

Cássio Alexsandro Pohl da Cunha

**PREVALÊNCIA DE *Enterococcus* spp. RESISTENTE À VANCOMICINA EM
PACIENTES ADULTOS INTERNADOS NA UNIDADE DE TRATAMENTO
INTENSIVO DE UM HOSPITAL ESCOLA DO RIO GRANDE DO SUL**

Trabalho de Conclusão apresentado à disciplina de trabalho de curso II, do curso de Farmácia para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul.

Orientadora: Prof^a. Ms. Danielly Joani Bullé

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Jane Dagmar Pollo Renner

Santa Cruz do Sul

2016

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a minha mãe pela dedicação na formação de meu caráter e pela compreensão e paciência que teve comigo durante a vida acadêmica. Deixo um agradecimento especial á minha irmã, que me auxiliou e me acompanhou em parte da minha trajetória acadêmica. A meus amigos, Ângelo, Jussana e Fernanda, por terem acreditado em meu potencial em todos os momentos.

À minha orientadora Prof^a. Ms. Danielly Joani Bullé, e à minha co-orientadora Prof^a. Dr^a. Jane Dagmar Pollo Renner, que me auxiliaram e acreditaram em meu potencial. Agradeço por seus ensinamentos, disponibilidade, exigência, dedicação e paciência, sem vocês eu não estaria aqui hoje. Muito obrigado!

Agradeço a toda equipe do Laboratório Santa Cruz, em especial aos Farmacêuticos Bioquímicos Adriana Ribeiro, Leonardo Giulian, Melissa Zimmer, e ao Diretor Fernando Mossmann, pela paciência e compreensão durante a realização e aplicação do projeto.

À diretora de ensino, pesquisa e extensão do Hospital Santa Cruz, Prof^a. Dr^a. Giana Diesel Sebastiany, à equipe de saúde e coordenação da unidade de tratamento intensivo adulto, em especial à Enfermeira Katiuscia Brandenburg, Coordenadora das Emergências e UTI adulto do Hospital Santa Cruz, pela aprovação da aplicação do projeto e finalização do mesmo.

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste projeto. A elaboração do mesmo não teria sido possível sem a colaboração e estímulo de tantas pessoas, às quais, expresso minha gratidão e apreço por me auxiliarem a concluir esta etapa.

"O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis."

José de Alencar

RESUMO

Pacientes hospitalizados internados em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) são mais vulneráveis às infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS). Os enterococos resistentes a múltiplas drogas (RMD's) são os principais promotores de IRAS no ambiente hospitalar. O uso excessivo da vancomicina pode promover o desenvolvimento do *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (VRE), e este pode transferir sua resistência a outros microrganismos gram positivos. O objetivo do estudo foi estimar a prevalência de VRE dos pacientes internados na UTI adulto de um hospital escola do Rio Grande do Sul. Realizou-se um estudo transversal e observacional, onde se incluiu dados retrospectivos de pacientes que estiveram internados na UTI adulto, de abril a dezembro de 2015, com positividade para VRE, e analisaram-se, em uma fase prospectiva, de janeiro a abril 2016, amostras de pacientes com 72 horas de internação na UTI adulto, verificando a existência de VRE. Os dados retrospectivos foram obtidos nos arquivos do laboratório assistente e nos prontuários dos pacientes e os dados prospectivos obtiveram-se nos prontuários dos pacientes e nas análises das amostras clínicas. Durante o período de estudo, na fase retrospectiva, analisou-se 663 culturas, das quais não se encontrou VRE, na fase prospectiva, identificou-se a média de idade, 56,75 ($\pm 20,2$) anos, média do tempo de internação, 4,75 ($\pm 3,4$) dias, 23 (57,5%) eram mulheres, 33 (82,5%) eram brancos, 31 (77,5%) pacientes faziam uso de antibióticos, 25 (62,5%) tiveram procedimentos invasivos, 29 (72,5%) possuíam doença crônica e 9 (22,5%) eram usuários de fralda. Encontraram-se 6 (15%) pacientes colonizados com *Enterococcus* spp., destes, a média de idade foi 62,83 ($\pm 22,2$) anos, a média do tempo de internação foi 4,75 ($\pm 5,7$) dias, 4 (66,6%) eram mulheres, 5 (83,3%) eram brancos, 6 (100%) faziam tratamento com antibiótico, 4 (66,6%) tiveram procedimento invasivo, 5 (83,3%) possuíam doença crônica, e 5 (83,3%) faziam uso de fraldas, porém não foi encontrado VRE. Pode-se concluir que no período de abril 2015 a abril 2016 a unidade de tratamento intensivo adulto de um hospital escola do Rio Grande do Sul não foram encontrados casos de resistência do *Enterococcus* spp. à vancomicina, o que se deve provavelmente ao uso racional e seguro deste antibiótico dentro desta unidade.

Palavras-chaves: Unidade de tratamento intensivo (UTI), Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), Resistência à múltiplas drogas (RMD's), *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (VRE).

ABSTRACT

Hospitalized patients in Intensive Care Units (ICUs) are more vulnerable to health care associated infections (HAIs). Enterococci resistant to multiple drugs (RMD's) are the main promoters of IRAS in the hospital. Excessive use of vancomycin may promote the development of vancomycin-resistant enterococci (VRE), and this can transfer their resistance to other gram positive microorganisms. The aim of the study was to estimate the prevalence of VRE of hospitalized patients in the adult ICU of a teaching hospital of Rio Grande do Sul. We conducted a cross-sectional observational study, which was included retrospective data from patients who were admitted to the adult ICU of April to December 2015, with positive for VRE, and analyzed in a prospective phase, from January to April 2016, samples of patients with 72 hours of hospitalization in the adult ICU, checking VRE. Retrospective data were obtained in the files of assistant laboratory and medical records of patients and prospective data were obtained from medical records of patients and analysis of clinical samples. During the study period, in the retrospective phase, it analyzed 663 crops, were not are found VRE, in the prospective phase, identified the mean age, 56.75 (\pm 20.2) years, time average hospitalization, 4.75 (\pm 3.4) days, 23 (57.5%) were women, 33 (82.5%) were white, 31 (77.5%) patients were using antibiotics, 25 (62, 5%) had invasive procedures, 29 (72.5%) had chronic disease and 9 (22.5%) were diaper users. We have found 6 (15%) patients colonized with *Enterococcus* spp., Of these, the mean age was 62.83 (\pm 22.2) years, the length of stay average was 4.75 (\pm 5.7) days , 4 (66.6%) were women, 5 (83.3%) were white, 6 (100%) were treated with antibiotics, 4 (66.6%) had invasive procedure, 5 (83.3%) had chronic disease, and 5 (83.3%) were using diapers, but was not found VRE. It can be concluded that in the period from April 2015 to April 2016 adult intensive care unit of a university hospital in Rio Grande do Sul were not found cases of VRE, due probably the rational and safe use of this antibiotic within this unit.

Keywords: Intensive Care Unit (ICU) Infections Related to Health Care (IRAS), multidrug resistance (RMD's), Vancomycin-resistant enterococci (VRE).

LISTA DE ABREVIATURAS

BHI - *Brain heart infusion*

CCIH – Comissão de controle de infecção hospitalar

CDC - Centros de Controle e Prevenção de Doenças

CID - Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*

HICPAC - Comité Consultivo em Práticas de Controle de Infecção Saúde

IRAS – Infecção relacionada à assistência à saúde

RMD's – Resistência à múltiplas drogas

CIM – Concentração inibitória mínima

PCIH – Programa de controle de infecções hospitalares

PYR - Enzima pirrolidonil arilamidase

RM – Resistência microbiana

UTI – Unidade de tratamento intensivo

UTIN – Unidade de tratamento intensivo neonatal

UTIP – Unidade de tratamento intensivo pediátrico

VRE – *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	11
2.1 Geral.....	11
2.2 Específicos	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO	12
3.1 Infecções relacionadas á assistência á saúde	12
3.2 Comissão de controle de infecção hospitalar	13
3.3 Resistência microbiana	14
3.4 <i>Enterococcus</i> spp.....	16
3.4.1 Principais características do <i>Enterococcus</i> spp.....	16
3.4.2 Perfil fisiológico, morfológico e fenotípico do <i>Enterococcus</i> spp.	16
3.5 Antibióticos glicopeptídicos	18
3.5.1 Mecanismo de ação dos antibióticos glicopeptídicos	18
3.5.2 Vancomicina: características estruturais e acionais	18
3.6 <i>Enterococcus</i> spp. resistente à vancomicina	19
3.6.1 Características do <i>Enterococcus</i> spp. resistente à vancomicina.....	19
3.6.2 Identificação de <i>Enterococcus</i> spp. resistente à vancomicina	20
3.6.2.1 Antibiograma e concentração inibitória mínima.....	20
3.7 Epidemiologia	20
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÃO	41
6 PERSPECTIVAS	42
REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICE.....	47
APÊNDICE A: Ficha de coleta de dados epidemiológicos e hospitalares	47
ANEXOS	48
ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	48
ANEXO B: Carta de Aceite da Instituição co-participante.....	50
ANEXO C: Normas para publicação do artigo científico na Revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.....	51

1 INTRODUÇÃO

Os *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (VRE) são associados às principais causas de infecções em pacientes hospitalizados, estando esse gênero presente na microbiota intestinal normal do ser humano, há uma facilidade deste de adquirir resistência quando em constante contato com fármacos glicopeptídicos, neste caso à vancomicina. A capacidade que o VRE possui em transmitir sua resistência a outros microrganismos, através da transferência de genes de resistência pelo contato plasmidial, torna este, fonte de preocupação nos ambientes hospitalares, principalmente nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), onde ocorre a predominância de procedimentos invasivos (GILMORE et al. 2015).

A vigilância contínua de VRE é obrigatória, devido a sua importância clínica e epidemiológica, e através desta torna-se possível à criação de medidas específicas para controlar e prevenir surtos de microrganismos resistentes à múltiplas drogas (RMD's), uma vez que os pacientes colonizados por VRE podem permanecer com o microrganismo em sua microbiota intestinal por até dois anos, podendo este, transferir sua resistência à outros microrganismos (PERUGINI et al., 2015; SANDRI et al., 2014).

