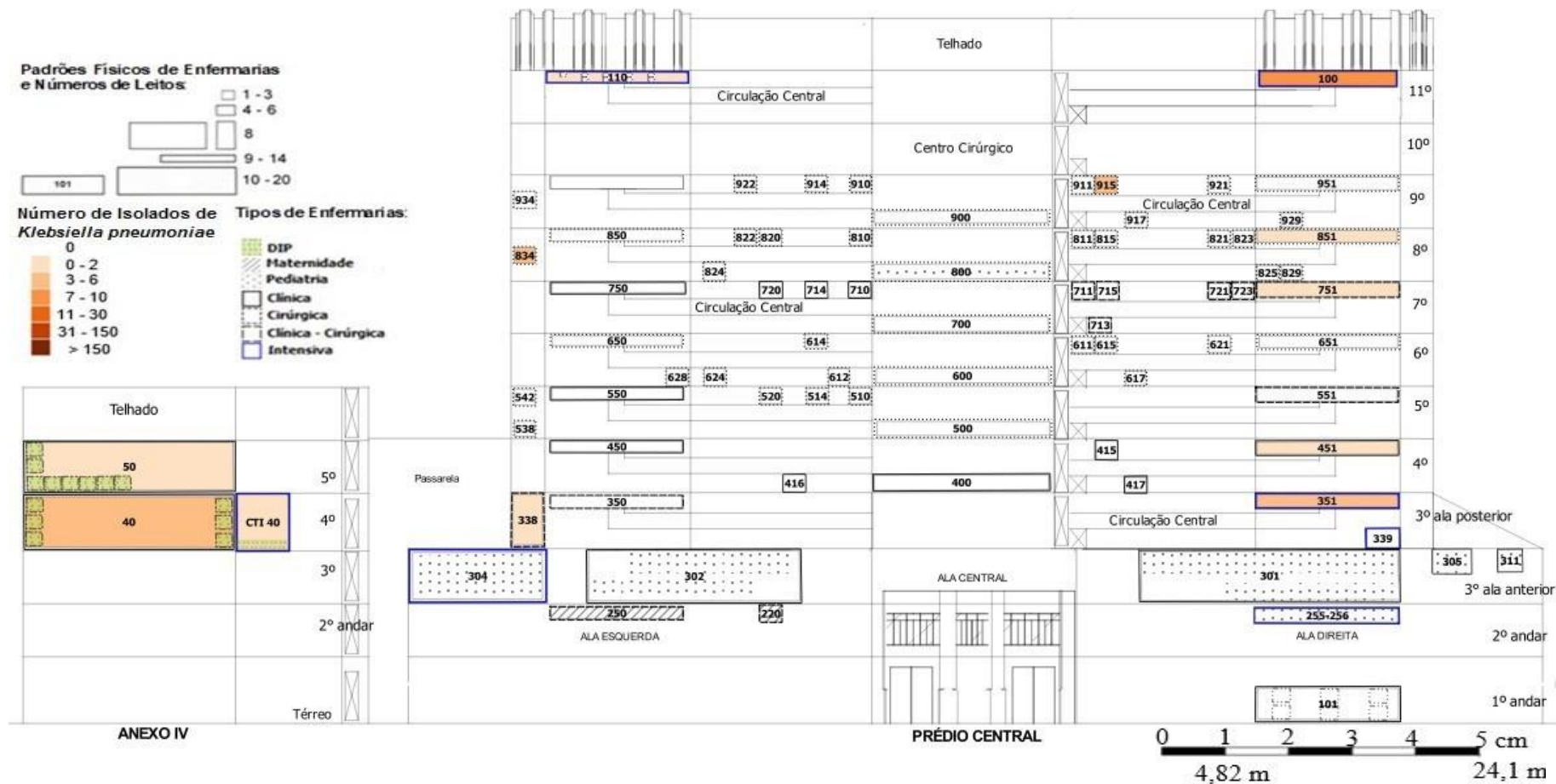
Mapa 4.20. Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=20), material clínico, hospital federal terciário, 2º semestre de 2014. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



Mapa 4.21. Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=19), material clínico, hospital federal terciário, 1º semestre de 2015. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



Mapa 4.23. Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=43), material clínico, hospital federal terciário, 1º semestre de 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.



Mapa 4.24. Distribuição de pacientes albergando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (n=32), material clínico, hospital federal terciário, 2º semestre de 2016. Número da enfermaria posicionado no centro da sua respectiva área física. Os quadrados de contorno preto pontilhado apresentados internamente nas enfermarias representam quartos individuais. CTI, Centro de Terapia Intensiva; DIP, Doenças Infecciosas e Parasitárias.