A vancomicina possui uma eficiente ação contra microrganismos Gram positivos, dentre eles o *Enterococcus* spp., porém o uso indiscriminado deste glicopeptídeo está diretamente relacionado com a resistência adquirida pelo microrganismo frente a ação bactericida. Os VRE normalmente possuem resistência à outros agentes antimicrobianos, e estes podem ser facilmente transmitidos no ambiente hospitalar, além disso, sua resistência à vancomicina pode ser transmitida para outros microrganismos Gram positivos por conjugação. A resistência do microrganismo perante o medicamento esta relacionada ao diagnóstico para aplicação do tratamento, quando este é inapropriado, ou quando o antimicrobiano de escolha possui um amplo espectro desnecessário para o tratamento, promovendo uma adaptação do microrganismo diante ao medicamento. (CARMONA et al., 2012).

Os cocos Gram positivos reapareceram como patógenos predominantes em humanos nos últimos 15 anos, sendo que desde 1990, o surgimento da resistência à vancomicina se elevou, este processo se deve significativamente pelos microrganismos *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, por este motivo o

VRE tornou-se um importante patógeno hospitalar á ser identificado na instituição (MANFREDI; SABBATANI, 2009).

Pelo uso excessivo da vancomicina no ambiente hospitalar é possível que ocorra sua resistência adquirida pelo *Enterococcus* spp. e pelo *Staphylococcus aureus*, tornando-se preocupante, uma vez que estes microrganismos podem ser facilmente transmitidos no ambiente hospitalar. O fato de o VRE poder transferir sua resistência a outros microrganismos Gram positivos, modificando a composição da parede celular e elevando suas resistências tanto a oxaciclina quanto a vancomicina, torna-se importante avaliar a prevalência deste no ambiente hospitalar para que sejam aplicadas as devidas precauções de transmissão e proliferação (CARMONA et al., 2012).

Apesar da efetiva ação dos glicopeptídeos contra *Enterococcus* spp. este adquiriu resistência á vancomicina, provavelmente ocasionada pela sua aplicação indiscriminada nos hospitais para diversos tratamentos patológicos, dos quais muitas vezes não necessitariam medicamentos com ação espectral elevada. O VRE é de interesse clínico, pois sua resistência ocorre pela conjugação entre plasmídeos em células bacterianas, onde uma age como doadora e a outra como receptora, promovendo microrganismos RMD's, que estão associadas aos genes *vanA* e *vanB*. Os pacientes colonizados por VRE, além de possibilitarem o contágio deste microrganismo no ambiente hospitalar, podem ainda ampliar a resistência dos demais microrganismos existentes neste local, pois o VRE pode permanecer por até dois anos na microbiota intestinal do hospedeiro (PERUGINI et al., 2015; SANDRI et al., 2014; MEDELL; HART; BATISTA, 2014; MURRAY; RESENTHAL; PFALLER, 2009).

O conhecimento da prevalência de VRE de um hospital torna-se importante para saber os procedimentos aplicados pelos profissionais que trabalham neste ambiente, uma vez estimada, é possível obter o conhecimento da atual predominância deste microrganismo na instituição, possibilitando a realização de adaptações e criação de medidas específicas, caso necessário, para prevenção de contágio e surtos de infecções RMD's, diminuindo os índices de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados e custos para o hospital.

A prevalência de VRE, quando aplicada como metodologia epidemiológica estatística, determina o conhecimento da atual predominância do microrganismo no ambiente hospitalar. A aplicação desta na UTI adulto torna-se importante devido aos

procedimentos invasivos aplicados neste setor, dos quais são os principais meios de disseminação dos microrganismos. Estudos demonstram os impactos promovidos pelo VRE nos índices de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados, além disso, este pode transmitir resistência á outros microrganismos, aumentando o tempo de internação dos pacientes e elevando os custos para o hospital. Este projeto visa estimar a prevalência de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina em pacientes internados na UTI adulto de um hospital escola do Rio Grande do Sul.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Estimar a prevalência de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina, em pacientes adultos, internados na unidade de tratamento intensivo de um hospital escola do Rio Grande do Sul.

2.2 Específicos

- Analisar o banco de dados de um hospital escola e identificar pacientes colonizados com *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina, que estiveram internados na unidade de tratamento intensivo, em uma fase retrospectiva;
- Isolar e identificar *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina, através da coleta de *swab* retal, realizada em pacientes internados na unidade de tratamento intensivo adulto, em uma fase prospectiva;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Infecções relacionadas á assistência á saúde

As infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) são resultados dos processos localizados ou sistêmicos de uma reação adversa à presença de um agente infeccioso ou dos seus produtos, que não estavam presentes na admissão do paciente a uma instituição. Estas infecções ocorrem em todas as áreas de atendimento, incluindo centros de atendimento ambulatorial, sítios de cuidados crônicos, centros de reabilitação e hospitais. Sua importância é reconhecida como uma causa de doença potencialmente evitável de morte (VILLALOBOS et al., 2014).

As IRAS estão concentradas nas unidades de terapia intensiva (UTI) dos hospitais, onde há ocorrência maior de procedimentos invasivos, por isso é de fundamental importância que os serviços aplicados pelos profissionais envolvidos devem priorizar a prevenção e controle de infecção, que está diretamente relacionado à gravidade e permanência dos pacientes internados. Dentre as principais ações se destacam a introdução de intervenções educacionais, em forma de palestras, demonstrações práticas, uso de ilustrações, medidas adotadas, protocolos, painéis eletrônicos, sendo a higienização das mãos a principal ação de prevenção. Acredita-se que as maiorias das IRAS poderiam ser prevenidas, se os hospitais contassem com programas eficientes de controle (NORCIA et al., 2015; CALIL; CAVALCANTI VALENTE; SILVINO, 2014; DERELI et al., 2013).

Geralmente, os microrganismos envolvidos em IRAS possuem perfis de resistência diferenciados dos associados com infecções adquiridas na comunidade, que normalmente estão associadas a infecções RMD's, por isto torna-se importante à adequação dos serviços prestados pelos profissionais envolvidos no segmento de saúde, principalmente por parte da enfermagem, além disso, as IRAS constituem um grave problema de saúde pública, causada pelo desequilíbrio entre a microbiota humana normal e os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro, que acomete o paciente devido à patologia de base aliada a fatores exógenos, como procedimentos invasivos e o uso de muitos antibióticos, dos quais promovem alterações da microbiota (CARVALHO et al., 2014; MORAES et al., 2014; PAES et al., 2014).

As IRAS associadas a dispositivos, como ventilação mecânica e cateter urinário, são comuns, porém evitáveis, onde muitos são os fatores que afetam o

risco de seu desenvolvimento, devendo-se identificar estes, para que as UTIs programem medidas para reduzir sua incidência, uma vez que tais infecções são causas do aumento de morbidade e mortalidade (FONSECA-RUIZ et al., 2014).

Os pacientes colonizados por microrganismos resistentes desenvolvem altas taxas de infecção e possuem risco relativo de 9,5 (IC: 7,7-11,7; $p < 0,05$), quando comparados àqueles não colonizados por microrganismos resistentes, sendo que a incidência de mortalidade é relativamente aumentada em pacientes com diagnóstico de IRAS, além disso, pacientes que possuem uma internação prolongada possuem um risco elevado de desenvolver alguma patologia infecciosa caracterizada como hospitalar. Um aspecto importante é que se fosse levado em consideração o que é preconizado pelo Ministério da Saúde, ou seja, a permanência do paciente na UTI por tempo inferior a 24 horas, poderia se evitar grande parte destas infecções (OLIVEIRA; KOVNER; SILVA, 2010; OLIVEIRA et al., 2012).

Os fatores de risco estão relacionados diretamente com as IRAS em UTI, dentre as quais estão à idade associada à doenças crônicas, os procedimentos invasivos, o uso empírico de antibióticos, que promove a seleção de microrganismos RMD's. A identificação destes microrganismos, assim como o tratamento recomendado evidenciado pelo antibiograma, é prejudicada pela quantidade limitada de solicitações de culturas na UTI. A febre, utilizada inadequadamente como diagnóstico de infecção, muitas vezes promove o uso indiscriminado de antibióticos para o tratamento profilático dos pacientes, razão para o surgimento de microrganismos RMD's (PAES et al., 2014).

A maioria dos pacientes hospitalizados apresenta algum processo infeccioso após a detecção de colonização de algum microrganismo, expondo que não somente a infecção, mas também a colonização dos pacientes hospitalizados está associada a um pior prognóstico (BORGES et al., 2015).

3.2 Comissão de controle de infecção hospitalar

O Programa de Controle de Infecções Hospitalares (PCIH) é um conjunto de ações desenvolvidas deliberada e sistematicamente, com vistas à redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções hospitalares, sendo que a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), órgão de assessoria à autoridade máxima da instituição e de execução das ações de controle de infecção

hospitalar, é responsável pela mesma. A CCIH deverá ser composta por profissionais da área de saúde, de nível superior, formalmente designados. Os membros executores da CCIH representam o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e, portanto, são encarregados da execução das ações programadas de controle de infecção hospitalar (ANVISA, 2013).

O PCIH pode ser implantado no ambiente hospitalar com intuito de restringir o uso de antimicrobianos, pois seu uso indiscriminado promove o aparecimento de microrganismos multirresistentes, que está associado ao aumento da morbidade e mortalidade e consequente elevação dos custos para instituição, o aperfeiçoamento deste serviço aumenta a eficiência da gestão de cuidados de saúde, com redução destes fatores (RUVINSKY et al., 2014).

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças - Comitê Consultivo em Práticas de Controle de Infecção Saúde (CDC-HICPAC) dos Estados Unidos divulgam as recomendações para impedir a propagação da resistência à vancomicina, que contêm instruções para o uso prudente de vancomicina, no qual o papel dos laboratórios de microbiologia é na detecção, controle e relato da presença de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (VRE), prevenindo e controlando a transmissão hospitalar deste (CARMONA et al., 2012).

3.3 Resistência microbiana

A resistência microbiana (RM) é um grave problema mundial, estando associada ao aumento do tempo de internação, dos custos do tratamento e das taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes. O uso indiscriminado e incorreto dos antimicrobianos na comunidade e no âmbito hospitalar é um importante fator de risco para o aparecimento e disseminação da RM (BRASIL, 2013a).

O fator RM é atribuído a várias combinações diferenciadas que acometem os microrganismos, como a troca de informações genéticas nas quais os genes de resistência são transferidos para novos microrganismos, as mutações genéticas de resistência que elevam seu espectro de atividade, a proliferação e disseminação de clones multirresistentes as quais podem ocorrer em nível global, além disso, a pressão seletiva exercida pelas condições do meio que favorece a emergência e disseminação destes também promove tal resistência. Atualmente deve-se levar em conta o antimicrobiano de escolha para o tratamento de algumas infecções, pois a

RM que acomete os pacientes hospitalizados tem como origem principal a utilização empírica de antibióticos, que ocorre devido á demora no diagnóstico das infecções, sendo que no esquema terapêutico analisa-se a eficácia, excreção, toxicidade, custo e comodidade posológica dos medicamentos utilizados pelo paciente (DIAS; COELHO; DORIGON, 2015).

O uso inadequado de antibióticos é uma das principais preocupações da comunidade médica, destacando-se como um problema global, por esta razão programa-se políticas hospitalares para evitar com que ocorra o surgimento de cepas resistentes aos medicamentos, porém atualmente o processo de escolha e decisão está associado com a falha do tratamento, devido ao aparecimento destes microrganismos. Quando a indicação do antimicrobiano é questionável ou inadequada, o tratamento torna-se ineficaz, causando prejuízos ao hospital (LANCIS et al., 2011).

Aproximadamente um terço do orçamento de uma farmácia hospitalar é atribuído à utilização de antibióticos, sendo que 25 a 50% dos pacientes hospitalizados recebem antibióticos prescritos para seus tratamentos, porém entre 22 a 65% das drogas são prescritas inapropriadamente, acelerando o surgimento da RM, comprometendo os resultados clínicos e aumentando os custos para o hospital. Estirpes com resistência são responsáveis pelo aumento da morbidade e mortalidade, portanto o desenvolvimento e implementação de programas do uso adequado de antimicrobianos são prioridades, para que ocorra a promoção do custo-eficácia em relação ao custo-benefício, contribuindo para a contenção da RM e diminuição dos custos (ALONSO et al., 2012; IJO; FEYERHARM, 2011).

A vancomicina é um glicopeptídeo utilizado no tratamento de infecções causadas por microrganismos Gram positivos, porém atualmente algumas cepas de *Enterococcus* spp. tornaram-se resistentes a este antimicrobiano devido ao seu uso indiscriminado nos tratamentos contra IRAS. Instituições têm avaliado a prevalência do uso inadequado de vancomicina, que varia amplamente (20-100%) em adultos e crianças, que é decorrente principalmente da terapêutica empírica. Apesar das orientações dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças - Comitê Consultivo em Práticas de Controle de Infecção Saúde (CDC-HICPAC), as infecções bacterianas multirresistentes têm aumentado entre unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP) e neonatal (UTIN) com impacto sobre os desfechos de mortalidade, tempo de estadia e custos (CARMONA et al., 2012).

3.4 *Enterococcus* spp.

3.4.1 Principais características do *Enterococcus* spp.

O sistema gastrointestinal humano é um ambiente altamente competitivo colonizado por uma população microbiana diversificada, da qual se molda por fatores tais como transmissão vertical, seleção imunológica, dieta e outras influências, incluindo terapia antimicrobiana. Dentre os microrganismos encontrados, estão os enterococos, que apesar de colonizarem este ambiente, possuem auxotrofia para aminoácidos, vitaminas e outros micronutrientes (GILMORE et al., 2015).

Por alimentarem-se de matéria orgânica morta ou em decomposição, são microrganismos considerados saprófitas, que fazem parte da microbiota gastrointestinal humana. Podem sobreviver por longos períodos em objetos inanimados, como termômetros e estetoscópios, bem como nas mãos dos profissionais de saúde. Algumas patologias estão diretamente ligadas ao *Enterococcus* spp., como a bacteremia, endocardite, infecções do trato urinário e infecções de feridas (MURRAY; RESENTHAL; PFALLER, 2009).

O gênero enterococcus foi identificado como o segundo mais comum em infecções do trato urinário e o terceiro mais comum de IRAS, onde a espécie mais frequente é o *E. faecalis*, com cerca de 90% dos isolados clínicos, sendo este associado ao aumento de virulência, seguido por *E. faecium*, que tem mostrado um aumento de sua prevalência nos últimos anos, porém possui características de multirresistência. Alguns clones de *E. faecium* resistente à vancomicina estabelecidos nos hospitais possuem alta positividade para o gene ESP, sugerindo que este gene pode desempenhar um importante papel no processo de virulência, além disso, outras combinações e mutações tornam-o mais resistente, contribuindo para sua difusão (COMERLATO et al., 2013).

3.4.2 Perfil fisiológico, morfológico e fenotípico do *Enterococcus* spp.

Laboratorialmente, *Enterococcus* spp. é um gênero microbiano composto por cocos Gram-positivos, em pares ou em cadeias curtas, α ou não hemolíticos,

catalase negativo e atividade positiva da enzima pirrolidoniil arilamidase (PYR) (MURRAY; RESENTHAL; PFALLER, 2009).

Os métodos baseados na reação em cadeia da polimerase, tanto convencionais quanto em tempo real, são rápidos e específicos para detecção molecular de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, sendo uma poderosa ferramenta adicional na clínica e na investigação de surtos de infecções por tais microrganismos, porém para identificação de *Enterococcus* spp. pode-se realizar também a coloração de Gram, a reação de catalase e alguns testes bioquímicos para identificação de gênero e espécies como o desenvolvimento em caldo BHI a 45 °C e 10 °C, mobilidade, atividade da PYR, hidrólise da bile-esculina, crescimento em meio com 6,5% de NaCl e com Telurito 0,04%, hidrólise de arginina e produção manitol e ácido de arabinose (FURTADO et al., 2014; PUCCIARELLI; TESSARI; SPECHT, 2014).

A reação de catalase ocorre quando a enzima entra em contato com o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), decompondo-o em água e oxigênio, ocorrendo positividade quando houver formação imediata de bolhas, quando não houver efervescência o teste é negativo, sendo que o *Enterococcus* spp. é catalase negativo. A prova de PYR baseia-se em um teste enzimático que consiste na hidrólise do substrato L-pirrolidoniil-alfa-naftilamida por uma enzima bacteriana a L-pirolglutamil-aminopeptidase, onde a hidrólise do substrato libera s-naftilamida que é detectada com a adição do reagente, o N,N-dimetilaminocinamaldeído, formando uma base de Schiff de coloração vermelha, da qual é positiva para *Enterococcus* spp. A prova de Bile-Esculina baseia-se na capacidade de algumas bactérias hidrolisarem esculina, derivado da cumarina, formada por glicose e 7-hidroxicumarina unidas por uma ligação éster através do oxigênio, onde a esculina é incorporada em um meio contendo 4% de sais biliares, sendo que as bactérias Bile-Esculina positivas são capazes de crescer em presença de sais biliares, que é o caso do *Enterococcus* spp., que promove a hidrólise da esculina no meio resultando na formação de glicose e esculetina, e então a esculetina reage com íons férricos do citrato férrico, composto inorgânico presente no meio, formando um complexo negro. Alguns microrganismos possuem a capacidade de crescerem em presença de NaCl á 6,5%, dentre eles esta o *Enterococcus* spp., que é positivo para este teste, realizado com meio base de BHI (*brain heart infusion*) caldo, composto de nutrientes

de cérebro e coração de gado, peptona e dextrose (BRASIL, 2013b; BRASIL, 2013c).

3.5 Antibióticos glicopeptídicos

3.5.1 Mecanismo de ação dos antibióticos glicopeptídicos

Antibióticos glicopeptídicos tornaram-se fármacos de primeira linha no tratamento de infecções por bactérias Gram positivas que adquiriram resistência a diversos antibióticos. Fármacos desta classe inibem a biossíntese da parede celular bacteriana através da complexação com o resíduo dipeptídico terminal D-Ala-D-Ala das cadeias peptídicas que a constituem, impedindo que o substrato esteja disponível para a ação da transpeptidase, inibindo a reação de decomposição dos peptídeos pelo microrganismo. Porém, estes antibacterianos são restritos para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram positivas por serem incapazes de penetrar na membrana externa de bactérias Gram negativas e atravessar os poros para alcançar o peptidoglicano, que é o seu sítio-alvo (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

3.5.2 Vancomicina: características estruturais e acionais

A vancomicina, originalmente obtida de *Streptomyces orientalis*, apresenta uma conformação rígida, importante para sua atividade glicopeptídica de interromper a síntese do peptidoglicano da parede celular em bactérias Gram positivas em crescimento, pois interage com a terminação D-alanina-D-alanina das cadeias pentapeptídicas laterais, interferindo na formação das pontes entre as cadeias do peptidoglicano. Utilizada para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus* resistentes à oxacilina e para outras bactérias Gram positivas resistentes aos antibióticos β -lactâmicos. A vancomicina não é utilizada em alguns microrganismos que são intrinsicamente resistentes a ela (ex., *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* e *Erysipelothrix*) que terminam em D-alanina-D-lactato, e não se ligam à vancomicina, mas em geral é o antibiótico de última escolha frente a patógenos Gram positivo resistentes, em particular contra espécies de *Enterococcus*

spp. (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; MURRAY; RESENTHAL; PFALLER, 2009).

3.6 *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina

3.6.1 Características do *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina

Os enterococos RMD's são os principais promotores de IRAS em ambiente hospitalar, pois o intestino do paciente, perturbado pelo uso de antibióticos, favorece a colonização de cepas resistentes. A aplicação generalizada de antibióticos nos cuidados da saúde e criação de animais deu origem ao *Enterococcus* spp. RMD's, que possui seu genoma de patogenicidade estruturado com elementos celulares e genéticos de resistência. O *Enterococcus faecalis* V583 foi o primeiro *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (VRE) isolado nos Estados Unidos, possui um genoma de 3,36 Mb, incluindo seis plasmídeos ou elementos de plasmídeo integrado no cromossomo, tornando-o resistente a altos níveis de aminoglicosídeos, macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas B (GILMORE et al., 2015).

Os glicopeptídeos normalmente possuem uma boa ação contra *Enterococcus* spp., mas em 1989 ocorreu a primeira constatação de VRE, da qual eclodiu em diversos hospitais no mundo. O VRE é de interesse clínico, uma vez que ocorre pela conjugação entre plasmídeos em células bacterianas, onde uma age como doadora e a outra como receptora. Há ocorrência desta conjugação também entre bactérias de espécies diferentes, promovendo RMD's, associada aos genes *vanA* e *vanB*, que mediam alterações na terminação do pentapeptídeo, e podem ser transportados em plasmídeos. Estes genes vêm comprometendo seriamente o uso da vancomicina para o tratamento de infecções enterocócicas (MEDELL; HART; BATISTA, 2014; MURRAY; RESENTHAL; PFALLER, 2009).

Devido a sua importância clínica e epidemiológica, a vigilância contínua de VRE é obrigatória, para que seja possível criar medidas específicas para controlar e prevenir surtos, pois os pacientes colonizados por VRE carregam o microrganismo em sua microbiota intestinal, podendo permanecer colonizados por até dois anos, sendo que os cuidados de saúde e aquisição institucional em doentes com condições co-mórbidas são as principais associações de VRE (PERUGINI et al., 2015; SANDRI et al., 2014; MANFREDI; SABBATANI, 2009).

O uso excessivo da vancomicina tem sido uma preocupação há muitos anos, devido a sua resistência adquirida pelo *Enterococcus* spp. e pelo *Staphylococcus aureus*, sendo que estes microrganismos podem ser facilmente transmitidos no ambiente hospitalar, além disso, o VRE pode transferir sua resistência a outros microrganismos Gram positivos, onde o complexo gene enterococal van A, com a composição da parede celular alterada e elevada resistência tanto a oxaciclina quanto a vancomicina é transmitido (CARMONA et al., 2012).

3.6.2 Identificação de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina

3.6.2.1 Antibiograma e concentração inibitória mínima

Os testes de sensibilidade a antimicrobianos, no Brasil, são designados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), onde para detecção da resistência de *Enterococcus* spp. realiza-se a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) por método de diluição e o teste com ágar *screening* para vancomicina. O teste de susceptibilidade antimicrobiana *in vitro*, é analisado pela resposta de um determinado microrganismo frente a um agente antimicrobiano em níveis sanguíneos ou teciduais, sendo estes, geralmente atingíveis com doses prescritas desse agente, onde a CIM é a concentração mais baixa de um agente antimicrobiano com capacidade de impedir o crescimento visível de um microrganismo num teste de sensibilidade por diluição em ágar ou caldo. A detecção acurada de VRE pelo teste de disco-difusão requer que as placas sejam incubadas por 24 horas completas e que qualquer halo de inibição ao redor do disco de vancomicina seja examinado cuidadosamente com luz transmitida para checar a existência de pequenas colônias ou de um filme de crescimento dentro do halo de inibição (CLSI, 2015).

3.7 Epidemiologia

Para estimar a prevalência de uma doença entre os habitantes de uma comunidade é comumente utilizada uma metodologia epidemiológica estatística, da qual é representada pela razão entre o número de indivíduos que possuem a doença

na amostra total, pelo número total de indivíduos na amostra, em um momento temporal. Esta é de fundamental importância na gestão dos sistemas de saúde, pois permite identificar a probabilidade de um indivíduo sofrer determinada doença (MARTINEZ; ACHCAR, 2014).

As infecções bacterianas multirresistentes têm aumentado entre a UTI, UTIP e UTIN com impacto sobre os principais desfechos como mortalidade, tempo de estadia e custos para os hospitais. No Hospital Universitário da região sudeste do Brasil, desde 1998, o protocolo para profilaxia de infecção bacteriana em crianças submetidas à cirurgia cardíaca incluía vancomicina, aplicada dois ou mais dias antes da cirurgia. A vancomicina era aplicada mesmo contra qualquer suspeita de infecção hospitalar no pós-operatório. Em setembro de 2008, o primeiro paciente colonizado com VRE foi identificado na ala de oncologia, em agosto 2009 identificou-se a primeira infecção por VRE em um paciente pediátrico, seguido por quatro outros casos, resultando em três mortes (CARMONA et al., 2012).

Em um estudo na Espanha, 95 episódios de infecção bacteriana causada por *Enterococcus faecalis* foram identificados, 83,2% com origem hospitalar, 85,3% associada a procedimentos invasivos, 9,5% em recém-nascidos e 41,1% que tinham recebido previamente tratamentos com antibióticos de amplo espectro, demonstrando que o uso indiscriminado destes medicamentos é a possível causa da RM adquirida pelo microrganismo quando em contato com estes (FURTADO et al., 2014).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão serão apresentados na forma de artigo científico intitulado “**Avaliação atual de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina em uma unidade de tratamento intensivo adulto no sul do Brasil**”, a ser submetido à Revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, seguindo instruções conforme o Anexo D.

ARTIGO

Avaliação atual de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina em uma unidade de tratamento intensivo adulto no sul do Brasil

Current evaluation of vancomycin-resistant enterococci in a adult intensive care unit in southern Brazil

Cássio Alexsandro Pohl da Cunha¹; Jane Dagmar Pollo Renner¹; Danielly Joani Bullé¹.

1. Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.
2. Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente: Danielly Joani Bullé. Universidade de Santa Cruz do Sul. Avenida Independência, 2293, Universitário, CEP: 96815-900, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. E-mail: daniellybulle@unisc.br

Conflito de interesses: Nada a declarar

Fonte de financiamento: UNISC

RESUMO

Enterococos resistentes à vancomicina (VRE) são importantes patógenos hospitalares e tornaram-se cada vez mais comuns em pacientes internados na unidade de tratamento intensivo (UTI). O objetivo do estudo foi estimar a prevalência de VRE dos pacientes internados na UTI adulto de um hospital escola no sul do Brasil. Realizou-se um estudo transversal, de caráter retrospectivo e prospectivo, no período de abril de 2015 á abril 2016. Os dados retrospectivos foram obtidos do laboratório assistente e nos prontuários dos pacientes e, os dados prospectivos, nos prontuários dos pacientes e nas análises microbiológicas das amostras clínicas obtidas através de *swab* retal. Na análise retrospectiva das 663 culturas não se identificou VRE. Nas análises prospectivas identificou-se uma faixa etária média de 56,75 ($\pm 20,2$) anos, tempo médio de internação de 4,75 ($\pm 3,4$) dias, 23 (57,5%) mulheres, 33 (82,5%) brancos, 31 (77,5%) faziam tratamento antibacteriano, 25 (62,5%) tiveram algum procedimento invasivo, 29 (72,5%) possuíam alguma doença crônica e 9 (22,5%) faziam uso de fraldas, 6 (15%) pacientes estavam colonizados com *Enterococcus* spp., porém nenhum destes possuía VRE. Conclui-se que não houve casos, no período de abril de 2015 á abril de 2016, de VRE na UTI adulto de um hospital escola no sul do Brasil.

Palavras-chaves: Unidade de tratamento intensivo (UTI), *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (VRE), Microbiologia.

ABSTRACT

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) are important nosocomial pathogens and have become increasingly common in patients admitted to the intensive care unit (ICU). The aim of the study was to estimate the prevalence of VRE patients admitted to the adult ICU of a university hospital in southern Brazil. We conducted a cross-sectional study, a retrospective and prospective basis, from April 2015 to April 2016. The retrospective data were obtained from the assistant laboratory and records medical of patients and prospective data from records medical of patients and of the microbiological analysis of clinical samples from rectal swab. In a retrospective analysis of 663 cultures not if identified VRE. In prospective analyzes identified a mean age of 56.75 (\pm 20.2) years, average length of stay of 4.75 (\pm 3.4) days, 23 (57.5%) women, 33 (82.5%) were white, 31 (77.5%) did treatment anti-bacterial, 25 (62.5%) had an invasive procedure, 29 (72.5%) had a chronic disease and 9 (22.5%) used of diaper, 6 (15%) were colonized with *Enterococcus* spp., but none of these had VRE. It was concluded that there were no cases in April 2015 to April 2016 of VRE in the adult ICU of a university hospital in southern Brazil.

Keywords: Intensive Care Unit (ICU), Vancomycin-resistant enterococci (VRE), Microbiology.

INTRODUÇÃO

Os *Enterococcus* resistente á vancomicina (VRE) estão associados ás principais causas de infecções relacionadas á assistência em saúde (IRAS) em pacientes hospitalizados. Este gênero está presente na microbiota intestinal normal do ser humano, e possui uma facilidade em adquirir resistência quando em constante contato com fármacos glicopeptídicos. A capacidade que o VRE possui em transmitir sua resistência a outros microrganismos, através do transporte em plasmídeos por conjugação, torna fonte de preocupação nos ambientes hospitalares, principalmente nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), onde ocorre a predominância de procedimentos invasivos (Gilmore et al. 2015).

Os *Enterococcus* ssp, são resistentes intrinsicamente a baixos níveis de penicilina, cefalosporinas e aminoglicosídeos e podem possuir resistência adquirida a glicopeptídeos e altas concentrações de aminoglicosídeos (Metallidis et al. 2006). As infecções mais comuns são causadas pelas espécies de *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, a presença de genes *van A* e *van B* que codificam de alto nível de resistência à vancomicina é de grande preocupação devido à sua propagação a nível mundial (Mazuski et al. 2008).

A vigilância contínua de VRE é obrigatória, devido a sua importância clínica e epidemiológica, e através desta torna-se possível à criação de medidas específicas para controlar e prevenir surtos de microrganismos resistentes a múltiplas drogas (RMD's). Os pacientes colonizados por VRE podem permanecer com o microrganismo em sua microbiota intestinal por até dois anos, sendo este, capaz de transmitir sua resistência á outros microrganismos (Perugini et al. 2015, Sandri et al. 2014).

A prevalência de VRE, quando aplicada como metodologia epidemiológica estatística, determina o conhecimento da atual predominância do microrganismo na instituição, a aplicação desta na UTI adulto torna-se importante devido aos procedimentos invasivos aplicados neste setor, dos quais são os principais meios de disseminação dos microrganismos. Estudos demonstram os impactos promovidos pelo VRE nos índices de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados, além disso, este pode transferir resistência, por contato plasmidial, á outros microrganismos, aumentando o tempo de internação dos pacientes e elevando os custos para o hospital (Gilmore et al. 2015, Moraes et al. 2013, Oliveira et al. 2009). O objetivo do estudo visou estimar a prevalência de VRE em pacientes internados na UTI adulto de um hospital escola situado na região sul do Brasil.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo transversal, de caráter retrospectivo e prospectivo, em pacientes adultos, internados na UTI de um hospital escola no sul do Brasil no período de abril de 2015 a abril de 2016. O Hospital é caracterizado na região do vale do Rio Pardo por sua alta complexidade no atendimento à comunidade em geral, considerado referência em oftalmologia, cardiologia, neurologia, ortopedia, entre outros. São 191 leitos no total, dos quais 10 leitos estão na UTI adulto: os leitos estão separados em 3 áreas, uma com 8 leitos separados por cortinas e duas pias e 2 áreas que são separadas por gesso acartonado onde há uma cama e uma pia em cada uma. A equipe da UTI adulta é composta por 3 médicos, 4 enfermeiros, 20 técnicos de enfermagem, 4 fisioterapeutas, dois médicos residentes e dois médicos estudantes.

Coletou-se do período de abril de 2015 á dezembro de 2015, os dados retrospectivos em prontuários de pacientes que apresentaram a colonização e/ou infecção por VRE, identificados no *swab* retal ou em outras amostras biológicas pelo laboratório. No período de janeiro a abril de 2016, foram coletadas 40 amostras clínicas, através de *swabs* retais, de pacientes com no mínimo 72 horas de internação na unidade de tratamento intensivo adulto, quinzenalmente.

A análise prospectiva microbiológica foi realizada pela semeadura das amostras do *swab* retal em placas com meio ágar azida + sangue de carneiro, e estas foram incubadas durante 24 horas à 36°C para seu desenvolvimento. Após, realizou-se o método de gram e provas bioquímicas de catalase, NaCl 6,5% em meio BHI, PYR e bile esculina. Posteriormente, após confirmação de *Enterococcus* spp., semeou-se em meio seletivo com 0,4 ug de vancomicina, para verificação da sua resistência ao glicopeptídeo.

Os dados obtidos pela execução do projeto foram analisados, onde se comparou os microrganismos isolados com as variáveis de risco, sendo que as avaliações foram realizadas pela Correlação de Pearson, considerando os dados significativos quando $p \leq 0,05$.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), sob o parecer 1.432.353, atendendo a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Na análise retrospectiva da investigação de VRE, analisaram-se os resultados de 663 culturas, onde não houve pacientes colonizados ou infectados pelo microrganismo pesquisado.

Na fase prospectiva, coletou-se 40 amostras de *swab* retal de pacientes internados na UTI adulto, para investigação de VRE. Foram obtidas 6 (15%) amostras positivas para *Enterococcus* spp.

Dentre as características demográficas dos pacientes internados na UTI, 23 (57,5%) eram mulheres, a média de idade foi 56,75 (20,2) anos, sendo que 33 (82,5%) eram brancos (Tabela 1).

Os principais fatores de risco para colonização do *Enterococcus* spp. estão representados na Tabela 2, onde foi possível identificar o tempo médio de internação, 4,75 (3,4) dias, 31 (77,5%) pacientes faziam uso de antibióticos, 25 (62,5%) tiveram procedimentos invasivos durante sua internação, 29 (72,5%) possuíam algum tipo de doença crônica e 9 (22,5%) eram usuários de fralda.

No isolamento e identificação das cepas pelas culturas, identificou-se 6 (15%) pacientes que estavam colonizados com *Enterococcus* spp., destes, a média de idade foi 62,83 (22,2) anos, a média do tempo de internação foi 7,5 (5,7) dias, 4 (66,6%) eram mulheres, 5 (83,3%) eram brancos, , 6 (100%) faziam tratamento antimicrobiano, porém nenhum era usuário do glicopeptídeo, 4 (66,6%) tiveram algum procedimento invasivo, 5 (83,3%) possuíam alguma doença crônica, e 5 (83,3%) faziam uso de fraldas, porém não foi encontrado nenhum isolado resistente á vancomicina.

DISCUSSÃO

Considerando-se os dados epidemiológicos demográficos evidenciados no estudo, identificou-se uma média de idade de 56,75 (20,2) anos, inferior a encontrada em outros hospitais da região sul do Brasil, 78 anos (Resende et al. 2013), 60 anos (Sandri et al. 2014), e na região sudeste, 68,7 anos (Moraes et al. 2013). A faixa etária elevada é um fator de risco que está diretamente ligado às IRAS (Paes et al. 2014), dentre elas, a colonização e infecção pelo VRE, se esta for diminuída, conseqüentemente diminuirá o aparecimento do microrganismo.

Alguns estudos verificaram que o tempo de internação está associado com o aumento da prevalência e incidência de microrganismos resistentes em hospitais (Norcia et al. 2015, Calil et al. 2014, Dereli et al. 2013, Oliveira et al. 2012). No presente estudo, os pacientes permaneceram com uma média temporal de 4,75 ($\pm 3,4$) dias internados na UTI adulto, média inferior à de outras UTIs no país, no sul, 16 dias (Perugini et al. 2015), 21 dias (Sandri et al. 2014) e na região sudeste, 25,6 dias (Oliveira et al., 2009), reduzindo significativamente o risco do microrganismo tornar-se resistente ao glicopeptídeo, uma vez que a susceptibilidade do microrganismo adquirir resistência também pode ocorrer pelo tempo prolongado de internação (Brasil 2013, Oliveira et al. 2009).

Relacionado às doenças crônicas, sabe-se que pessoas contendo as mesmas, são mais suscetíveis a adquirir infecções por microrganismos, pela baixa imunidade que apresentam (Fonseca-Ruiz et al. 2014). No estudo aplicado, identificou-se 29 (72,5%) pacientes que possuíam doenças crônicas, porém não se encontrou VRE nestas, dado superior ao da região sudeste do Brasil, onde 20 (23,5%) pacientes com VRE possuíam doenças crônicas, dentre elas, diabetes mellitus, neoplasia, insuficiência renal, doença neurológica e corticoterapia (Moraes et al. 2013). O fato da incidência de VRE ser menor pode estar relacionado com os

demais fatores de risco apresentados, uma vez que um menor tempo de internação, uma elevada vigilância, a restrição no uso dos antibióticos e o controle e vigilância das IRAS, diminuem a proliferação deste, e conseqüentemente, apesar da baixa imunidade dos pacientes, o microrganismo não adquire resistência (Norcia et al. 2015, Carvalho et al. 2014, Moraes et al. 2014).

A predominância de procedimentos invasivos na UTI, como cateter venoso central, sonda vesical de demora e ventilação mecânica, facilita a transmissão da resistência do VRE à outros microrganismos, risco descrito em alguns estudos (Gilmore et al. 2015, Norcia et al. 2015, Fonseca-Ruiz et al., 2014, Carvalho et al. 2014, Paes et al. 2014, Oliveira et al. 2010). Resultados demonstraram que na região sudeste do Brasil, 97,5% dos pacientes tiveram episódios de infecção causada pelo *Enterococcus* spp. associadas à procedimentos invasivos (Oliveira et al. 2009), já na Espanha, se verificou um resultado inferior, 83,3% (Furtado et al. 2014). Apesar da elevada taxa de procedimentos invasivos aplicados na unidade analisada, esta ainda é inferior aos demais estudos, pois apenas 25 (62,5%) pacientes foram submetidos a tais ações, diminuindo o risco de transmissão do VRE, transmissão esta, que ocorre pela conjugação plasmidial em células bacterianas, onde uma age como doadora e a outra como receptora, associada aos genes *vanA* e *vanB*, que mediam alterações na terminação do pentapeptídeo, e podem ser transportados em plasmídeos (Medell et al. 2014, Murray et al. 2009).

Outros estudos evidenciaram que o uso empírico de antibióticos promove a seleção de microrganismos RMD's (Furtado et al. 2014, Paes et al. 2014). No estudo aplicado, 31 (77,5%) pacientes faziam uso de antibióticos durante sua internação, porém nenhum dos 6 (15%) pacientes colonizados com *Enterococcus* spp. utilizavam a vancomicina em seu tratamento. Um estudo realizado no sudeste do

Brasil, o uso prévio de antibióticos não foi considerado uma variável discriminante para VRE (Moraes et al. 2013), já no sul, identificou-se 57 (45%) pacientes com VRE que fizeram tratamento médio de 17,4 dias com glicopeptídeos (Perugini et al. 2015), promovendo um uso indiscriminado deste antibiótico, um dos principais fatores no surgimento de microrganismos resistentes (Carvalho et al. 2014, Moraes et al. 2014, Alonso et al. 2012, Batistão et al. 2012, Ijo et al. 2011, Lancis et al. 2011, Dias et al. 2011). O uso prudente e racional da vancomicina e ações programadas para controlar as IRAS, promovidas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), reduzem o aparecimento de microrganismos resistentes (Norcia et al. 2015).

As IRAS estão associadas com a transmissão horizontal de microrganismos, causadas pelo contato do profissional-paciente, profissional-ambiente e paciente-ambiente (Norcia et al., 2015; Oliveira et al., 2009), sendo mais frequente, no caso do VRE, ligadas a anormalidades estruturais do trato urinário e/ou manipulações urológicas (Colodner et al. 2006, Rosenthal et al. 2014, Sievert et al. 2013). No presente estudo, identificou-se que 9 (22,5%) pacientes faziam uso de fraldas, destes, 5 (12,5%) estavam colonizados com *Enterococcus* spp., dado significativo nesta correlação, porém não se encontrou resistência nestes. Outros estudos evidenciaram, no sudeste do Brasil, 16 (18,8%) pacientes com VRE que possuíam algum tipo de infecção (Moraes et al. 2013). Este fator está associado aos cuidados de saúde, realizados internamente na UTI pelos profissionais atuantes, e devido às ações programadas para controlar as infecções relacionadas à assistência em saúde, ocorre a redução do aparecimento de microrganismos RMD's.

Com o estudo, conclui-se que número de casos de VRE em pacientes internados nesta UTI adulto se mostra inferior aos demais estudos comparados. Observamos a presença de *Enterococcus* spp. na análise microscópica, nos testes

microbiológicos e nas provas bioquímicas das amostras, porém nenhuma apresentou resistência ao antibiótico na fase das culturas em ágar específico. O motivo da menor incidência de VRE está relacionado com as práticas hospitalares desta unidade e das características populacionais da região, pois uma baixa faixa etária, diminuição do tempo de internação, restrição no uso dos antibióticos e o controle e vigilância das IRAS, promovida pela CCIH, diminuem o risco da propagação do microrganismo (Norcia et al. 2015, Carvalho et al. 2014, Moraes et al. 2014, Paes et al. 2014).

Através dos resultados obtidos da situação epidemiológica de VRE na UTI adulto, espera-se contribuir para informar a atual prevalência deste, e que as estratégias aplicadas sejam mantidas, garantindo a prevenção do surgimento de tal resistência. Através da divulgação dos dados pretende-se contribuir para o debate técnico-científico a cerca das ações de controle da resistência deste microrganismo e para definição das principais ações a serem priorizadas, contribuindo para o avanço do conhecimento no campo da epidemiologia de VRE.

REFERÊNCIAS

Alonso SC, Sosa L, Arteta Z, Seija V, Mateos S, Perna A, Firpo M, Pereira G, Lombardo G, Añón X, Teliz M, Danese N, López M, Bueno J, Romeroc, Rozada R, Antelo V, Quijano AL, Oper D 2012. Uso racional de antimicrobianos en el departamento de medicina interna de un hospital universitario: resultados de una experiencia piloto. Revista Chilena de Infectología, 29: 7-13.

Batistão DWF, Gontijo-filho PP, Conceição N, Oliveira AG, Ribas RM 2012. Risk factors for vancomycin-resistant enterococci colonization in critically ill patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 107: 57-63.

BRASIL, ANVISA. Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 1: Biossegurança e Manutenção de Equipamentos em Laboratório de Microbiologia Clínica. 2013.

Calil K, Valente GSC, Silvino ZR 2014. Acciones y/o intervenciones de enfermería para la prevención de infecciones hospitalarias en pacientes gravemente enfermos: una revisión integrativa. *Enfermeria Global*, 34: 406-424.

Carmona F, Prado SI, Silva MFI, Gaspar GG, Belissimo-rodrigues, Martinez R, Matsuno AK, Carlotti APCP 2012. Vancomycin-resistant enterococcus outbreak in a pediatric intensive care unit: report of successful interventions for control and prevention. *Brazilian journal of medical and biological research*, 45: 158-162.

Carvalho ML, Araújo TRN, Santos CFB, Sousa AFL, Moura MEB 2014. Infecções hospitalares em unidade de tratamento intensivo neonatal. *Revista Interdisciplinar*, 7: 189-198.

Colodner R, Eliasberg T, Chazan B, Taz R 2006. Clinical significance of bacteriuria with low colony counts of *Enterococcus* species. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, 25: 238-241.

Dereli N, Ozayar E, Degerli S, Sahin S, Koç F 2013. Três Anos de Avaliação das Taxas de Infecção Nosocomial em UTI. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 63: 73-84.

Dias IOV, Coelho AM, Dorigon I 2015. Infecção do trato urinário em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos no período de 2009 a 2012. *Saúde (Santa Maria)*, 41: 209-218.

Gilmore MS, Rauch M, Ramsey MM, Himes PR, Varahan S, Manson JM, Lobregon F, Hancock LE 2015. Pheromone killing of multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* V583 by native commensal strains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112: 7273-7278.

Ijo I, Feyerharm J 2011. Pharmacy intervention on antimicrobial management of critically ill patients. *Pharmacy Practice*, 9: 106-109.

Lancis IF, Narbona IM, Sánchez RE, Sosias JP, Gomez GP, Garcell HG 2011. et al. Calidad de prescripción de agentes antimicrobianos en pacientes hospitalizados en servicios clínicos. *Revista Cubana de Medicina*, 50: 49-56.

Mazuski JE 2008. Vancomycin-resistant enterococcus: risk factors, surveillance, infections and treatment. *Surg Infect*, 9: 567-571.

Medell M, Hart M, Batista ML 2014. Sensibilidad antimicrobiana in vitro en aislamientos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* obtenidos de pacientes hospitalizados. *Biomédica (Bogotá)*, 34: 50-57.

Metallidis S, Chatzidimitriou M, Tsona A, Bisiklisa, Lazaraki G, Koumentaki E, Gikas A, Alexiou-daniel S, Nikolaidis P 2006. Vancomycin-resistant enterococci, colonizing the intestinal tract of patients in a university hospital in Greece. *Braz J Infect Dis* 10: 179-184.

Murray PR, Resenthal KS, Pfaller MA 2009. *Microbiologia médica*. 6. ed. Rio de Janeiro: *Guanabara Koogan*: 241-771.

Moraes, GM, Cohrs FM, Batista REA, Grinbaum RS 2013. Infecção ou colonização por micro-organismos resistentes: identificação de preditores. *Acta Paulista de Enfermagem*, 26: 185-191.

Moraes RB, Giustina AD, Farenzena EMV, Milman LM, Fedrizzi RS 2014. Microbiologic profile of hospitalized healthcare workers. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 60: 473-478.

Norcia BM, Capobiango JD, Vespero EC, Pelisson M 2015. Pacientes pediátricos portadores de enterobactéria resistente aos carbapenêmicos em um hospital escola do Sul do Brasil. *Journal of Infection Control*, 4: 11-15.

Oliveira AC, Beettcher L 2009. Aspectos epidemiológicos da ocorrência do *Enterococcus* resistente a Vancomicina. *Revista Escola de Enfermagem da USP*, 44: 725–731.

Oliveira AC, Kovner CT, Silva RS 2010. Infecção hospitalar em unidade de tratamento intensivo de um hospital universitário brasileiro. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 18: 97-104.

Oliveira AC, Andrade FS, Diaz MEP, Iquiapaza RA 2012. Colonização por micro-organismo resistente e infecção relacionada ao cuidar em saúde. *Acta Paulista de Enfermagem*, 25: 183-189.

Paes ARM, Câmara JT, Santos DAS, Portela NLC 2014. Epidemiological study of cross infection in Intensive Care Unit. *Revista de Enfermagem da UFPI*, 3: 10-17.

Perugini MRE, Sugahara VH, Dias JB, Magalhães GLM, Pelisson M, Marroni FEC, Yamada-Ogatta SF, Yamauchi LM, Vespero EC, Obara VY, Garbin RPB, Ribeiro MAG 2015. *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina: características clínicas e fatores de risco. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 36: 291-300.

Resende M, Caierão J, Prates JG, Nervaez GA, Dias CAG, d’Azevedo PA 2013. Emergence of *vanA* vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a hospital in Porto Alegre, South Brazil. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8: 160-167.

Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, Balkhy H, Hu B, Alvarez-Moreno C, Medeiros EA, Apisarnthanarak A, Raka L, Cuellar LE, Ahmed A, Navoa-Ng JA, El-Kholy AA, Kanj SS, Bat-Erdene I, Duszynska W, Van Truong N, Pazmino LN, See-Lum LC, Fernández-Hidalgo R, Di-Silvestre G, Zand F, Hlinkova S, Belskiy V, Al-Rahma H, Luque-Torres MT, Bayraktar N, Mitrev Z, Gurskis V, Fischer D, Abu-Khader IB, Berechid K, Rodriguez-Sánchez A, Horhat FG, Requejo-Pino O, Hadjieva N, Ben-Jaballah N, Garcia-Mayorca E, Kushner-Dávalos L, Pasic S, Pedrozo-Ortiz LE, Apostolopoulou E, Mejia N, Gamar-Elanbya MO, Jayatilleke K, de Lourdes-Dueñas M, Aguirre-Avalos G 2014. International nosocomial infection control consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module American Journal of Infection Control, Saint Louis, 42: 942-56.

Sandri AM, Silva GL, Soares SPT, Ramos F, Alcântara LR, Lutz L, Barth AL. Vancomycin resistant Enterococcus spp (VRE): Follow up during 9 years in a Tertiary Teaching Hospital in Southern Brazil. *Revista HCPA*, 34: 397-402.

Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S 2013. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Thorofare, 34: 1-14.

Tabela 1: Variáveis demográficas dos pacientes internados na UTI adulto

	n = 40	%
Sexo		
Homens	17	42,5
Mulheres	23	57,5
Cor da pele		
Branco	33	82,5
Não Branco	7	17,5
Idade		
18 – 25	3	7,5
26 – 30	1	2,5
31 – 35	1	2,5
36 – 40	3	7,5
41 – 45	2	5
46 – 50	4	10
≥ 51	26	65

Tabela 2: Fatores de risco nos pacientes com *Enterococcus* spp.

	<i>Enterococcus</i> spp.		P*
	n = 40 (%)	n = 6 (%)	
Tempo de internação na UTI			
(dias)			
3 – 5	33 (82,5)	3 (7,5)	
6 – 10	4 (10)	2 (5)	0,059
≥ 11	3 (7,5)	1 (2,5)	
Doença Crônica			
Sim	29 (72,5)	5 (12,5)	0,531
Não	11 (27,5)	1 (2,5)	
Procedimentos invasivos			
Sim	25 (62,5)	4 (10)	0,264
Não	15 (37,5)	2 (5)	
Tratamento com antimicrobiano			
Sim	31 (77,5)	6 (15)	0,160
Não	9 (22,5)	0 (0)	
Uso de fralda			
Sim	9 (22,5)	5 (12,5)	0,000
Não	31 (77,5)	1 (2,5)	

*Correlação de Pearson: dados significativos $P \leq 0,05$

5 CONCLUSÃO

A partir do estudo em questão, pode-se concluir que número de casos de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina em pacientes internados nesta unidade de tratamento intensivo adulto mostra-se inferior aos demais estudos realizados. Verificou-se que houve predomínio de pacientes que realizaram procedimentos invasivos (62,5%), utilizaram antimicrobianos (77,5%) e que possuíam doenças crônicas (72,5%).

Observamos presença de *Enterococcus* spp. na análise microscópica, nos testes microbiológicos e nas provas bioquímicas das amostras, porém nenhuma apresentou resistência ao antibiótico, o que demonstra o uso prudente e racional da vancomicina na UTI, diminuindo a possibilidade e a viabilidade do processo de resistência adquirida.

Diante da situação epidemiológica de VRE na unidade de tratamento intensivo adulto espera-se que o estudo contribua para informar a atual prevalência deste, e que as estratégias aplicadas sejam mantidas, garantindo a prevenção do surgimento de tal resistência. Através da divulgação dos dados pretende-se contribuir para o debate técnico-científico a cerca das ações de controle da resistência deste microrganismo e para definição das principais ações a serem priorizadas, contribuindo para o avanço do conhecimento no campo da epidemiologia de VRE em consonância com os princípios da ANVISA e da CCIH.

6 PERSPECTIVAS

- Informar a atual prevalência de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina na unidade de tratamento intensivo Adulto de um hospital escola do Rio Grande do Sul, com base em dados retrospectivos e prospectivos coletados e aplicados analiticamente e estatisticamente, evidenciando que apesar dos riscos e com probabilidades significativas para o aparecimento do microrganismo, o mesmo encontra-se sem resistência ao principal antibiótico glicopeptídico aplicado em seu combate, a vancomicina.
- Promover, com o projeto aplicado e o atual conhecimento fornecido, o cuidado para continuar evitando com que este microrganismo adquira resistência à vancomicina, e salientar a importância das boas práticas aos cuidados dos pacientes nestas unidades, evitando o risco de surgimento da mesma.

REFERÊNCIAS

ALONSO, S. C. et al. Uso racional de antimicrobianos en el departamento de medicina interna de un hospital universitario: resultados de una experiencia piloto. *Revista Chilena de Infectología*, v. 29, n. 1, p. 7-13, 2012.

BRASIL, ANVISA. Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 1: Biossegurança e Manutenção de Equipamentos em Laboratório de Microbiologia Clínica. 2013a.

BRASIL, ANVISA. Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 5: Tecnologias em Serviços de Saúde: Descrição dos Meios de Cultura Empregados nos Exames Microbiológicos. 2013b.

BRASIL, ANVISA. Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 6: Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica. 2013c.

BORGES, F. K. et al. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. *Revista HCPA*, v. 35, n.1, p. 20-26, 2015.

CALIL, K.; CAVALCANTI VALENTE, G. S.; SILVINO, Z. R. Acciones y/o intervenciones de enfermería para la prevención de infecciones hospitalarias en pacientes gravemente enfermos: una revisión integrativa. *Enfermería Global*, v. 34, p. 406-424, 2014.

CARMONA, F. et al. Vancomycin-resistant enterococcus outbreak in a pediatric intensive care unit: report of successful interventions for control and prevention. *Brazilian journal of medical and biological research*, v. 45, n.2, p. 158-162, 2012.

CARVALHO, M. L. et al. Infecções hospitalares em unidade de tratamento intensivo neonatal. *Revista Interdisciplinar*, v. 7, n. 4, p. 189-198, 2014.

CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Tenth Edition. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.

COMERLATO, C. B. et al. Presence of virulence factors in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* susceptible and resistant to vancomycin. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 108, n. 5, p. 590-595, 2013.

DERELI, N. et al. Três Anos de Avaliação das Taxas de Infecção Nosocomial em UTI. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 63, n. 1, p. 73-84, 2013.

DIAS, I. O. V.; COELHO, A. M.; DORIGON, I. Infecção do trato urinário em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos no período de 2009 a 2012. *Saúde (Santa Maria)*, v. 41, n. 1, p. 209-218, 2015.

FONSECA-RUIZ, N. J. et al. Infecciones asociadas a dispositivos en unidades de cuidado intensivo académicas vs no académicas. ¿Hay diferencia?. *CES Medicina*, v. 28, n. 2, 2014.

FURTADO, I. et al. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in blood of newborns with suspected nosocomial infection. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 56, n. 1, p. 77-80, 2014.

GILMORE, M. S. et al. Pheromone killing of multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* V583 by native commensal strains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 112, n. 23, p. 7273-7278, 2015.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

HOSPITAL SANTA CRUZ. Disponível em:
<<http://www.hospitalstacruz.com.br/sobre/>>. Acesso em 10 de set. 2015.

IJO, I.; FEYERHARM, J. Pharmacy intervention on antimicrobial management of critically ill patients. *Pharmacy Practice*, v. 9, n. 2, p. 106-109, 2011.

LANCIS, I. F. et al. Calidad de prescripción de agentes antimicrobianos en pacientes hospitalizados en servicios clínicos. *Revista Cubana de Medicina*, v. 50, n. 1, p. 49-56, 2011.

MANFREDI, R.; SABBATANI, S. Novel pharmaceutical molecules against emerging resistant Gram-positive cocci. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 14, n. 1, p. 96-108, 2009.

MARTINEZ, E. Z.; ACHCAR, J. A. Trends in epidemiology in the 21st century: time to adopt Bayesian methods. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, n. 4, p. 703-714, 2014.

MEDELL, M.; HART, M.; BATISTA, M. L. Sensibilidad antimicrobiana in vitro en aislamientos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* obtenidos de pacientes hospitalizados. *Biomédica (Bogotá)*, v. 34, n. 1, p. 50-57, 2014.

MORAES, R. B. et al. Microbiologic profile of hospitalized healthcare workers. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 60, n. 5, p. 473-478, 2014.

MURRAY, P.R.; RESENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. Microbiologia médica. 6. ed. Rio de Janeiro: *Guanabara Koogan*, p. 241-599-771, 2009.

NORCIA, B. M. M. et al. Pacientes pediátricos portadores de enterobactéria resistente aos carbapenêmicos em um hospital escola do Sul do Brasil. *Journal of Infection Control*, v. 4, n. 1, p. 11-15, 2015.

OLIVEIRA, A. C. de; KOVNER, C. T.; SILVA, R. S. Infecção hospitalar em unidade de tratamento intensivo de um hospital universitário brasileiro. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 18, n. 2, p. 97-104, 2010.

OLIVEIRA, A. C. et al. Colonização por micro-organismo resistente e infecção relacionada ao cuidar em saúde. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 25, n. 2, p. 183-189, 2012.

PAES, A. R. M. et al. Epidemiological study of cross infection in Intensive Care Unit. *Revista de Enfermagem da UFPI*, v. 3, n. 4, p. 10-17, 2014.

PERUGINI, M. R. E. et al. *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina: características clínicas e fatores de risco. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 36, n. 1, p. 291-300, 2015.

PUCCIARELLI, A. B.; TESSARI, A.; SPECHT, M. H. Enterococcus en aguas del arroyo Vicario: recuento, identificación y perfil de sensibilidad. *Revista Ciência e Tecnologia*, v. 16, n. 21, p. 20-26, 2014.

RUVINSKY, S. et al. Efectividad de un programa para mejorar el uso de antibióticos en niños internados en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención en Argentina. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 112, n. 2, p. 124-131, 2014.

SANDRI, A. M. et al. Vancomycin resistant Enterococcus spp (VRE): Follow up during 9 years in a Tertiary Teaching Hospital in Southern Brazil. *Revista HCPA*, v. 34, n. 4, p. 397-402, 2014.

SANTA CRUZ DO SUL (RS). Prefeitura. 2015. Disponível em: <<http://www.santacruz.rs.gov.br/municipio/historico-do-municipio>>. Acesso em set. 2015.

VILLALOBOS, A. P. et al. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica (Bogotá)*, v. 34, n. 1, p. 67-80, 2014.

APÊNDICE

APÊNDICE A: Ficha de coleta de dados epidemiológicos e hospitalares

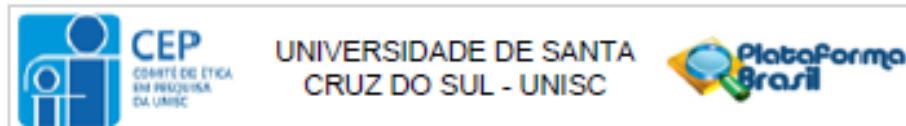
Ficha de coleta de dados projeto: PREVALÊNCIA DE *Enterococcus* spp. RESISTENTE À VANCOMICINA EM PACIENTES ADULTOS INTERNADOS NA UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO DE UM HOSPITAL ESCOLA DO RIO GRANDE DO SUL

QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO	
1. Registro do paciente: nº	
Nome Completo: _____	
Data de nascimento: __/__/____ Idade: _____ anos	
Sexo:	(0) Masculino (1) Feminino
Cor da pele:	(0) Branco (1) Não branco

QUESTIONÁRIO CLÍNICO		
CID:		
Tempo de internação na UTI adulto:		
Tratamento com antimicrobiano:	(0) Sim (1) Não	Se sim, qual(s)?
Procedimento(s) invasivo(s):	(0) Sim (1) Não	Se sim, qual(s)?
Doença(s) crônica(s):	(0) Sim (1) Não	Se sim, qual(s)?
Usuário de fralda:	(0) Sim (1) Não	

ANEXOS

ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE *Enterococcus* spp. RESISTENTE À VANCOMICINA EM PACIENTES ADULTOS INTERNADOS NA UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO DE UM HOSPITAL ESCOLA DO RIO GRANDE DO SUL

Pesquisador: Danielly Joani Bulé

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52584415.6.0000.5343

Instituição Proponente: Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.432.353

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa denominado "PREVALÊNCIA DE *Enterococcus* spp. RESISTENTE À VANCOMICINA EM PACIENTES ADULTOS INTERNADOS NA UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO DE UM HOSPITAL ESCOLA DO RIO GRANDE DO SUL. Esse projeto está sendo apresentado à disciplina de Trabalho de Curso I, do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul pelo acadêmico Cássio Alexandre Pohl da Cunha. A orientadora é a Profa. Ms. Danielly Joani Bulé e a co-orientadora a Profa. Dra. Jane Dagmar Polio Renner.

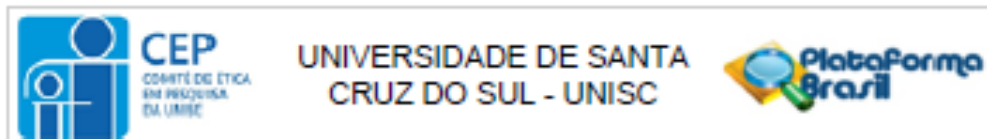
O projeto propõe-se a realizar um estudo analítico, observacional e transversal, onde serão incluídos dados retrospectivos de pacientes que estiveram internados na UTI Adulto, de abril à dezembro de 2015, com positividade para VRE, e serão analisadas, em uma fase prospectiva, de janeiro a abril 2016, amostras de pacientes com 72 horas de internação na UTI Adulto, para verificar existência de VRE. Os dados retrospectivos serão obtidos nos arquivos do laboratório assistente e nos prontuários dos pacientes e os dados prospectivos serão obtidos nos prontuários dos pacientes e nas análises das amostras clínicas.

Objetivo da Pesquisa:

Presentes, claros e exequíveis. São eles:

Objetivo Primário: estimar a prevalência de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina, em

Endereço: Av. Independência, nº 2293 - Bloco B, sala 603
 Bairro: Universitário CEP: 96.815-000
 UF: RS Município: SANTA CRUZ DO SUL
 Telefone: (51)3717-7680 E-mail: cep@unisc.br



Continuação do Parecer: 1.432.353

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado e em condições d ser executado. Atentar para a recomendação, qual seja:

-Refazer cronograma tanto no projeto quanto na Plataforma. O cronograma prevê coleta de amostras no período de janeiro a abril de 2016. O projeto está sendo analisado em março/2016.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_646715.pdf	18/12/2015 18:51:23		Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	18/12/2015 18:49:18	Cássio Alexandre Pohl da Cunha	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	18/12/2015 18:48:33	Cássio Alexandre Pohl da Cunha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.pdf	18/12/2015 08:53:18	Cássio Alexandre Pohl da Cunha	Aceito
Outros	CARTA_ACEITE.pdf	17/12/2015 21:33:00	Cássio Alexandre Pohl da Cunha	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	17/12/2015 21:19:35	Cássio Alexandre Pohl da Cunha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/12/2015 21:19:14	Cássio Alexandre Pohl da Cunha	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Neocscita Aprovação da CONEP:

Não

SANTA CRUZ DO SUL, 01 de Março de 2016

Assinado por:
Ingo Paulo Kessler
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603
 Bairro: Universitário CEP: 96.815-900
 UF: RS Município: SANTA CRUZ DO SUL
 Telefone: (51)3717-7880 E-mail: cep@unisc.br

ANEXO B: Carta de Aceite da Instituição co-participante



Santa Cruz do Sul, 16 de dezembro de 2015.

Prezados Senhores

Declaramos para os devidos fins, conhecer o protocolo de pesquisa intitulado **"PREVALÊNCIA DE *Enterococcus* spp. RESISTENTE À VANCOMICINA EM PACIENTES ADULTOS INTERNADOS NA UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO DE UM HOSPITAL ESCOLA DO RIO GRANDE DO SUL"**, desenvolvido pelo aluno do curso de Farmácia – UNISC, **Cássio Alexandre Pohl da Cunha** sob supervisão da **Prof. Ms. Danielly Joani Bullé**, bem como os objetivos e a metodologia do estudo proposto. Salientamos que publicações acerca dos dados obtidos no referido estudo devem ser previamente submetidos à análise da Instituição.

Afirmamos concordar com o parecer ético consubstanciado que será emitido pelo CEP da instituição proponente, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados.

Atenciosamente,

Katiuscia Brandenburg

Enf. Katiuscia Brandenburg
Coordenadora das Emergências e UTI Adulto / HSC

Giana Diesel Sebastiany

Prof. Dr. Giana Diesel Sebastiany
Diretora de Ensino, Pesquisa e Extensão / HSC

ASSOCIAÇÃO PRÓ-ENSINO EM SANTA CRUZ DO SUL - APESC

Rua Fernando Abott, 174 - 96.810-072 - Santa Cruz do Sul - RS - Fone/Fax: (51) 3713-7400 - www.hospitalstacruz.com.br - hsc@unisc.br

ANEXO C: Normas para publicação do artigo científico na Revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz

O manuscrito deve ser preparado em um software para edição de textos, em espaço duplo, fonte 12, paginado, figuras legendadas e referências. As margens devem ser de pelo menos 3 cm. As figuras deverão vir na extensão tiff, com resolução mínima de 300 dpi. Tabelas e legendas de figuras devem ser submetidas juntas em único arquivo. Somente figuras deverão ser encaminhadas como arquivo suplementar.

O MANUSCRITO DEVE SER ORGANIZADO NA SEGUINTE ORDEM:

Título resumido: com até 40 caracteres (letras e espaços)

Título: com até 250 caracteres

Autores: sem títulos ou graduações

Afiliação institucional: nome do autor, seção, departamento, laboratório, instituição e localização geográfica (cidade, estado e país); endereço completo somente do autor correspondente.

Resumo: com até 200 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves). Deve enfatizar novos e importantes aspectos do estudo ou observações.

Palavras-chave: devem ser fornecidos de 3 a 6 termos, de acordo com a lista Medical Subject Headings (Mesh) do Index Medicus.

Fonte de financiamento: Indicar as fontes de apoio financeiro e a mudança de endereço.

Introdução: deve determinar o propósito do estudo, oferecer um breve resumo (e não uma revisão de literatura) dos trabalhos anteriores relevantes, além de especificar quais novos avanços foram alcançados através da pesquisa. A introdução não deve incluir dados ou conclusões do trabalho em referência.

Materiais e Métodos: deve oferecer, de forma breve e clara, informações suficientes para permitir que o estudo seja repetido por outros pesquisadores. Técnicas padronizadas bastam ser referenciadas.

Ética: ao descrever experimentos relacionados a temas humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentos humanos (institucional ou regional) e de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Ao relatar experimentos em animais, indicar se diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais ou

qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório foram seguidas.

Resultados: devem oferecer uma descrição concisa das novas descobertas, com o mínimo julgamento pessoal. Não repetir no texto todos os dados contidos em tabelas e ilustrações.

Discussão: deve limitar-se ao significado de novas informações e relacionar as novas descobertas ao conhecimento existente. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas.

Agradecimentos: devem ser breves e concisos e se restringir ao absolutamente necessário.

Referências: devem ser precisas. Somente as citações que aparecem no texto devem ser referenciadas. Trabalhos não publicados, a não ser os já aceitos para publicação, não devem ser citados. Trabalhos aceitos para publicação devem ser citados como "in press"; nesse caso, uma carta de aceitação da revista deverá ser fornecida. Dados não publicados devem ser citados somente no texto como "unpublished observations"; nesse caso, uma carta com a permissão do autor deve ser fornecida. As referências ao final do manuscrito devem ser organizadas em ordem alfabética, de acordo com o **sobrenome do primeiro autor**.

NO TEXTO USE O SOBRENOME DOS AUTORES E A DATA:

Lutz (1910) ou (Lutz 1910)

Com dois autores, é: (Lutz & Neiva 1912) ou Lutz and Neiva (1912)

Quando há mais de dois autores, somente o primeiro é mencionado: Lutz et al. (1910) ou (Lutz et al. 1910).

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus.

Consultar: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

Ao final do trabalho, use os seguintes estilos de referências:

REVISTAS

1. Artigo de periódico padrão

1.1. *Impresso* Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL 2002. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 25: 284-287.

1.2. *On line* Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL 2002. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 25: e12140307.

1.3. *DOI* Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK 2009. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* doi: 10.1136/bmj.a2752.

2. Organização como autor

Diabetes Prevention Program Research Group 2002. Hypertension, insulin and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 40: 679-686.

3. Autores pessoais e organização como autor

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group 2003. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 169: 2257-2261.

4. Volume com suplemento

Geraud G, Spierings EL, Keywood C 2002. Tolerability and safety of frovatriptan with short and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache* 42 (Suppl. 2): S93-S99.

5. Artigo com errata publicada

Malinowski JM, Bolesta S 2000. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther* 22: 1151-1168. Erratum in *Clin Ther* 2001 23: 309.

6. Artigo publicado eletronicamente antes da versão impressa

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK 2002. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood* Nov 15 100: 3828-3831. Epub 2002 Jul 5.

LIVROS E OUTRAS MONOGRAFIAS

1. Autor pessoal

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA 2002. *Medical microbiology*, 4th ed., Mosby, St. Louis, 255 pp.

2. Capítulo em um livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM 2002. Chromosome alterations in human solid tumors. In B Vogelstein, KW Kinzler (eds.), *The genetic basis of human cancer*, McGraw-Hill, New York, p. 93-113.

3. Anais de Conferências

Harnden P, Joffe JK, Jones WG 2002. Germ cell tumours. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference, 2001 Sep 13-15, Leeds, UK, Springer, New York, 102 pp.

4. Dissertação e Tese

Borkowski MM 2002. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans*, PhD Thesis, Central Michigan University, Michigan, 78 pp.

MATERIAIS NÃO PUBLICADOS

1. No prelo

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M 2002. Signature of balancing selection in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, *in press*.

2. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB 2002. Anderson's electronic atlas of haematology [CD-ROM]. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

3. Artigo de periódico na Internet

Abood S 2002. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet] [cited 2002 Aug 12] 102. Available from: nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle.

ILUSTRAÇÕES

figuras e tabelas devem ser compreensíveis sem a necessidade de referência ao texto.

Figuras: as fotografias devem ser bem nítidas, com alto contraste, ampliadas em preto e branco em papel brilhante, se apresentadas lâminas, as figuras devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. As escalas devem ser indicadas por uma linha ou barra na figura, e referenciadas, se necessário, na legenda (por exemplo, bar = 1 mm etc.). Lâminas e gráficos devem ajustar-se tanto em uma coluna (8 cm) como na largura completa (16.5 cm) da página, e devem ser menores que a página para permitir a inclusão da legenda. As letras e números nas figuras devem ter tamanho legível após a redução ou a impressão. Ilustrações coloridas somente podem ser aceitas se os autores assumirem os custos. Como uma fotografia colorida ilustra a capa de cada fascículo de Memórias, os autores são convidados a submeter para consideração da revista ilustrações com legendas de seus manuscritos que poderão vir a ilustrar a capa.

Tabelas devem complementar, e não duplicar, o texto. Elas devem ser numeradas em algarismos romanos. Um título breve e descritivo deve constar no alto de cada tabela, com quaisquer explicações ou notas (identificadas com letras a, b, c etc.) colocadas abaixo.

OUTROS FORMATOS E ESTILOS DE ARTIGOS

Notas Técnicas: Notas Técnicas devem comunicar sucintamente novas técnicas individuais ou avanços técnicos originais. A nota inteira deve ocupar no máximo três páginas impressas, incluindo figuras e/ou tabelas (que significa em torno de 10 laudas em espaço duplo). O texto não deve ser dividido em seções. Assim, o estado da arte deve ser muito brevemente apresentado e resultados devem ser ligeiramente apresentados e discutidos ao mesmo tempo. Tabelas e figuras complementares poderão ser publicadas como dados complementares. Referências devem ser limitadas às essenciais e citadas no final da nota, com o mesmo formato, como em artigos completos. Devem ser apresentados um resumo breve e três palavras-chave.

Comunicações breves: devem ser breves e diretas. Seu objetivo é comunicar com rapidez resultados ou técnicas particulares. As comunicações não devem ocupar mais do que três páginas impressas, incluindo figuras e/ou tabelas. Não devem conter referências em excesso. As referências devem ser citadas no final do texto, com o mesmo formato usado em artigos completos. Um resumo breve e três palavras-chave devem ser apresentados.

Formato alternativo: os manuscritos podem ser submetidos seguindo os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produzidos pelo International Committee of Medical Journal Editors, também conhecidos como Vancouver Style. Nesse caso, os autores devem seguir as diretrizes da quinta edição (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47, ou no website <http://www.acponline.org/journals/resource/unifreqr/htm>), sendo responsáveis por modificar o manuscrito onde diferir das instruções aqui apresentadas, se o manuscrito for aceito para publicação. Os autores também deverão seguir os Uniform Requirements para quaisquer outras diretrizes omitidas nestas instruções. No caso de ensaios clínicos, é obrigatório informar o número de inscrição da plataforma REBEC.

Os autores também devem fornecer uma declaração de que os dados/resultados do manuscrito não são plágio e não foram publicados anteriormente.

Uma vez que um trabalho seja aceito para publicação, os autores devem enviar:

1. uma declaração de **affidavit** fornecida pela produção editorial da revista e assinada por todos os autores. Autores de diferentes países ou instituições podem assinar em diferentes folhas que contenham a mesma declaração;
2. uma declaração de **copyright** fornecida pela produção editorial da revista, assinada pelo autor correspondente;
3. **Taxas:** a revista não cobra taxas para publicação;
4. **Provas:** serão enviadas provas tipográficas aos autores para a correção de erros de impressão. As provas devem retornar para a Produção Editorial na data estipulada. Outras mudanças no manuscrito original não serão aceitas nesta fase.